



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

**ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON  
İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER  
HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES,  
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE  
DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Semanur CEYLAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Mart 2024**  
**İSTANBUL**



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

**ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON  
İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER  
HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES,  
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE  
DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Semanur CEYLAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Sebahat ÇAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Mart 2024**  
**İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Semanur CEYLAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### İMZA

#### **Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Sebahat ÇAM  
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

#### **Üyeler**

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI  
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU  
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)  
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

(imza) .....

Tarih: \_\_/\_\_/2024

## YAZAR BİLDİRİMİ

“ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Semanur CEYLAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2024

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Sebahat ÇAM katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Semanur CEYLAN



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yol gösteren, kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Fahri OVALI olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hocalarına,

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde, ihtiyaç duyduğum her alanda, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, tecrübesi ile yoluma ışık tutan kıymetli tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sebahat ÇAM'a,

Yaptığımız bu çalışmada destek ve katkılarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Özlem KALAYCIK ŞENGÜL'e, Uzm. Dr. Sabriye Gülçin BOZBEYOĞLU'na, Doç. Dr. Aşan ÖNDER ÇAMAŞ'a, Uzm. Dr. Mervener HEPOKUR'a, Doç. Dr. Ferit DURANKUŞ'a ve Prof. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ'e

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum başta sevgili eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman sevgilerini hissettiren, hayat boyu en büyük destekçilerim canım ailem; annem, babam ve ablama,

Tez yazımında desteğini esirgemeyen, varlığı ve sevgisi ile yanımda olan kıymetli eşim Dr. Fatih Emre CEYLAN'a ve onu yetiştiren ailesine,

Hayatıma girdiği günden bu yana mutluluk kaynağım olan, asistanlığım süresince küçücük dünyasından büyük fedakarlıklar yapmak zorunda kalan canım kızım Elif CEYLAN'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Semanur CEYLAN

# İÇİNDEKİLER

|                                                      |      |
|------------------------------------------------------|------|
| YAZAR BİLDİRİMİ .....                                | iii  |
| BİLGİLENDİRME .....                                  | iv   |
| TEŞEKKÜR.....                                        | v    |
| İÇİNDEKİLER .....                                    | vi   |
| KISALTMALAR.....                                     | viii |
| TABLO LİSTESİ.....                                   | x    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                   | xi   |
| ÖZET .....                                           | xii  |
| ABSTRACT.....                                        | xiv  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                               | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                              | 3    |
| 2.1. MAFLD.....                                      | 3    |
| 2.1.1. Tanım .....                                   | 3    |
| 2.1.2. Epidemiyoloji.....                            | 5    |
| 2.1.3. Etyopatogenez.....                            | 6    |
| 2.1.4. Histopatoloji.....                            | 7    |
| 2.1.5. Klinik .....                                  | 8    |
| 2.1.6. Tanı .....                                    | 9    |
| 2.1.6.1. Laboratuvar bulguları .....                 | 9    |
| 2.1.6.2. Görüntüleme yöntemleri .....                | 9    |
| 2.1.6.3. Karaciğer biyopsisi .....                   | 11   |
| 2.1.7. Tedavi .....                                  | 11   |
| 2.2. OKSİDATİF STRES.....                            | 12   |
| 2.2.1. Serbest radikaller ve oksidan moleküller..... | 13   |
| 2.2.2. Antioksidan savunma sistemleri .....          | 13   |
| 2.2.3. Dinamik tiyol/disülfid dengesi .....          | 14   |
| 2.2.4. İskemi modifiye albümin (İMA).....            | 15   |
| 2.3. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ.....                   | 15   |
| 2.3.1. C reaktif protein (CRP).....                  | 15   |
| 2.3.2. Sedimentasyon (ESR) .....                     | 16   |
| 2.3.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV) .....          | 16   |
| 2.3.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) .....       | 16   |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.5. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR).....                     | 17 |
| 2.3.6. Monosit/HDL kolesterol oranı (MHR).....                | 17 |
| 2.3.7. Ürik asit/ HDL kolesterol oranı (UHR).....             | 17 |
| 2.4. Depresyon .....                                          | 18 |
| 2.4.1. Depresyon ve MAFLD ilişkisi.....                       | 18 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                      | 20 |
| 3.1. OLGULARIN SEÇİMİ.....                                    | 20 |
| 3.2. ÇALIŞMAYA KATILAN ÇOCUKLARDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER ... | 21 |
| 3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER .....                             | 23 |
| 4. BULGULAR.....                                              | 24 |
| 5. TARTIŞMA .....                                             | 30 |
| 6. SONUÇ .....                                                | 40 |
| KAYNAKLAR .....                                               | 41 |
| EKLER                                                         |    |
| EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU                                   |    |
| EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU                     |    |
| EK 3: ÇOCUKLARDA ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (ÇADÖ-Y)       |    |
| EK 4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)                             |    |
| EK 5: İNTİHAL ORANI                                           |    |

## KISALTMALAR

|                                   |                                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>ABSU</b>                       | : Absorbans Birimi                                |
| <b>ALP</b>                        | : Alkalenfosfataz                                 |
| <b>ALT</b>                        | : Alanin aminotransferaz                          |
| <b>AST</b>                        | : Aspartat aminotransferaz                        |
| <b>ATP</b>                        | : Adenozin trifosfat                              |
| <b>BDÖ</b>                        | : Beck Depresyon Ölçeği                           |
| <b>BMI</b>                        | : Body Mass Index                                 |
| <b>BT</b>                         | : Bilgisayarlı Tomografi                          |
| <b>CAT</b>                        | : Katalaz                                         |
| <b>CRP</b>                        | : C Reaktif Protein                               |
| <b>ÇADÖ-Y</b>                     | : Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği        |
| <b>DKB</b>                        | : Diyastolik Kan Basıncı                          |
| <b>DM</b>                         | : Diyabetes Mellitus                              |
| <b>DNA</b>                        | : Deoksiribonükleik Asit                          |
| <b>DS</b>                         | : Disülfit                                        |
| <b>DTNB</b>                       | : [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic) acid]      |
| <b>DTT</b>                        | : Ditiyotritol                                    |
| <b>ESR</b>                        | : Sedimentasyon                                   |
| <b>GCKR</b>                       | : Glukokinase Regulator Protein                   |
| <b>GGT</b>                        | : Gama glutamil transferaz                        |
| <b>GR</b>                         | : Glutasyon Redüktaz                              |
| <b>GSH</b>                        | : Redükte Glutasyon                               |
| <b>GSH-Px</b>                     | : Glutasyon Peroksidaz                            |
| <b>GSSG</b>                       | : Okside Glutasyon                                |
| <b>GST</b>                        | : Glutasyon S-transferaz                          |
| <b>H</b>                          | : Hidrojen                                        |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen Peroksit                               |
| <b>HbA1c</b>                      | : Hemoglobin A1c                                  |
| <b>HDL</b>                        | : High Density Lipoprotein                        |
| <b>HGB</b>                        | : Hemoglobin                                      |
| <b>HOMA-IR</b>                    | : Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance |
| <b>IR</b>                         | : İnsülin Direnci                                 |
| <b>IU</b>                         | : İnternational Unit                              |

|                                  |                                                                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İMA</b>                       | : İskemi Modifiye Albümin                                                         |
| <b>LDL</b>                       | : Low Density Lipoprotein                                                         |
| <b>MAFLD</b>                     | : Metabolic Associated Fatty Liver Disease                                        |
| <b>MDB</b>                       | : Major Depresif Bozukluk                                                         |
| <b>MHR</b>                       | : Monosit/HDL Kolesterol Oranı                                                    |
| <b>MPV</b>                       | : Ortalama Trombosit Hacmi                                                        |
| <b>MRG</b>                       | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                   |
| <b>MRS</b>                       | : Manyetik Rezonans Spektroskopi                                                  |
| <b>NaBH<sub>4</sub></b>          | : Sodyum Borohidrit                                                               |
| <b>NAFLD</b>                     | : Non Alcoholic Fatty Liver Disease                                               |
| <b>NASH</b>                      | : Non Alcoholic Steatohepatitis                                                   |
| <b>NASPGHAN</b>                  | : North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition |
| <b>NLR</b>                       | : Nötrofil/Lenfosit Oranı                                                         |
| <b>NT</b>                        | : Native Thiol                                                                    |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | : Süperoksit Dismutaz                                                             |
| <b>OGTT</b>                      | : Oral Glikoz Tolerans Testi                                                      |
| <b>PLT</b>                       | : Trombosit                                                                       |
| <b>PUFA</b>                      | : Çoklu Doymamış Yağ Asitleri                                                     |
| <b>RDW</b>                       | : Eritrosit Dağılım Genişliği                                                     |
| <b>RNT</b>                       | : Reaktif Nitrojen Türleri                                                        |
| <b>ROT</b>                       | : Reaktif Oksijen Türleri                                                         |
| <b>S</b>                         | : Sülfür                                                                          |
| <b>SDS</b>                       | : Standart Deviasyon Skoru                                                        |
| <b>-SH</b>                       | : Reaktif Tiyol                                                                   |
| <b>-SH</b>                       | : Sülfhidril                                                                      |
| <b>SKB</b>                       | : Sistolik Kan Basıncı                                                            |
| <b>SOD</b>                       | : Süperoksid Dismutaz                                                             |
| <b>-S-S</b>                      | : Disülfid Bağları                                                                |
| <b>T.KOL</b>                     | : Total Kolesterol                                                                |
| <b>TG</b>                        | : Trigliserit                                                                     |
| <b>TT</b>                        | : Total Thiol                                                                     |
| <b>UHR</b>                       | : Ürik asit/ HDL Kolesterol Oranı                                                 |
| <b>USG</b>                       | : Ultrasonografi                                                                  |
| <b>WBC</b>                       | : White Blood Count                                                               |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 4.1. Çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerin incelenmesi. ....                  | 24 |
| Tablo 4.2. Klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması. ....  | 25 |
| Tablo 4.3. Thiol Disülfid ölçümlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması. ....                  | 26 |
| Tablo 4.4. Obez ve fazla kilolu hastalardaki hepatosteatoz düzeylerinin incelenmesi. ....               | 27 |
| Tablo 4.5. Hepatosteatoz gelişim riskini bağımsız olarak faktörlerin incelenmesi. ....                  | 27 |
| Tablo 4.6. Depresyon varlığının çalışma grupları arasında yaşlara göre karşılaştırılması. ....          | 27 |
| Tablo 4.7. Demografik ve klinik özelliklere göre depresyon varlığının değerlendirilmesi. ....           | 28 |
| Tablo 4.8. Klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümlerinin depresyon varlığına göre karşılaştırılması. .... | 29 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Erişkin MAFLD tanı kriterleri. ....                                                        | 4  |
| Şekil 2.2. Pediatrik MAFLD tanı kriterleri. ....                                                      | 5  |
| Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında Native Thiol ve Total Thiol düzeylerinin karşılaştırılması. .... | 26 |
| Şekil 4.2. Çalışma gruplarında depresyon varlığı oranları. ....                                       | 28 |



## ÖZET

### ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Çocukluk çağında prevalansı giderek artan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) 2021 yılından itibaren, ‘Çocuklarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı’ (MAFLD) olarak yeniden tanımlanmıştır. Bu tanımlama ile hastalığın metabolik hastalıklar ile ilişkisi daha net ve kapsamlı olarak ifade edilmiştir. Karaciğer yağlanması birçok ülkede kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir. Hastalığın erken tanısı mortalite ve morbiditeyi önlemek için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, MAFLD olan çocukları belirlemek, bu tanımlı kullanarak MAFLD’ın oksidatif stres, inflamasyon belirteçleri ve depresyon ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza 8-18 yaş arası, karaciğer yağlanması saptanan 50 çocuk (Grup 1), karaciğer yağlanması saptanmayıp ekzojen obezitesi olan 49 çocuk (Grup 2) ve 51 sağlıklı çocuk (Grup 3) dahil edildi. Tüm çocuklara karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için deneyimli bir radyolog tarafından abdominal USG yapıldı. İnflamasyon belirteçleri olarak tam kan sayımından elde edilen nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), Monosit (MON), Ortalama Trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), NEU/LYM, MON/HDL, Ürik a./HDL matematiksel olarak oranlandı. Oksidatif stres göstergesi olarak Tiyol/Disülfid dengesi parametreleri ve İskemi Modifiye Albümin (İMA) ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen çocukların depresyon durumlarını belirlemek amacıyla, 13 yaş altındaki çocuklara; Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y), 13 yaş ve üzerindeki çocuklara ise Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) anket olarak uygulandı. Kontrol grubunda Grup 1 ve Grup 2’ye göre sistolik ve diyastolik kan basınçları ile CRP düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Grup 1’de Grup 2’ye ve Grup 3’e göre WBC, GGT, HOMA-IR, MON/HDL, TG ve Ürik Asit/HDL düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. ALT düzeyleri Grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. İnflamasyon parametreleri olarak bakılan RDW, NEU/LYM ve sedimentasyon düzeyleri MAFLD grubunda kontrol grubuna göre

daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda Grup 1 ve Grup 2'ye göre antioksidan parametreler olan Native Thiol ve Total Thiol düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksekti. Native Thiol düzeyindeki bir birimlik artışın hepatosteatoz riskini %1,2 oranında azalttığı tespit edildi (OR (%95 GA): 0,988 [0,981-0,995]). Depresyon oranları; normal BMI grubunda Obez gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. MAFLD grubunda depresyon oranı ise diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda MAFLD ve obezitede oksidatif stresin arttığı gösterildi. Bu artış MAFLD tanılı hastalarda obez kontrollere göre daha yüksek bulundu. Çalışmamızda; MAFLD tanılı hastaların, hepatik steatozu tanımak ve takip etmek için faydalı noninvaziv belirteçler olan, UHR, MHR ve NLR gibi inflamasyon belirteçleri yüksek bulundu. Çalışmamızda BMI'ne göre fazla kilolu ve obez hastaların kontrol grubuna oranla daha depresif olduğu, bunların içinde de karaciğer yağlanması olanların depresyon oranlarının daha yüksek olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** MAFLD, İnflamasyon, Oksidatif Stres, Depresyon

## **ABSTRACT**

### **OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION MARKERS AND DEPRESSION LEVEL IN METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence is increasing in childhood. The term ‘Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)’ is suggested in 2021 to refer to fatty liver disease related to systemic metabolic dysregulation in children. Fatty liver is the most common cause of chronic liver disease in many countries. Early diagnosis of the disease is important to prevent mortality and morbidity. The aim of this study is to identify children with MAFLD and to investigate the relationship of MAFLD with oxidative stress, inflammation markers and depression using this definition.

Our study included 50 children with fatty liver (Group 1), 49 children with exogenous obesity without fatty liver (Group 2), and 51 healthy children (Group 3) between the ages of 8 and 18 years. Abdominal ultrasonography was performed by an experienced radiologist to evaluate fatty liver in all patients. Neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), Monocyte (MON), Mean Platelet volume (MPV), erythrocyte distribution width (RDW) obtained from complete blood count and NEU/LYM, MON/HDL, Uric a./HDL were used as inflammation markers. Thiol/Disulfide balance parameters and Ischemia Modified Albumin (IMA) were measured as indicators of oxidative stress. In order to determine the depression status of the children. The Children’s Anxiety and Depression Scale (CADS) and the Beck Depression Scale (BDI) were administered. Systolic and diastolic blood pressures and CRP levels were found to be significantly higher in Group 1 and Group 2 compared to the control group. WBC GGT, HOMA-IR, MON/HDL, TG, UricAcid/HDL levels were found to be significantly higher in Group 1 compared to Group 2 and Group 3. ALT levels were significantly higher in Group 1 compared to the other groups. RDW, NEU/LYM ratio and erythrocyte sedimentation rate, considered as inflammation parameters, were found to be higher in the MAFLD group than in the control group. The antioxidant parameters Native

Thiol and Total Thiol levels were significantly higher in the control group compared to Group 1 and Group 2. It was found that a one-unit increase in Native Thiol level reduced the risk of hepatosteatosiis by 1.2% (OR (95% CI): 0.988 [0.981-0.995]). The depression rate was found to be higher in the MAFLD group than other groups.

In conclusion, our study showed that oxidative stres increases in MAFLD and obesity. This increase was most significant in patients diagnosed with MAFLD. In our study; patients diagnosed with MAFLD were found to have higher levels of inflammation markers such as UHR, MHR and NLR. In our study, it was shown that overweight and obese patients were more depressed than the control group, and the rate of depression was higher in those with fatty liver.

**Keywords:** MAFLD, Inflammation, Oxidative Stress, Depression

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağında obezitenin yaygınlaşması, beraberinde metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına ve karaciğer yağlanması gibi obeziteye bağlı komplikasyonların daha erken yaşlarda görülmesine yol açmıştır. Karaciğer yağlanması birçok ülkede kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedeni haline gelmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (Non Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) prevalansı obez çocuk ve ergenlerde %34,2 iken genel pediatrik popülasyonda bu oran %7,6 dır (1).

NAFLD; genetik bozukluklar, metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, yağlanmaya sebep olabilecek ilaç ve alkol alımından bağımsız olarak ortaya çıkan kronik hepatik steatoz olarak tanımlanmaktadır. NAFLD tanımında metabolik sebeplere odaklanılmaması, tanım içindeki ‘alkolik’ teriminin damgalayıcı vasıfta olması dahil birçok sorun nedeniyle; metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı ‘MAFLD’ terimi ortaya çıkmıştır (2).

Çocuklarda metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD) 2021 yılında farklı ülkelerden katılan ve konu ile ilgilenen uzmanların görüş birliğiyle NAFLD yerine kullanılması önerilen yeni bir tanımlamadır. Bu tanımlama ile hastalığın metabolik hastalıklar ile ilişkisi daha net ve kapsamlı olarak ifade edilerek, dışlama kriterleri yerine hastalık tanımlayıcı pozitif kriterler ortaya koyulmuştur (2).

Hastalığın erken tanısı mortalite ve morbiditeyi önlemek için önemlidir. Hepatik steatozlu olguları tanımak ve takip etmek için ucuz, kolay, noninvaziv inflamatuvar belirteçlere ihtiyaç vardır. Monosit/HDL, Ürik asit/HDL, Nötrofil/Lenfosit gibi serum belirteçleri, NAFLD ile ilişkilendirilmiştir (3-5).

MAFLD patofizyolojisinde ana faktör hepatositlerde yağ birikimine neden olan insülin direnci ve oksidatif stresi takiben ortaya çıkan inflamatuvar yanıt olarak bilinmektedir. Oksidatif stres, vücuttaki çeşitli reaksiyonlar sonucu meydana gelen oksitlenmiş son ürünlerdeki aşırı artıştır. Tiyoller fizyolojik oksidanlarla etkileşime giren en önemli oksidatif tamponlardır. Tiyol grupları, oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfit bağ yapılarına dönüşür. Böylece hayati Tiyol/Disülfit homeostazisi korunur. Tiyol-disülfit

dengesi, antioksidan savunma, inflamasyon, immün yanıt, apoptozis ve hücre içi sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (6, 7).

NAFLD tanılı çocuklarda sosyal ve psikolojik etkilenme de görülebilmektedir. NAFLD, depresyon dahil olmak üzere çok sayıda karaciğer dışı durumla ilişkilendirilmiştir. Depresyon, kronik inflamatuvar yanıtı aktive eder. Bu inflamasyon ve oksidatif stres her iki hastalığın patogeneğinde ve ilerleğinde rol oynar (8).

Bu çalışmanın amacı, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan çocukları belirlemek, bu tanımı kullanarak, MAFLD'ın oksidatif stres, inflamasyon belirteçleri ve depresyon ile ilişkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MAFLD

#### 2.1.1. Tanım

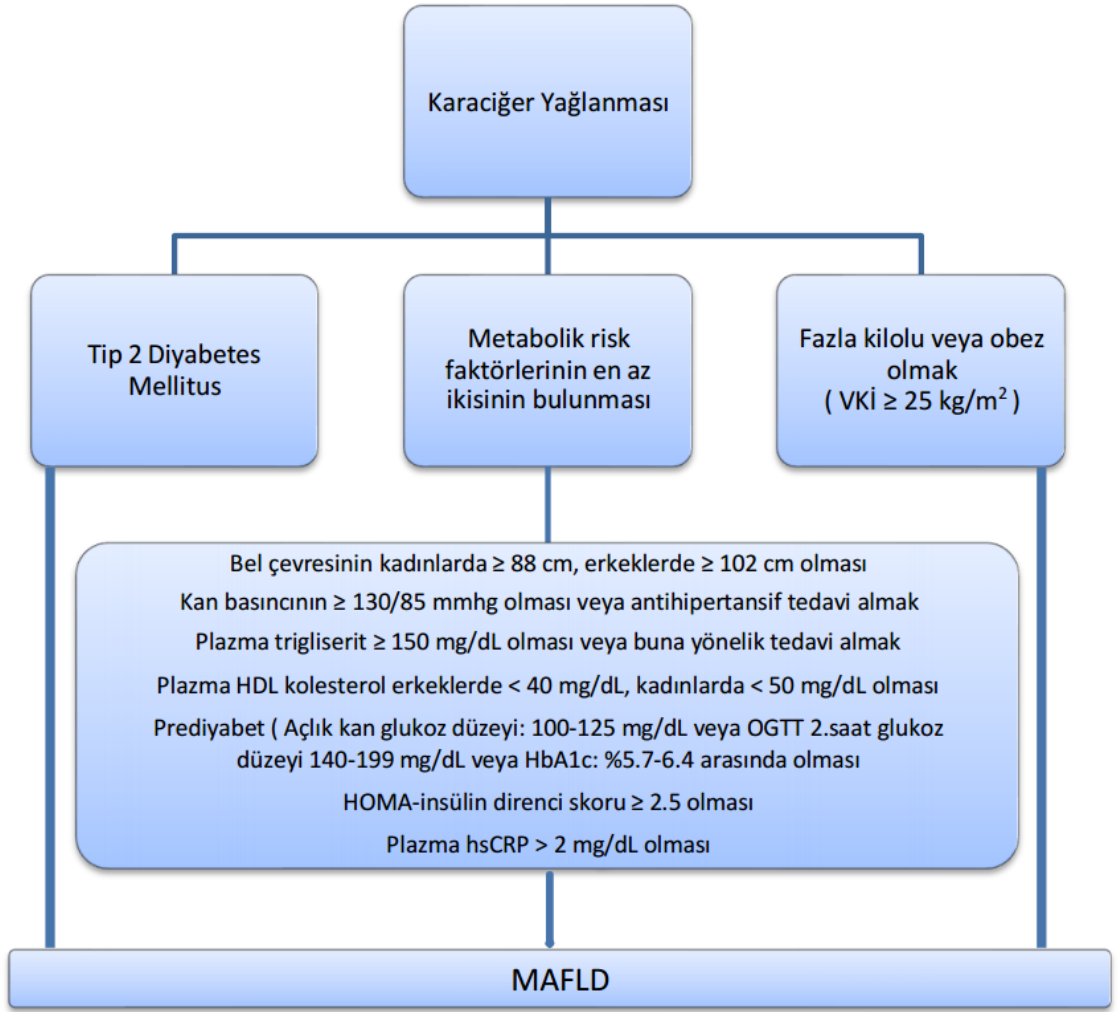
Çocukluk çağı obezitesi tüm dünyada hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Bu artış, insülin direnci yoluyla metabolik hastalıkların ortaya çıkmasına ve obeziteye bağlı komplikasyonların daha erken yaşlarda görülmesine yol açmıştır (2).

Pediyatrik NAFLD obezite ile olan ilişkisi nedeniyle çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmiştir. NAFLD; enfeksiyonlara, metabolik veya genetik bozukluklara, alkol tüketimine veya ilaçlara ikincil olmaması koşuluyla, hepatositlerin %5 ve daha fazlasında veziküler yağ infiltrasyonunun olduğu, kronik hepatik steatoz olarak tanımlanan bir dışlama tanısıdır (9).

Hastalık Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), obezite ve dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerle yakından ilişkilidir. Hastalığın metabolik hastalıklar ile ilişkisinin daha net ve kapsamlı olarak ifade edilmesi, dışlama kriterleri yerine hastalık tanımlayıcı pozitif kriterlerin yer alması istenerek metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olarak revize edilmesi önerilmiştir. Bu öneri erişkinlerde 2020 yılında uluslararası bir panelde hepatoloji uzmanları tarafından görüş birliğiyle kabul edilmiştir (10).

Bu yeni tanımlamaya göre; görüntüleme, biyobelirteç veya karaciğer histolojisi ile anormal karaciğer yağlanması tespit edilen hastalarda, aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin bulunması halinde erişkin MAFLD tanısı koyulmaktadır.

- Aşırı kilolu olmak veya obezite
  - Tip 2 Diyabetes Mellitus
  - Metabolik fonksiyon bozukluğunu gösteren kriterlerden en az ikisinin bulunması
- (11).



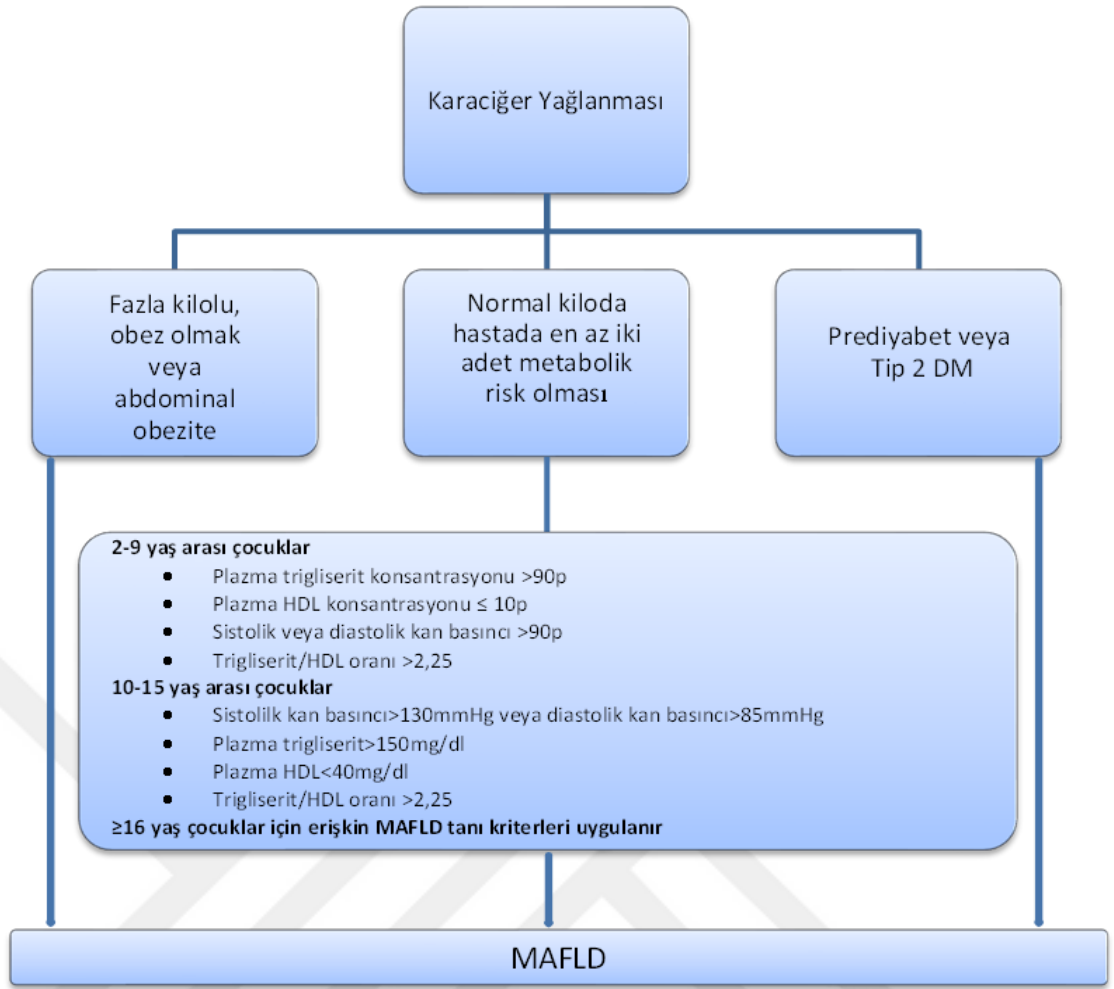
Şekil 2.1. Erişkin MAFLD tanı kriterleri.

Pediyatrik uygulamaya yönelik MAFLD tanı kriterleri ise 2021 yılında; pediatrik, pediatrik obezite uzmanları ve pediatrik hepatologlardan oluşan uluslararası bir uzman panelinde önerildi ve uyarlandı (2).

Hepatik steatoz tespit edilen hastalarda aşağıda belirtilen üç kriterden en az birinin bulunması halinde pediatrik MAFLD tanısı koyulmaktadır.

- 1) Fazla kilolu veya obez olmak (<5 yaş çocuklarda BMI> 2SDS, 5-15 yaş arasındaki çocuklarda BMI> 1SDS) veya abdominal obezite (bel çevresi > 90p)
- 2) Prediyabet veya tip 2 DM varlığı
- 3) Metabolik disfonksiyonu gösteren kriterlerden en az ikisinin bulunması (yaş ve cinsiyet persantillerine göre hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük serum HDL kolesterol düzeyi, Trigliserid/HDL oranının 2.25'ten fazla olması)

16 yaş ve üzeri adölesanlarda ise erişkin MAFLD tanı kriterleri kullanılır.



Şekil 2.2. Pediatrik MAFLD tanı kriterleri.

### 2.1.2. Epidemiyoloji

MAFLD dünya çapında çocuk ve yetişkinler için büyüyen bir sorundur. Küresel hastalık yükü çalışmaları, yaş ve cinsiyete bakılmaksızın çocuklarda, ergenlerde ve erişkinlerde son otuz yılda NAFLD ve alkol dışı steatohepatit (Non Alcoholic Steatohepatitis, NASH) prevalansında ciddi bir artış olduğunu göstermiştir (12). Çocuklarda MAFLD prevalansı; tanıma, serum ALT düzeylerine, ultrasonografi veya karaciğer biyopsisi ile tarama yapılmasına bağlı olarak değişebilir. MAFLD'ı ölçmek için kullanılan yöntemlerdeki değişkenlik, çalışmalarda önemli ölçüde heterojenliğe yol açmıştır (2).

Çocuklarda MAFLD'ın toplum ortalama prevalansının genel popülasyon çalışmalarında %7,6, çocukluk çağı obezitesi kliniklerine dayalı çalışmalarda ise %34,2 olduğunu tahmin edilmiştir. Küresel olarak, gençlerde MAFLD ve NASH yaygınlığı 1990'da 19,34 milyondan 2017'de 29,49 milyona yükselmiştir. En büyük artış Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yaşanmıştır. Çocuklarda MAFLD prevalansı etnik kökene göre de değişmektedir. Hispanik (%11,8) ve Asyalı (%10,2) etnik kökenden gelen çocuklarda, beyaz ırktan (%8,6) çocuklarla karşılaştırıldığında MAFLD prevalansı daha yüksektir (1).

Erkeklerde kızlara göre MAFLD sıklığı daha fazladır. Genel genç nüfusta erkeklerde %9 iken kızlarda %6,3 oranındadır. Bu oran hastaların beden kitle indeksi (BMI) artması ile artar. MAFLD, obez erkeklerde %35,3 obez kızlarda %21,8 oranında görülmektedir (1).

MAFLD'lı çocukların %23'ünü kapsayan NASH prevalansı da endişe vericidir. NASH gelişen hastaların %9'unda ilerlemiş fibrozis veya siroz görülmüştür. Bu da hastalığın çocukluk çağında bile ciddi komplikasyonlara ilerleyebildiğini göstermektedir (1).

### **2.1.3. Etyopatogenezi**

Genetik ve çevresel faktörler, insülin direnci, oksidatif stres, beslenme gibi etkenlerin her biri çocuklarda MAFLD gelişimi ile ilişkilidir (7, 13).

MAFLD patogenezi etkili olan birçok genetik faktör bulunmuştur. PNPLA3 I148M gen polimorfizmi, TM6SF2 rs5854292624 geni ve glukokinase regülör protein (GCKR) rs126032623 geni varyantları, pediatrik grupta NASH ve fibrozis gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bilinen mutasyonlardır (13).

Maternal obezite, gebelik sürecinde metabolik sendrom, gestasyonel diyabet ve intrauterin gelişme geriliği gibi bazı prenatal faktörlerin de pediatrik NAFLD gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir (14).

MAFLD patogenezi beslenmenin rolü büyüktür. Artmış fruktoz alımı, glisemik indeks yüksek besinler ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin hepatosteatoz gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Fruktoz metabolizması için önemli bir enzim olan fruktokinazın hepatik mRNA ekspresyonunu ve lipogenez için önemli bir enzim olan yağ asidi sentaz'ın anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir. Jensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, fruktozun lipogenez ve yağ oksidasyonu üzerindeki etkisini ve fruktokinazın MAFLD gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (15).

Glukoz ve fruktoz bileşenleri, denovo lipogenezi uyarır ve  $\beta$ -yağ asidi oksidasyonunu bloke eder. Her iki yolun da karaciğer yağlanması tetiklediği gösterilmiştir. Bu etkiler, fruktozun fruktokinaz tarafından metabolizmasına atfedilir, bu da nükleotit döngüsü ve ürik asit üretimi ile ATP'de bir düşüşe yol açar, bu düşüş karaciğerdeki lipojenik süreci şiddetlendiren prooksidatif ve proinflamatuvar etkilere sahiptir (15).

Schwimmer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 8 haftalık düşük serbest şeker diyeti denemesinde, bu gruba randomize edilen çocuklarda hepatik steatozun azaldığını ortaya koydular (16). Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), MAFLD'da kapsamlı bir şekilde

incelenmiştir. Omega-3 yağ asidi, özellikle dokosaheksaenoik asit ve eikosapentaenoik asit, peroksizom proliferatörüyle aktiveleştirilen reseptör alfa'nın upregülasyonu yoluyla karaciğer steatozunda azalmaya ve bunun sonucunda yağ asidi oksidasyonunda artışa ve lipogenezde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (17). Yüksek lif, çoklu doymamış yağlar ve antioksidanlarla karakterize edilen 'Akdeniz diyeti'nin, faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (18). MAFLD'in yönetiminde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini içeren uluslararası klavuzlara Akdeniz diyeti önerisi dahil edilmiştir (13).

MAFLD için bir risk faktörü olarak disbiyozun rolü araştırılmıştır. Fare modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada hepatosteatozlu non-diyabetik obez kadın hastalardan alınan dışkı mikrobiyotası, sağlıklı farelere nakledilmiş ve farelerde hepatosteatoz gelişiminin tetiklendiği gösterilmiştir (19). Soderberg ve ark. çocukluk çağı obezitesi ve MAFLD'da anne obezitesiyle ilişkili bebek disbiyozunun nedensel rolünü destekleyen kanıtlar göstermiştir (20). Schwimmer ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada, tanısı biyopsi ile koyulmuş 87 MAFLD'lı çocuk ve MAFLD'ı olmayıp obezitesi olan 37 çocuk kontroller karşılaştırılmış. MAFLD'lı çocukların dışkı mikrobiyomlarının bağırsak disbiyozunun yanı sıra inflamatuvar bakteriyel ürünleri kodlayan genlerin de daha fazla olduğu gösterilmiştir (21).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci NAFLD patofizyolojisinde en önemli mekanizmalardan birisidir. Normal şartlar altında pankreas beta hücreleri kan glikoz seviyesine yanıt olarak insülin salgırlarlar. İnsülin, yağ dokusu da dahil olmak üzere birçok metabolik doku üzerinde etkilidir. Hepatositlerde insülinin glikojen depolanması, glikoneogenez inhibisyonu ve denovo lipogenezin aktivasyonu olmak üzere üç temel görevi vardır. NAFLD olan hastalarda artmış adiposit lipolizi ve bunun sonucunda hepatik alım için serbest yağ asitlerinin artışı, hepatik glikojen depolanmasının azalması ve glikoneogenez artışı sonucu insülin direnci gelişir. Bunun sonucunda hepatositlerde lipit birikimi (steatoz) görülür. Artan lipit yükü adipoz dokuda dolaşır ve adipositlerin zaten azalmış olan lipit depolama kapasitesiyle birlikte lipit damlacığı olarak birikir. Hepatositlerde lipit damlacıklarının içinde nötral lipitlerin uyum sağlayamaması sonucu hücreler lipotoksik biyoaktif lipitlere maruz kalır. Lipotoksiste, insülin yolağını daha da bozar ve oksidatif hasar oluşur ve çeşitli yollarla inflamasyonu teşvik eder. Bu mekanizmaların NAFLD'ın tüm evreleri için etkili olduğu düşünülmektedir (22).

#### **2.1.4. Histopatoloji**

MAFLD'in ana morfolojik bulgusu olan hepatosteatoz, hepatositlerde anormal yağ birikimi olarak tanımlanır. MAFLD tanısı için temel kriter, hepatositlerin %5 ve daha

fazlasında makroveziküler yağlanma (çekirdek boyutuna eşit veya ondan daha büyük, sıklıkla çekirdeğin yerini değiştiren yağ damlacığı) veya mikroveziküler yağlanma (sitoplazmada küçük lipit kesecikleri) varlığıdır. Pediatrik popülasyonda iki farklı histolojik hasar türü tanımlanmıştır (23, 24).

Tip 1’de; balonlaşma dejenerasyonu, lobüler inflamasyon ve/veya perisinüzoidal fibrozis şeklinde hepatoselüler hasarın yanı sıra, sentrilobüler alanda daha şiddetli olan, hücre içi lipid damlacıkları içinde nötr lipitlerin birikmesi şeklinde steatoz ile ortaya çıkar. Bu özellikler klasik olarak obez yetişkinlerde NASH ile ilişkilidir. Tip 2’de ise; portal ve/veya periportal alan baskın inflamasyon ve bazı olgularda portal fibrozis ile gider. Hafif düzeyde periportal alana sınırlı olup balonlaşma dejenerasyonu nadiren gösterir. Tip 2 hepatik hasar çocuklarda en sık görülen tiptir (25).

Mikroveziküler yağlanma; inflamasyon, fibrozis, balonlaşma ve megamitokondri varlığı açısından hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir (26). Erişkin NAFLD tanısında hepatositlerin %5 ve daha fazlasında makroveziküler yağlanma olması histolojik kriteri kullanılmıştır. Ancak bu yöntem, pediatrik NAFLD’da görülen histolojik modellerin tam olarak yansıtmamıştır (23).

Pediatrik NAFLD Histolojik Skoru geliştirilmiştir ancak geçerliliği ile alakalı çalışmalar devam ettiğinden klinik olarak kullanılmamaktadır (27). Her ne kadar histolojik değerlendirme, tanı için altın standart olsa da invaziv olması nedeniyle vakaların büyük çoğunluğunda karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır (28).

### **2.1.5. Klinik**

NAFLD hastaları genellikle asemptomatiktir. Klinik bulgular nonspesifik olup sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, depresyon, dispeptik yakınmalar olarak ortaya çıkabilmektedir. NAFLD ve NASH tanılı çocuklar genellikle obez veya fazla kiloludur. Bu duruma genelde abdominal obezite de eşlik etmektedir. Bu hastalarda nadiren hepatomegali görülebilir (29). Karın ağrısının hepatomegali nedeniyle karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı ortaya çıkabileceği gibi, obezite ile ilişkili gastroözefageal reflü, kabızlık, safra yolu hastalıklarına bağlı olabileceği de düşünülmektedir. Stria, akantozis nigrikans, abdominal obezite eşlik eden fizik muayene bulgularındandır (30).

NAFLD’da fibrozis ve siroz gelişirse fiziksel, bilişsel ve sosyal fonksiyonlarda bozulmalar ortaya çıkabilir (31). Sarılık, asit, ensefalopati, palmar eritem, tenar-hipotenar atrofi ve spider anjioma siroz gelişen hastalarda görülebilmektedir. Kronik karaciğer

hastalığına ilerleyen NAFLD olgularında tanı esnasında splenomegali tespit edilebilir (30, 32).

### **2.1.6. Tanı**

Pediyatrik MAFLD'da tanısal testler, inflamasyon düzeyinin saptanması, fibrozis evresinin belirlenmesi ve ayırıcı tanı yapılabilmesi için kullanılır. Tanısal testler histopatolojik, radyolojik ve biyobelirteçler olarak 3 grupta incelenebilir. Noninvaziv testler, klinikte rutin pratikte alınan biyokimyasal testler ve karaciğer görüntülemesidir. Çocuklarda fibrozis tespiti için serum biyobelirteci, skoru veya görüntüleme yöntemi olmadığı için MAFLD tanısı ve derecesinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır (13, 33, 34).

Pediyatrik NAFLD tanısından şüphe edilen bir hastanın tetkik sürecinde birlikte bulunabilecek kronik karaciğer hastalıkları açısından araştırılması gerekir (13).

#### **2.1.6.1. Laboratuvar bulguları**

NAFLD tanılı hastalarda serum transaminazları normal veya yüksek olabilir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimlerinde hafif-orta düzeyde, normal değer üst sınırının 5-6 katı bir yükselme olmaktadır. AST/ALT oranı genellikle 1'den küçüktür. Siroz gelişenlerde ise bu oran genellikle 1'den büyüktür. ALT ve AST düzeylerinin normal olması NAFLD tanısını dışlamaz, yüksek olmaları ise tek başına NAFLD tanısı koymak için yeterli değildir (35).

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) kılavuzunda, NAFLD taramasında, sınırlılıklarına rağmen ALT'nin kullanılması önerilmektedir. Tarama testi olarak ALT kullanımında, kız çocuklarda 22 U/L, erkek çocuklarda 26 U/L üzeri ALT değerlerinin önemsenmesi ve ALT'nin 3 aydır normalin üst sınırından 2 kat yüksek izlendiği hastaların taranması gerekliliği vurgulanmaktadır (35).

NASH tanılı çocukların tedavisine yönelik yapılan bir klinik çalışmada, karaciğer histolojisindeki değişiklikler ile GGT'deki dinamik değişikliklerin anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (36).

#### **2.1.6.2. Görüntüleme yöntemleri**

NAFLD tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri olarak, hepatobilyer ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sayılabilir.

USG kolay erişilebilir olması ve iyonizan radyasyon içermemesi, iyi tolere edilmesi, noninvaziv ve ucuz olması nedeniyle hepatik steatoz tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Hepatosteatozun tipik USG özellikleri sağ böbrek parankimi ile karşılaştırıldığında hiperekojenite, distal zayıflama ve fokal koruyucu alanların varlığıdır.

Steatoz derecesi subjektif olarak hafif, orta ve şiddetli olarak puanlanabildiği gibi bazı çalışmalarda sıralı ultrasonografi skorları kullanılarak da bildirilmektedir (37). NAFLD tanısında USG %87-94 oranla doğru sonuç verir. Histolojik bulgularla karşılaştırıldığında USG ile karaciğerin %30'unun altındaki yağ infiltrasyonunu tespit etme duyarlılığı düşüktür (38).

USG ile NAFLD derecelendirilmesi aşağıdaki şekildedir.

Grade 1 : Hafif diffüz ekojenite artışı

Grade 2 : Orta derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azalması

Grade 3 : İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi (39).

Elastografi, prob aracılığıyla yayılan elastik dalgaları (kesme dalgaları, S dalgaları) ölçerek karaciğer dokusunun sertliğinin tahmin eden bir dizi görüntüleme yöntemleridir. Bu yeni görüntüleme yöntemlerinin, karaciğer fibrozisini değerlendirmede hassasiyeti ve özgüllüğü geleneksel USG'den daha yüksektir. Bu invaziv olmayan yöntemlerle yağlanma derecesi, hastalığın şiddeti ve karaciğer fibrozisini değerlendirmenin daha iyi yapılması hedeflenmektedir. Ancak bu görüntülemenin kolay ulaşılamayan ve pahalı yöntemler olması, yaygın olarak kullanılmasına engel teşkil eder (40).

Kontrastsız BT görüntülemesinde, karaciğer yağlanması, karaciğer parankim dansitesinde diffüz azalma olarak tanınır. İyonizan radyasyon içermesinden dolayı, BT çocuklarda rutin kullanılmamaktadır (41).

MRG, hepatosteatozun kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi için kullanılabilir. MR spektroskopisi (MRS) ile ölçülen karaciğer proton yoğunluğu yağ ölçümleri, pediyatrik hastalarda histolojik steatoz derecesi ile korelasyon göstermektedir. MRG ve MRS  $\geq$ %5 hepatik steatozu belirlemede BT ve USG'ye göre daha iyi bir görüntüleme yöntemidir (42). MRG yöntemleri, pahalı ve özellikle küçük çocuklarda sedasyon verilmesi gerektiğinden pratik klinik uygulamada tercih edilmez (43).

### 2.1.6.3. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, NAFLD ve NASH varlığını ortaya koymak, ciddiyetini belirlemek, ayırıcı tanıları ortadan kaldırmak için kullanılır. Tanı için altın standart yöntemdir ancak invaziv olması nedeniyle rutinde tarama yöntemi olarak kullanılmaz. Biyopsi kararı hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik bulgularıyla birlikte alınmalıdır. Uluslararası kılavuzlarda NAFLD şüphesi olan çocuklarda başka bir hastalıktan kuşku duyulduğunda, klinik olarak ilerlemiş NAFLD şüphesi varlığında ve NAFLD için farmakolojik tedavi veya cerrahi girişim düşünüldüğünde karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (44, 45).

### 2.1.7. Tedavi

NAFLD tedavisinde birincil amaç karaciğer yağlanması, inflamasyonun derecesinde ve/veya fibrozis evresinde azalmanın meydana gelmesidir. Diğer tedavi hedefi ise dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon ve santral obeziteyi düzeltmeye yönelik olarak aşırı yağ dokusunun azaltılmasıdır. Çocuklarda NAFLD komorbiditeleri olan diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyonun tedavilerinin de gözden kaçmaması gerekir (46).

NAFLD tanılı tüm fazla kilolu ve obez çocuklarda zayıflamaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (47). Kilo kaybının, bu çocuklarda metabolik ve hepatik bulgularda belirgin düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (48). Fiziksel aktivitede artış ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri, çocuklarda NAFLD için primer tedavi yaklaşımıdır. Yaşam tarzı değişikliği olarak, şekerle tatlandırılmış içeceklerden kaçınmak, dengeli ve sağlıklı beslenmek, orta ve yüksek yoğunluklu günlük egzersiz ve günde iki saatten daha az ekran süresi önerilmektedir (45).

Çocuklarda çeşitli ilaçların, antioksidanların, yağ asidi takviyelerinin ve probiyotiklerin etkinliği araştırılmıştır. Erişkinlerde olduğu gibi pediatrik NAFLD tedavisi ile ilgili klinik araştırmalar insülin direnci ve oksidatif stres üzerine yoğunlaşmıştır. Yetişkinlerde ilerlemiş karaciğer fibrozu için Pioglitazon tavsiye edilirken, pediatrik NAFLD için kanıtlanmış yararı olan farmakolojik bir tedavi henüz mevcut değildir (24, 45).

NAFLD patofizyolojisinde oksidatif stres etken olduğundan dolayı, antioksidan tedaviler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada E vitamini, Metformin ve kontrol grubu ile kıyaslanmış. 8-17 yaş arası 173 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, biyopsiyle doğrulanmış NAFLD'lı hastalar incelenmiş. Günlük 800 IU E vitamini (58 hasta), 1000 mg

metformin (57 hasta) veya plasebo (58 hasta) dozları 96 hafta boyunca karşılaştırılmış. ALT seviyesinde düşüşe ilişkin birincil sonuca ulaşmada E vitamini ve Metformin'in plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir (49).

Tiroid hormonları, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) klirensini etkileyerek serum kolesterolünü düşürmektedir. Tiroid hormon reseptör agonisti olan Resmetirom'un, NAFLD tedavisinde kullanımını araştıran bir araştırmada, Faz 2 çalışmalarında hepatik steatozda %28,8'lik bir azalma sağladığı gösterilmiş olup, Faz 3 denemesi halen devam etmektedir (50).

Hepatosteatozu olan obez hastaların %80'inde D vitamini yetersizliği olduğu gösterilmiştir. D vitamininin immünregülatör görevleri de olduğu biliniyor. Omega-3 ile verilen D vitamini takviyesinin karaciğerde fibrotik lezyonları düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır (51).

İntestinal disbiyozisin karaciğer-bağırsak aksı üzerinden NAFLD oluşumunda rol aldığı göz önüne alınarak probiyotiklerin tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Obez çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, probiyotik takviyesi altında lipid düzeylerinin ve transaminaz düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı aynı zamanda görüntüleme hepatosteatozda gerileme olduğu gösterilmiştir (52, 53).

Bu çalışmaların bir kısmı pediatrik NAFLD tedavisi için umut vericidir. Pediatrik hastaların uzun yaşam beklentisi göz önüne alındığında, ilaç tedavileri diyet müdahalelerine uymayanlar için oldukça önem kazanır. Ancak yetişkinlerde denenen çoğu ilacın çocuklarda etkililik ve güvenlik profili değerlendirilmemiş olup farmasötik müdahalenin riskleri diyete uyulmaması riskinden daha ağır basabilir. Ayrıca, belirsiz tedavi süreleri ile sonuçlanabilecek durumlara ilişkin mali harcamalar hafife alınamaz (46). Günümüzde çocuklarda NAFLD için endikasyon dahilinde onay almış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Bariatrik cerrahi girişim ise bugün için pediatrik NAFLD hastalarında önerilmemektedir (45).

## **2.2. OKSİDATİF STRES**

Oksijen yaşam döngüsünün en temel maddesidir. Oksijenin mitokondride aerobik solunumda kullanılması ile adenzotriphosfat (ATP) üretilir. Vücudun oksijen tüketimi sırasında mitokondri tarafından sürekli olarak serbest oksijen radikalleri üretilir. Bu yan ürünler genellikle reaktif oksijen türleri (ROT) ve hücrel redoks işleminin oluşturduğu reaktif nitrojen türleridir (RNT). ROT oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküllerdir. ROT mitokondri dışında hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın sonucunda

veya iskemi-reperfüzyon, radyasyon, yaşlanma, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenlere bağlı olarak da açığa çıkabilirler (54).

Açığa çıkan serbest oksijen radikalleri hem zararlı hem de yararlı olabilirler. Düşük veya orta düzeylerde, ROT ve RNT, hücrel tepkiler ve bağışıklık fonksiyonu üzerinde faydalı etkiler oluşturabilir. Yüksek düzeylerde ise antioksidanlarla olan dengenin ortadan kalkması sonucu tüm hücre yapılarına zarar verebilecek olan oksidatif stres oluştururlar (55).

Oksidatif stresin, inflamatuvar, kronik veya dejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. İnsan vücudunda oksidatif strese engel olmak için endojen veya ekzojen kaynaklı farklı mekanizmalar vardır. Endojen ve ekzojen antioksidanlar, ROT ve RNT'nin oluşturduğu hasarları engelleyip tamir ederek 'serbest radikal temizleyiciler' olarak hareket ederler. Bundan dolayı bağışıklık savunmasını güçlendirebilir, kanser ve dejeneratif hastalık riskini azaltabilirler (56).

### **2.2.1. Serbest radikaller ve oksidan moleküller**

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran, aşırı reaktif yapıda, kararsız halde bulunan atom veya molekülleridir. Bu radikaller hücrelerde tek bir elektronu kaybederek veya alarak üretilebilirler ve dolayısıyla oksidan veya redüktan olarak davranabilirler (57).

Serbest radikaller; endojen kaynaklı oksidasyon-redüksiyon (redoks) tepkimelerinde; mitokondrilerde solunum zincirinde, hücre membranlarında prostaglandin sentezinde, sitokrom P450 sistemi ile detoksifikasyon sırasında, aktif lökositlerde, iskemi-reperfüzyon hasarında, aşırı egzersiz, inflamasyon, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, mental stres durumlarında ve normal metabolizma sırasında enzimatik veya non enzimatik olarak üretilirler (58).

KontROLSÜZ şekilde oluşan serbest radikaller protein, lipit, DNA ve nükleotidler gibi birçok biyolojik yapıda hasar oluşturarak hücrel yapı ve fonksiyonları bozarlar (59).

### **2.2.2. Antioksidan savunma sistemleri**

Organizmada serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarları önlemek için bazı savunma mekanizmaları vardır. Bu savunmayı yapan maddelere antioksidan maddeler adı verilir. Antioksidanlar; enzimatik ve non enzimatik olarak sınıflandırılırlar (60).

Bilinen en önemli enzimatik antioksidanlar; süperoksiddismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyonperoksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon S-transferaz

(GST) dır. Bunlar direkt olarak ROT ve RNT'nin nötralizasyonunda yer alan antioksidan enzimlerdir. SOD serbest radikallere karşı ilk savunma kalkanıdır. SOD süperoksit radikalinin ( $O_2^-$ ) indirgenerek  $H_2O_2$ 'ye dönüşmesini katalize eder. Oluşan oksidan  $H_2O_2$ , katalaz veya GSH-PO ile su ( $H_2O$ ) ve oksijene ( $O_2$ ) dönüştürülerek zararsız hale getirilir. Aktif bölgesinde 4 tane selenyum atomu rol alan GSH-PO enzimi, redükteglutasyonu (GSH) oksitlenmiş glutatyon (GSSG) çevirmek için  $H_2O_2$ 'yi kullanır. GSH-PO'nun etkisinin sürebilmesi için GSSG'nin yeniden indirgenmesi gerekir. Bu reaksiyon nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı bir flavoprotein olan GSH redüktaz tarafından katalizlenir. GSH-PO;  $H_2O_2$  dışında lipit peroksidleri de indirgeyebilir ve bu sebeple lipit peroksidasyonunun önlenmesinde önemli etkiye sahiptir (61).

Enzimatik olmayan antioksidanlar, metabolik antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. Endojen kaynaklı lipoid asit, glutatyon, L-argin, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, metal şelatlayıcı proteinler, transferrin gibi metabolik antioksidanlar vücutta metabolizma yoluyla üretilirler. Eksojen antioksidanlar vücutta üretilmeyen ve E vitamini, C vitamini, karotenoidler, eser metaller (selenyum, manganez, çinko), flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri vb. gibi besin veya takviyeler yoluyla sağlanması gereken bileşiklerdir (62).

### **2.2.3. Dinamik tiyol/disülfid dengesi**

Tiyoller, oksidatif strese duyarlı önemli antioksidanlardan biridir. Hücreler oksidatif stres ile karşılaştığında, ilk kullanılan antioksidanlar tiyol gruplarıdır (63).

Tiyoller cıvaya bağlandıklarından dolayı merkaptanlar olarak da adlandırılır. Karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfhidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir (64).

Plazma tiyollerini temel olarak albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamilsisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (65).

Aerobik metabolizma sonucu meydana gelen reaktif oksijen türleri, fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere vererek onları oksitler ve disülfid bağları oluşturur. Antioksidan-oksidan dengesinde açığa çıkan disülfid bağları yeniden tiyollere indirgenebilir. Sonuç olarak tiyol-disülfid dengesi dinamik bir yapıya sahiptir (66, 67).

Dinamik tiyol/disülfid dengesi, antioksidan olarak, detoksifikasyon mekanizmalarında, sinyal iletiminde, apoptozda, enzimatik aktivitelerin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde görev alır (68, 69).

Tiyol-disülfit dengesindeki bozulma ile oksidatif stres meydana gelir. Bu durumda denge disülfit lehine kayar ve serumda ana antioksidan moleküllerinden olan tiyoller azalır (6). Anormal tiyol disülfit dengesinin; diyabet, kardiyovasküler hastalık, karsinogenezis, romatolojik hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (70).

Dinamik tiyol disülfit dengesinin belirlenmesi oksidatif stres düzeyinin indirek ölçülmesini sağlar. Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni biyokimyasal yöntem ile nativ tiyol ve disülfit düzeyi ölçülür. Bu ölçüm ayrı ayrı ve toplamsal (total tiyol=nativtiyol+disülfit) olarak yapılır. Ayrıca tiyol disülfit dengesinin araştırılmasında disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol ve native tiyol/total tiyol indekslerinden de yararlanılmaktadır (6).

#### **2.2.4. İskemi modifiye albümin (İMA)**

Albümin, karaciğerde üretilen, onkotik basıncı oluşturan, hormon, vitamin ve bazı zararlı metabolitlerin kanda taşınmasını sağlayan, serumda en fazla bulunan proteindir. Normalde albüminin N terminal ucuna kobalt, nikel gibi ağır metaller bağlanır. İskemi esnasında serbest radikallerin etkisi ile N terminal bölgesindeki değişim sebebiyle ağır metalleri bağlama kapasitesi düşer. Yapısı bozulmuş albümine iskemi modifiye albümin (İMA) denir. Meydana gelen bu değişim ölçülebilir (71).

Serum İMA düzeyi iskemik hastalıklar, pulmoner emboli, kardiyopulmoner resüsitasyon, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (DM), karaciğer hastalıkları, bazı kanserler, enfeksiyon ve periferik damar hastalıklarında artmaktadır (72).

### **2.3. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ**

Karaciğerdeki inflamasyon ve oksidatif stres, NAFLD'nin ilerlemesinden sorumlu olduğundan, inflamasyon belirteçleri veya oksidatif stresle ilişkili unsurlar, erken NAFLD evrelerinin umut verici belirteçleri olarak hareket edebilir (3).

#### **2.3.1. C reaktif protein (CRP)**

CRP, karaciğer tarafından üretilen klasik spesifik olmayan bir akut faz proteindir. Travma, enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarı CRP serum seviyesini yükseltir. CRP, subklinik enflamasyonun en iyi çalışılmış belirtecidir (73).

NAFLD’da inflamasyon potansiyel olarak daha fazla hepatosit hasarına neden olan bir kısır döngü yoluyla sürdürülür. Literatürde, akut faz proteini CRP ile biyopsiyle kanıtlanmış her derecedeki karaciğer hasarı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (74, 75).

### **2.3.2. Sedimentasyon (ESR)**

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), otoimmün hastalık, enfeksiyonlar veya malignite gibi bir veya daha fazla durumun neden olduğu vücuttaki inflamatuvar aktivitedeki artışı gösterebilen ve izleyebilen, yaygın olarak yapılan bir hematolojik testidir. ESR herhangi bir hastalığa özgü değildir ancak artan inflamatuvar aktivitenin varlığını belirlemek için diğer testlerle birlikte kullanılır. ESR, tekrarlanabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle uzun süredir bir hastalık göstergesi olarak kullanılmaktadır (76).

### **2.3.3. Ortalama trombosit hacmi (MPV)**

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit aktivasyonunun bir göstergesidir. Hasar bölgesine ilk müdahale eden trombositler, homeostazın korunmasında önemli bir rol oynar. Trombositlerin aktivasyonu, anti-inflamatuvar yanıtların başlatılmasına yönelik bir mekanizmadır (77).

Bu aktivasyon sırasında trombositler şekil değiştirir ve boyutları artar, bu da daha yüksek ortalama hacme sebep olur. Büyük trombositler, daha küçük trombositlerle kıyaslandığında metabolik olarak daha aktiftir ve daha yüksek bir trombojenik potansiyele sahiptir (78).

Bir meta analiz çalışmasının verileri NAFLD’lı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MPV’nin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu hastalarda artmış trombosit aktivitesinin varlığı gösterilmiştir (79).

### **2.3.4. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)**

Periferik kandaki eritrositlerin boyutlarındaki farklılığı gösteren bir parametre olarak eritrosit dağılım genişliği (RDW) kullanılmaktadır. Tam kan sayımında değerlendirilen bir parametredir. RDW değeri; eritrosit volümünün standart sapmasının, ortalama eritrosit volümüne oranıyla bulunan değer 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır (80).

RDW birçok çalışmada inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (81).

### **2.3.5. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)**

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), geleneksel beyaz kan hücresi sayımı ile hesaplanabilen, kolay elde edilebilen ve düşük maliyetli bir göstergedir. NLR, nötrofillerin mutlak sayısının lenfositlere oranıdır ve nötrofillerin lenfositler üzerindeki baskınlığıyla hücrel bir dengesizlik meydana gelir ve bu dengesizlik inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. NLR inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5, 82).

NLR'nin hepatoselüler karsinom ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda prognostik bir rol oynadığı gösterilmiştir. NLR'nin, NAFLD'lı hastalarda ilerlemiş inflamasyon ve fibrozis ile anlamlı bağımsız korelasyon gösterdiği çalışmalar mevcuttur (83).

### **2.3.6. Monosit/HDL kolesterol oranı (MHR)**

Monosit-yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı yeni bir sistemik inflamasyon belirteçidir (84). Monositler proinflamatuvar sitokinlerin ana kaynağıdır ve oksitlenmiş LDL kolesterolü alan makrofajlara farklılaşırlar. HDL, monositlerin aktivasyonunu, makrofajların migrasyonunu ve LDL oksidasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileriyle bilinmektedir. Aynı zamanda, HDL molekülleri endotelial nitrik oksit ekspresyonunu artırır ve vazorelaksasyonu iyileştirir (85).

Yapılan kesitsel bir çalışmada Monosit/HDL oranındaki her bir birimlik artış, NAFLD riskinde 1,87 kat artışla ilişkilendirilmiştir (86). Ayrıca bu çalışmada Monosit/HDL oranı ile anlamlı karaciğer fibrozu ve siroz prevalansı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, MHR'nin NAFLD'ın izleme göstergesi olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu ve NAFLD'ın erken tespitini kolaylaştırabileceğini göstermektedir (87).

### **2.3.7. Ürik asit/ HDL kolesterol oranı (UHR)**

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür ve çeşitli kronik durumlarla ilişkilidir (4). Hiperürisemi, insülin direnci (IR), oksidatif stres ve fruktoz metabolizma bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla metabolik sendromun ve NAFLD'ın başlangıcını tetikler (88).

HDL kolesterolün ise makrofajdan kolesterol akışının sağlanması, ters kolesterol taşınması, antiinflamatuvar, antitrombotik, antiapoptotik ve antioksidatif etkiler gibi etkileri vardır (89).

Bu iki metabolik parametrenin bir kombinasyonu, metabolik bozulmanın bir göstergesi olan ürik asit-HDL kolesterol oranıdır (UHR). UHR'nin, metabolik sendrom için diğer tüm belirteçlerden daha iyi öngördürücüsü olduğu ileri sürülmüştür (90).

UHR'nin açlık kan şekeri, transaminazlar, trigliserit, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi ve vücut kitle indeksi ile anlamlı ve pozitif korelasyonu olduğunu gösteren bir çalışmada NASH tanısı olan hastalarda UHR kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (91).

## **2.4. Depresyon**

Depresif ve sınırlı duygudurum, tekrarlayan intihar düşünceleri, azalan ilgi veya zevk, kilo kaybı veya kilo alma, psikomotor gerilik, yorgunluk veya enerji kaybı, değersizlik duyguları, düşünme veya konsantre olma yeteneğinde azalma, uykusuzluk veya fazla uyuma gibi semptomların en az iki hafta süre ile hemen her gün görülmesidir (92).

Epidemiyolojik çalışmalarda majör depresif bozukluğun prevalansı okul çağındaki çocuklarda %0,5 ile %1,9 oranında, ergenlerde ise bu oran %11,3 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet oranı ergenlik öncesi eşittir, pubertal dönemde ise kız cinsiyette yaklaşık iki kat fazladır (93).

Risk faktörleri, ailede depresyon öyküsü, kronik hastalıklar, aile çatışması, önceki depresif dönemler, cinsel yönelimle ilgili belirsizlik, düşük akademik başarı, anksiyete bozuklukları ve madde kötüye kullanımı gibi durumları içerir (93).

### **2.4.1. Depresyon ve MAFLD ilişkisi**

MAFLD, bilişsel gerileme, nörodejenerasyon ve depresyon gibi merkezi sinir sistemi patolojileri dahil olmak üzere çok sayıda karaciğer dışı durumla ilişkilendirilmiştir. Depresyon, şizofreni, otizm spektrum bozukluğu ve nörodejeneratif bozukluklar gibi birçok psikiyatrik bozukluk, kronik nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilidir. İnflamatuar yolaklar, stresle ilişkili hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde kritik rol oynar. İnflamatuar yanıtın, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, psikotik nörodejeneratif bozukluklar ve kanser dahil olmak üzere çok faktörlü hastalıkların 'ortak toprağını' oluşturduğunu destekleyen çalışmalar yapılmaktadır (8).

NAFLD ve bunun komplikasyonu alkolsüz steatohepatit (NASH) ile farklı merkezi sinir sistemi bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir. NAFLD ile ilişkili merkezi sinir sistemi işlev bozuklukları arasında bilişsel bozulma, hipokampal bağımlı hafıza bozukluğu ve özellikle depresyon ve anksiyete gibi duygudurum dengesizlikleri yer

alır. NAFLD/NASH ile ilişkili merkezi sinir sistemi belirtileri olarak serebrovasküler değişiklik, nöroinflamasyon ve beyin insülin direncine işaret etmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarının klinik belirtileri ve potansiyel olarak kilo alma ajanları ile uzun süreli tedavi, çift yönlü bir ilişki ile bu hastaları NAFLD'a daha yatkın hale getirir (94-96).



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma prospektif ve kesitsel olarak, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde yürütüldü. Araştırma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 21.06.2023 tarih, 2023/0405 karar numaralı yazısı ile onaylandı (Ek-1).

#### 3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Temmuz 2023- Ekim 2023 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi; Çocuk Gastroenteroloji, Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 8-18 yaş arası, karaciğer yağlanması saptanan 50 çocuk ve karaciğer yağlanması saptanmayan ekzojen obezitesi olan 49 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran, kronik hastalığı bulunmayan, yapılan muayene ve tetkikleri sonucu herhangi bir patoloji saptanmayan normal vücut ağırlığına sahip 51 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Araştırmaya alınan tüm katılımcılara ve ailelerine bilgilendirilmiş, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (Ek-2).

##### *Çalışmaya dahil edilme kriterleri;*

- 8-18 yaş aralığında olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- MAFLD tanı kriterlerini karşılamış ve ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanmış olmak (Grup 1; çalışma grubu)
- Ekzojenobezitesi olup ultrasonografik incelemede karaciğer yağlanması saptanmamış olmak (Grup 2; çalışma grubu)
- Normal vücut ağırlığına sahip olup yapılan muayene ve tetkikleri sonucu herhangi bir patoloji saptanmamış ve ultrasonografik incelemede karaciğer yağlanması saptanmamış olmak (Grup 3; kontrol grubu)

##### *Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;*

- 8-18 yaş aralığı dışında olmak
- Enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar, steatojenik ilaç kullanımı gibi karaciğer yağlanmasına sebep olabilecek ek hastalığa sahip olmak

- Altta yatan başka bir kronik hastalığı ve/veya kronik ilaç kullanım öyküsü olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak

### 3.2. ÇALIŞMAYA KATILAN ÇOCUKLARDA DEĞERLENDİRİLEN VERİLER

Çalışmaya alınan çocukların poliklinik başvurusu esnasında rutin fizik muayenesi yapıldı. Tüm hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri kaydedildi. Vücut ağırlığı (VA), boy, BMI, bel çevresi ölçümleri ve kan basıncı ölçümü yapıldı. Yüksek kan basıncı tespit edilen hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra 2.ölçüm yapıldı.

Beden kitle indeksi (BMI) = Ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı. Boy, vücut ağırlığı, BMI persentilleri ve Z skorlarının belirlenmesinde Türk çocukları için hazırlanmış yaşa ve cinsiyete uygun persantil eğrileri kullanıldı. Yaş ve cinsiyete göre BMI 85-95 persantil arasında olanlar fazla kilolu, BMI 95. persantilin üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi (97).

Kostaların alt noktası ile krsta iliakanın üst noktası arasındaki çizginin ortasından bel çevresi ölçümü yapıldı. Türk çocukları için hazırlanmış yaşa ve cinsiyete uygun persantil eğrileri kullanıldı. Bel çevresinin 90 persantil üzerinde olması abdominal obezite olarak kabul edildi (98).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara hepatosteatoz seviyesini belirlemek için deneyimli bir radyolog tarafından abdominal USG yapıldı. Hepatik steatoz, karaciğerin ekojenitesi ile böbreğin ekojenitesi standart kriterlere göre karşılaştırılarak değerlendirildi ve grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak derecelendirildi. Grade 1 (hafif yağlı karaciğer), hepatik parankimde hafif diffüz artmış ekojenite ve diyafragma, hepatik ve portal ven sınırlarının normal görülmesi olarak tanımlandı. Grade 2 (orta derecede yağlı karaciğer), intrahepatik damarların ve diyaframın hafif bozulmuş görünümü ile hepatik parankimde diffüz artmış ekojenite olarak tanımlandı. Grade 3 (şiddetli yağlı karaciğer), İleri derecede ekojenite artışı ile birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi olarak tanımlandı.

Hepatosteatoz saptanan hastalardan karaciğer yağlanması sebep olabilecek hastalıkları dışlamak adına; alfa-1 antitripsin, seruloplazmin, Çölyak hastalığı serolojisi, viral markerler (HBsAg, antiHBc-IgM, antiHBs, anti HCV), öykü ve fizik muayene bulgularından metabolik hastalık düşündürülenlerden metabolik tarama tetkikleri (amonyak, kan gazı, laktat, keton, alfa-fetoprotein, Tandem MS) istendi. Sonuçlar değerlendirilerek ek hastalığı saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Tam kan sayımı, AST, ALT, gama glutamiltransferaz (GGT), alkalenfosfataz (ALP), albümin, ürik asit, CRP, sedimentasyon, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, Hemoglobin A1c (HbA1c), HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-İnsulinResistance) ve Vitamin D düzeyleri kaydedildi.

İnflamasyon belirteçleri olarak tam kan sayımından elde edilen nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), Monosit (MON), Ortalama Trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), NEU/LYM, MON/HDL, Ürik a./HDL matematiksel olarak oranlandı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan rutin kan örnekleri alımı esnasında, Tiyol/Disülfit kan seviyelerini ölçmek amacıyla 2 ml venöz kan ayrılıp kuru tüpe alındı. Toplanan kan örnekleri 10 dk. süre ile 1500 rpm hızda santrifüj edildi. Ayrılan plazma örnekleri 2 ml'lik eppendorf tüplere konularak -80°C buzdolabında saklandı. Çalışmanın numune toplama aşaması sonlandığında uygun transfer koşullarında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Biyokimya laboratuvarına sevki sağlandı.

Serum Tiyol-Disülfit düzeyleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik, spektrofotometrik bir ölçme yöntemi ile analiz edildi (6). İki basamaklı olan bu yöntemin ilk basamağında, native tiyol düzeyleri DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic acid)] ile tespit edilmektedir. İkinci basamakta dinamik ve indirgenbilir disülfit bağları (-S-S) sodyum borohidrit (NaBH<sub>4</sub>) varlığında serbest reaktif tiyol gruplarına (-SH) indirgenmektedir. Kullanılmayan sodyum borhidrür kalıntıları formaldehit ile ortamdan tamamen uzaklaştırılır. Daha sonra hem NaBH<sub>4</sub> ile indirgenmiş hem de native tiyol içeren toplam tiyol grupları DTNB [5,5' – dithiobis- (2- nitrobenzoic acid)] ile reaksiyon sonrası tespit edilmektedir. Native tiyol içeriği toplam tiyol içeriğinden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfit bağ miktarını verir [Disülfid seviyeleri (µmol / L) = (Total tiyol – Nativetiyol) / 2]. Ek olarak disülfit (-S-S) / native tiyol grupları (-SH), disülfit (-S-S) / toplam tiyol (-SH+-S-S) ve native tiyol grupları (-SH) / toplam tiyol (-SH+-S-S) yüzde oranları hesaplanmaktadır.

İMA Düzeyleri ölçümünde ise hasta serumu, kobalt klorid ile 5 dakika boyunca inkübe edildi. Bu süreçte kobaltın albümine bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra ditiyotritol (DTT) eklenerek karıştırıldı ve DTT'nin albumine bağlanmamış kobalt ile renkli bir kompleks oluşturuldu. Oluşan kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuçlar absorbans birimi (ABSU) olarak dökümente edildi.

Çalışmaya dahil edilen çocukların depresyon düzeylerini belirlemek amacıyla, depresyon ölçeği anket olarak uygulandı. 13 yaş altındaki çocuklara, Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ-Y) uygulandı (Ek-3). ÇADÖ-Y ölçeği 47 maddeden

oluşmaktadır. Her maddenin 0'dan 3'e kadar puanı olan 4 seçeneği mevcuttur. Bu ölçekten katılımcı en düşük 0 ve en yüksek 141 puan alabilir. 65 puan ve üzeri depresyon için anlamlı kabul edilir (99).

13 yaş ve üzerindeki çocuklara ise Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulandı (Ek-4). Beck Depresyon ölçeği 21 maddeden oluşmaktadır. Maddelerin 0'dan 3'e kadar puanlama sistemine sahip 4 seçeneği mevcuttur. Bu ölçekten en yüksek 63 puan alınabilmektedir. Yüksek puanın bireyin depresyon şiddeti ile korele olup 17 puanın ve üzeri depresyon için anlamlı kabul edilir (100, 101).

### **3.3. İSTATİKSEL İNCELEMELER**

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov-Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Bağımsız risk faktörlerinin tespitinde Lojistik Regresyon Analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Post hoc analizlerde p değerinde Bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler IBM SPSS 20 programı ile gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgular 3 gruba ayrıldı. 1.grup; karaciğer yağlanması olup MAFLD tanı kriterlerini karşılayan hastalardan, 2.grup; karaciğer yağlanması olmayan ekzojen obezitesi olan hastalardan oluşmaktaydı. 3.grupta ise karaciğer yağlanması olmayan sağlıklı kontroller yer almaktaydı.

Çalışma, Grup 1’de 50 (%33,3), Grup 2’de 49 (%32,7) ve Grup 3’de 51 (%34,0) hasta olmak üzere toplamda 150 hasta verisi ile gerçekleştirildi. Çalışmadaki kız ve erkek sayısı eşit olarak dağılmış olup her iki grupta da 75’er olgu mevcuttu. Tüm çalışma grubunun ortanca yaşı 162,5 ay (96,0-215,0 aralığında) olarak belirlendi. BMI değerlerine göre, normal, fazla kilolu ve obez birey sayıları sırasıyla 51 (%34), 21 (%14,0) ve 78 (%52,0) idi. Bel çevresi ölçümüne göre hastaların %54,0’ünde abdominal obezite (bel çevresi> 90p) vardı. MAFLD grubunun ultrasonografi sonuçları incelendiğinde hastaların %60,0’ında grade1, %34,0’ünde grade 2 ve %6,0’sında grade 3 karaciğer yağlanması saptandı. Hastaların %40,0’ında ise depresyon mevcuttu.

Çalışma grupları ile BMI, bel çevresi, USG sonuçları ve depresyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler belirlenmiştir. Post Hoc Analiz sonuçlarına göre Grup 1 de obezite oranı, Grup 2 ve Grup 3’e göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Abdominal obezite oranı MAFLD grubunda diğer gruplara göre daha yüksek, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı benzerdir (Tablo 4. 1).

**Tablo 4.1. Çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerin incelenmesi.**

|                  |              | <b>Grup 1</b> | <b>Grup 2</b> | <b>Grup 3</b> | <b>P</b>                     |
|------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------|
|                  |              | <b>n(%)</b>   | <b>N(%)</b>   | <b>n(%)</b>   |                              |
| Cinsiyet         | Erkek        | 27(54,0)      | 18(36,7)      | 30(58,8)      | 0,069 <sup>a</sup>           |
|                  | Kız          | 23(46,0)      | 31(63,3)      | 21(41,2)      |                              |
| Yaş (ay)         |              | 167 (96-215)  | 164 (96-215)  | 147 (96-215)  | <b>0,022<sup>b</sup></b>     |
| BMI(kg/m2)       | Normal       | 0(0)          | 0(0)          | 51(100)       | <b>&lt;0,001<sup>c</sup></b> |
|                  | Aşırı kilolu | 5(10,0)       | 16(32,6)      | 0(0,0)        |                              |
|                  | Obez         | 45(90,0)      | 33(67,3)      | 0(0,0)        |                              |
| Bel çevresi (cm) | Normal       | 3(6,0)        | 17(34,7)      | 49(96,1)      | <b>&lt;0,001<sup>c</sup></b> |
|                  | Anormal      | 47(94,0)      | 32(65,3)      | 2(3,9)        |                              |

<sup>a</sup>Ki-kare testi, <sup>b</sup> Kruskal Wallis testi, <sup>c</sup>Fisher testi,

Grup 1:MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3: Sağlıklı kontroller

Klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümler çalışma gruplarına göre karşılaştırıldığında birçok parametrede istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Post hoc analiz sonuçlarına göre; Kontrol grubunda Grup 1 ve Grup 2'ye göre sistolik ve diyastolik kan basınçları (her ikisi için de  $p<0,001$ ) ile CRP düzeyleri ( $p<0,001$ ) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Grup 1'de Grup 2'ye ve Grup 3'e göre WBC ( $p<0,001$ ), GGT ( $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $p<0,001$ ), MON/HDL ( $p:0,007$ ), TG ( $p<0,001$ ) ve Ürik Asit/HDL ( $p<0,001$ ) düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ALT düzeyleri Grup 1'de diğer gruplara göre daha yüksek, Grup 3'de ise diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). MAFLD grubunda kontrol grubuna göre RDW ( $p:0,022$ ), NEU/LYM ( $p:0,028$ ) ve sedimentasyon ( $p:0,031$ ) düzeyleri daha yüksek, HDL ( $p:0,001$ ) düzeyleri daha düşük bulunmuştur. MAFLD grubunda HBA1C düzeyleri Grup 2'ye göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,033$ ). Çalışma gruplarına göre incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması.**

|                   | Grup 1              | Grup 2              | Grup 3              | p <sup>a</sup>   |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
|                   | Median (Min-Max)    | Median (Min-Max)    | Median (Min-Max)    |                  |
| SKB(mmg/Hg)       | 120,0 (90,0-157,0)  | 111,0 (90,0-155,0)  | 103,0 (95,0-140,0)  | <b>&lt;0,001</b> |
| DKB(mmg/Hg)       | 75,0 (57,0-100,0)   | 71,0 (60,0-90,0)    | 67,0 (42,0-90,0)    | <b>&lt;0,001</b> |
| WBC( $10^3$ /mL)  | 9000 (5900-13600)   | 8000 (5400-11900)   | 7300 (4400-11200)   | <b>&lt;0,001</b> |
| HGB(gr/dl)        | 13,5 (11,3-16,8)    | 13,3 (11,2-15,8)    | 13,1 (9,6-16,6)     | 0,491            |
| RDW (%)           | 13,7 (12,1-16,8)    | 13,5 (11,8-15,5)    | 13,5 (12,3-16,3)    | <b>0,022</b>     |
| NEU/LYM           | 1,8 (0,3-5,0)       | 1,6 (0,5-12,9)      | 1,4 (0,4-14,7)      | <b>0,028</b>     |
| MPV(fL)           | 9,8 (7,3-12,2)      | 10,0 (8,0-13,1)     | 9,7 (1,4-12,3)      | 0,239            |
| PLT ( $10^3$ /mL) | 325,5 (218,0-550,0) | 315,0 (129,0-500,0) | 309,0 (174,0-439,0) | 0,454            |
| AST(U/L)          | 22,5 (13,0-89,0)    | 21,0 (12,0-33,0)    | 21,0 (11,0-44,0)    | 0,057            |
| ALT(U/L)          | 24,5 (9,0-173,0)    | 16,0 (8,0-49,0)     | 12,0 (7,0-44,0)     | <b>&lt;0,001</b> |
| ALP(U/L)          | 161,5 (56,0-403,0)  | 156,5 (44,0-337,0)  | 202,0 (12,0-501,0)  | 0,255            |
| GGT(U/L)          | 18,5 (7,0-53,0)     | 12,0 (4,0-38,0)     | 10,0 (4,0-156,0)    | <b>&lt;0,001</b> |
| HBA1C(%)          | 5,4 (4,0-6,4)       | 5,3 (4,9-5,7)       | 5,3 (5,2-5,4)       | <b>0,033</b>     |
| HOMA-IR(%)        | 5,3 (0,4-18,5)      | 2,7 (0,3-7,0)       | 2,4 (1,1-5,1)       | <b>&lt;0,001</b> |
| MON/HDL           | 12,0 (1,5-26,1)     | 9,9 (1,2-20,9)      | 8,9 (4,2-17,4)      | <b>0,007</b>     |
| HDL(mg/dl)        | 45,0 (27,0-71,0)    | 49,0 (26,0-78,0)    | 55,0 (41,0-69,0)    | <b>0,001</b>     |
| T KOL(mg/dl)      | 165,0 (100,0-247,0) | 152,0 (93,0-214,0)  | 170,0 (117,0-200,0) | 0,219            |
| LDL(mg/dl)        | 91,0 (45,0-175,0)   | 83,0 (38,0-134,0)   | 101,0 (39,0-121,0)  | 0,125            |
| TG(mg/dl)         | 130,0 (44,0-317,0)  | 105,0 (30,0-226,0)  | 82,0 (49,0-184,0)   | <b>&lt;0,001</b> |
| ÜRİK A/HDL        | 0,14 (0,04-0,23)    | 0,10 (0,02-0,26)    | 0,09 (0,04-0,13)    | <b>&lt;0,001</b> |
| ALBÜMİN(gr/dl)    | 4,6 (3,8-5,4)       | 4,6 (3,7-5,3)       | 4,6 (3,4-5,3)       | 0,389            |
| CRP(mg/L)         | 1,8 (0,0-100,0)     | 1,3 (0,0-8,2)       | 0,3 (0,1-30,6)      | <b>&lt;0,001</b> |
| ESR (mm/h)        | 8,0 (0,9-45,0)      | 5,0 (2,0-25,0)      | 4,0 (2,0-14,0)      | <b>0,031</b>     |
| VİTAMİN D(ng/mL)  | 17,0 (1,2-26,1)     | 20,3 (8,1-98,1)     | 20,0 (6,1-42,0)     | 0,136            |

<sup>a</sup>Kruskal Wallis testi

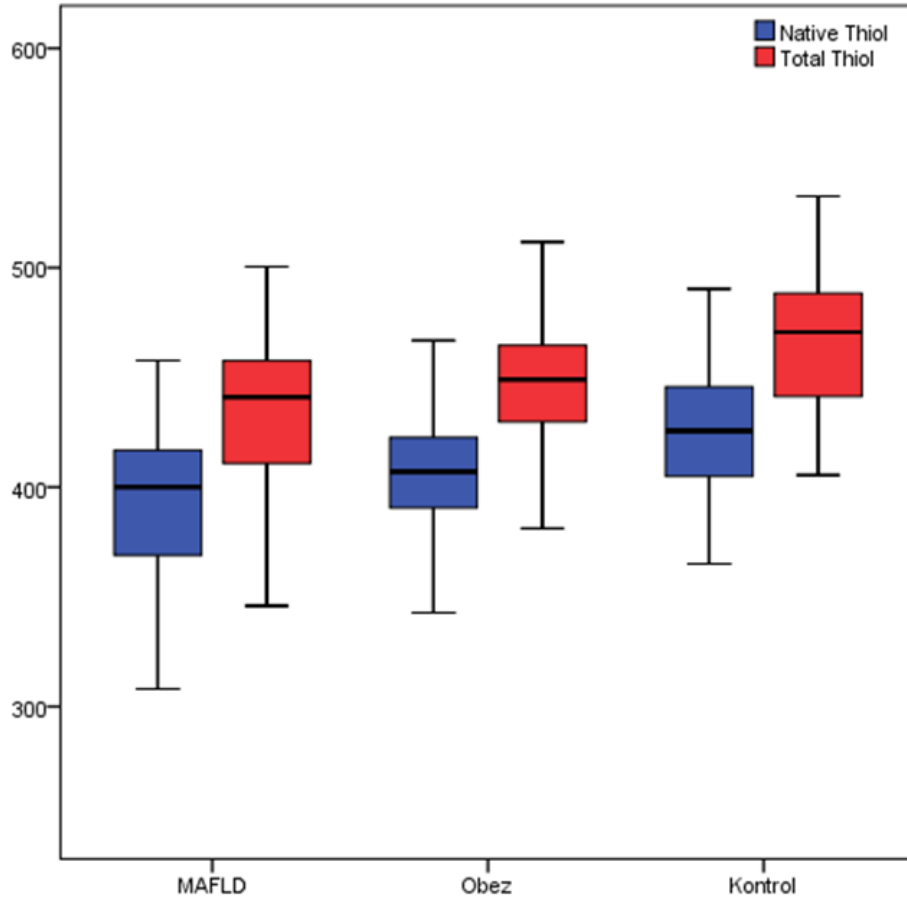
Grup 1: MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3: Sağlıklı kontroller

Kontrol grubunda Grup 1 ve Grup 2'ye göre Native Thiol ( $p < 0,001$ ) ve Total Thiol ( $p:0,001$ ) düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.3. Thiol Disülfid ölçümlerinin çalışma gruplarına göre karşılaştırılması.**

|                                        | Grup 1              | Grup 2              | Grup 3              | p <sup>a</sup>   |
|----------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
|                                        | Median (Min-Max)    | Median (Min-Max)    | Median (Min-Max)    |                  |
| Native Thiol(NT) ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 400,0 (308,0-526,3) | 407,0 (342,8-489,0) | 425,6 (295,2-490,4) | <b>&lt;0,001</b> |
| Total Thiol (TT) ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 441,0 (339,2-572,8) | 449,0 (375,9-540,3) | 470,6 (328,1-532,6) | <b>0,001</b>     |
| Disulfide (DS) ( $\mu\text{mol/L}$ )   | 20,6 (15,6-26,6)    | 20,2 (15,9-25,6)    | 21,2 (16,5-26,9)    | 0,245            |
| (DS/NS)100(%)                          | 5,1 (4,4-6,8)       | 5,0 (4,1-6,2)       | 5,0 (3,6-6,5)       | 0,243            |
| (DS/TT)100(%)                          | 4,6 (4,1-6,0)       | 4,5 (3,8-5,5)       | 4,5 (3,4-5,7)       | 0,240            |
| (NT/TT)100 (%)                         | 90,8 (88,0-91,9)    | 91,0 (88,9-92,5)    | 91,0 (88,6-93,3)    | 0,253            |
| IMA (AU)                               | 0,7 (0,3-1,1)       | 0,7 (0,3-0,9)       | 0,7 (0,4-1,3)       | 0,268            |

Grup 1:MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3:Sağlıklı kontroller



**Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında Native Thiol ve Total Thiol düzeylerinin karşılaştırılması.**

BMI'ne göre fazla kilolu ve obez hastalardaki hepatosteatoz düzeyleri post hoc analizlerle incelendiğinde aşırı kilolu hastalarda yağlanması olmayan hasta oranı obez hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,032$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Obez ve fazla kilolu hastalardaki hepatosteatoz düzeylerinin incelenmesi.**

|               |                          | BMI          |          | p            |
|---------------|--------------------------|--------------|----------|--------------|
|               |                          | Fazla kilolu | Obez     |              |
|               |                          | n(%)         | n(%)     |              |
| Usg<br>sonucu | Karaciğer yağlanması yok | 14(77,8)     | 34(43,0) | <b>0,032</b> |
|               | Grade 1                  | 4(22,2)      | 25(31,6) |              |
|               | Grade 2                  | 0(,0)        | 17(21,5) |              |
|               | Grade 3                  | 0(,0)        | 3(3,8)   |              |

<sup>a</sup>Ki-kare testi, <sup>b</sup> Fisher testi

Hepatosteatoz gelişim riskini bağımsız olarak faktörler Lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ALT değerinde bir birimlik artış, hepatosteatozu 1,098 kat artırmakta (OR (%95 GA): 1,098 [1,009-1,194]), HOMA-IR değerindeki bir birimlik artış, hepatosteatoz riskini 1,898 kat artırmakta (OR (%95 GA): 1,898 [1,225-2,940]) ve Native Thiol düzeyindeki bir birimlik artış ise hepatosteatoz riskini %1,2 oranında azaltmaktadır (OR (%95 GA): 0,988 [0,981-0,995]) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Hepatosteatoz gelişim riskini bağımsız olarak faktörlerin incelenmesi.**

|                       | OR    | GA-Alt | GA-Üst | P <sup>a</sup>   |
|-----------------------|-------|--------|--------|------------------|
| ALT(U/L)              | 1,098 | 1,009  | 1,194  | <b>0,030</b>     |
| HOMA-IR(%)            | 1,898 | 1,225  | 2,940  | <b>0,004</b>     |
| Native Thiol (µmol/L) | 0,988 | 0,981  | 0,995  | <b>&lt;0,001</b> |

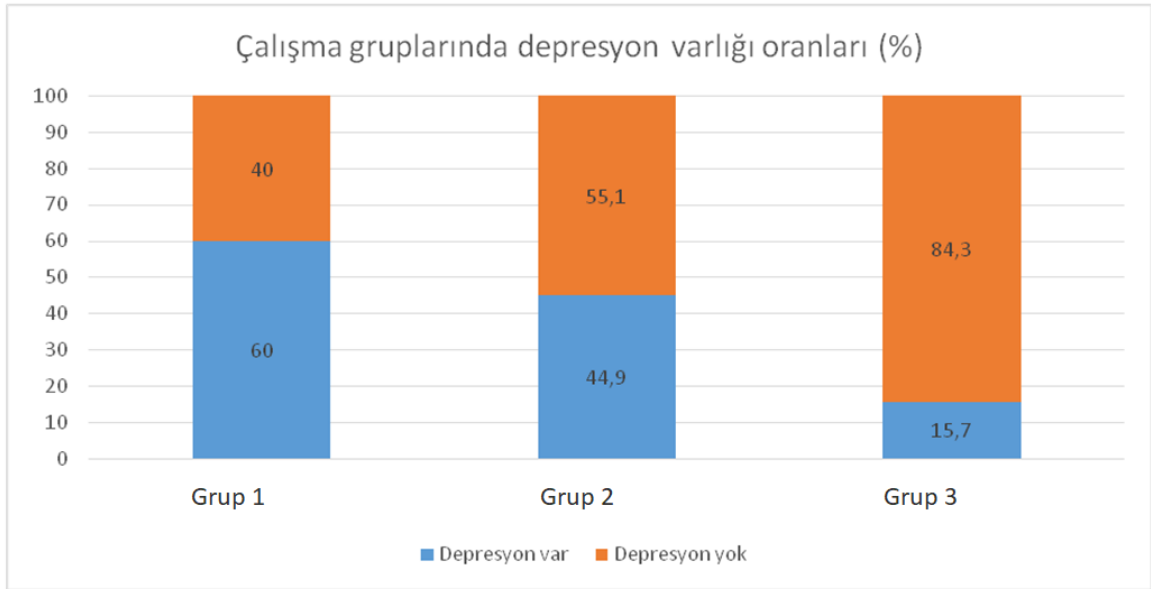
<sup>a</sup>Lojistik Regresyon Analizi

Depresyon varlığı Grup 1’de %60 (n=30) olup bu hastaların %16,7’si (n=5) 13 yaş altında, %83,3’ü (n=25) 13 yaş ve üzerindedir. Grup 2’de depresyon varlığı %44,89 (n=22) iken bu hastaların %22,7’si (n=5) 13 yaş altında, %77,3’ü (n=17) 13 yaş ve üzerindedir. Grup 3’te ise hastaların %15,68’inde (n=8) depresyon saptanmıştır, 13 yaş altında depresyonu olan hasta oranı %12,5’tur. Depresyon varlığı çalışma gruplarına göre karşılaştırıldığında Grup 1’de depresyon oranı diğer gruplara göre daha yüksek, Grup 3’de ise diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Üç grupta da 13 yaşından büyük olan olgularda depresyon oranı daha yüksektir (Tablo 4.6)(Şekil 4.2).

**Tablo 4.6. Depresyon varlığının çalışma grupları arasında yaşlara göre karşılaştırılması.**

|        |          | Depresyon |         |     |         | P                            |
|--------|----------|-----------|---------|-----|---------|------------------------------|
|        |          | Yok       |         | Var |         |                              |
|        |          | n         | (%)     | n   | (%)     |                              |
| Grup 1 | < 13 yaş | 11        | (22)    | 5   | (10)    | <b>&lt;0,001<sup>a</sup></b> |
|        | ≥ 13 yaş | 9         | (18)    | 25  | (50)    |                              |
| Grup 2 | < 13 yaş | 16        | (32,65) | 5   | (10,2)  |                              |
|        | ≥ 13 yaş | 11        | (22,44) | 17  | (34,69) |                              |
| Grup 3 | < 13 yaş | 31        | (60,78) | 1   | (1,96)  |                              |
|        | ≥ 13 yaş | 12        | (23,52) | 7   | (13,72) |                              |

Grup 1:MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3: Sağlıklı kontroller



Grup 1:MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3: Sağlıklı kontroller

**Şekil 4.2. Çalışma gruplarında depresyon varlığı oranları.**

Depresyon varlığı ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde Yaş, BMI, Bel çevresi ve Usg sonucu ile anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Depresyonu bulunan hastalarda ortalama yaş değerleri depresyonu bulunmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Depresyon oranları anormal bel çevresine sahip bireylerde normal bel çevresine sahip bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,004$ ). Post Hoc Analiz sonuçlarına göre normal BMI olanlarda depresyon oranı obez olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p:0,006$ ). Usg sonucunda grade düzeylerindeki artış ile depresyon oranlarındaki arasında anlamlı bir artış trendi bulunmuştur ( $p:0,001$ ). Cinsiyet grupları arasındaki depresyon oranlarının dağılımı benzerdir (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Demografik ve klinik özelliklere göre depresyon varlığının değerlendirilmesi.**

|                             |                          | Depresyon        |                   | P                   |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|---------------------|
|                             |                          | Yok              | Var               |                     |
|                             |                          | n (%)            | n (%)             |                     |
| Cinsiyet                    | Erkek                    | 50 (66,7)        | 25 (33,3)         | 0,096 <sup>a</sup>  |
|                             | Kadın                    | 40 (53,3)        | 35 (46,7)         |                     |
| Yaş (ay)(Ortanca (min-max)) |                          | 146,0 (96,0-215) | 170,5 (108,0-215) | <0,001 <sup>b</sup> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )    | Normal                   | 40 (75,5)        | 13 (24,5)         | 0,006 <sup>a</sup>  |
|                             | Aşırı kilolu             | 12 (66,7)        | 6 (33,3)          |                     |
|                             | Obez                     | 38 (48,1)        | 41 (51,9)         |                     |
| Bel çevresi (cm)            | Normal                   | 50 (72,5)        | 19 (27,5)         | 0,004 <sup>a</sup>  |
|                             | Anormal                  | 40 (49,4)        | 41 (50,6)         |                     |
| Usg sonucu                  | Karaciğer yağlanması yok | 70 (70,0)        | 30 (30,0)         | 0,001 <sup>c</sup>  |
|                             | Grade 1                  | 12 (40,0)        | 18 (60,0)         |                     |
|                             | Grade 2                  | 8 (47,1)         | 9 (52,9)          |                     |
|                             | Grade 3                  | 0 (,0)           | 3 (100,0)         |                     |

<sup>a</sup>Kikare testi, <sup>b</sup> Mann Whitney U testi, <sup>c</sup> Trend kikare testi

Depresyon varlığına göre klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümleri karşılaştırıldığında depresyonu bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre sistolik ve diyastolik kan basınçları (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p:0,006$ ), ALT ( $p:0,013$ ), GGT ( $p:0,001$ ), HOMA-IR ( $p:0,017$ ) ve ÜRİKA/HDL ( $p:0,002$ ) düzeyleri daha yüksek, ALP ( $p:0,002$ ), HDL ( $p:0,027$ ), VİT D ( $p:0,006$ ) ve IMA ( $p:0,015$ ) düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Depresyon varlığına göre incelenen diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Klinik ölçümler ve laboratuvar ölçümlerinin depresyon varlığına göre karşılaştırılması.**

|                                 | Depresyon Yok         | Depresyon Var         | p <sup>a</sup>   |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
|                                 | Median (Min-Max)      | Median (Min-Max)      |                  |
| SKB(mm/Hg)                      | 110,0 (95,0-151)      | 120,0 (90,0-157)      | <b>&lt;0,001</b> |
| DKB(mm/Hg)                      | 70,0 (57,0-90)        | 75,0 (42,0-100)       | <b>0,006</b>     |
| WBC( $10^3$ /mL)                | 7800,0 (4400,0-13100) | 8300,0 (5700,0-13600) | 0,114            |
| HGB(gr/dl)                      | 13,1 (9,6-17)         | 13,4 (11,2-17)        | 0,151            |
| RDW (%)                         | 13,6 (12,2-17)        | 13,6 (11,8-16)        | 0,782            |
| NEU/LYM                         | 1,5 (0,4-15)          | 1,6 (0,3-6)           | 0,133            |
| MPV(fL)                         | 9,8 (1,4-13)          | 9,9 (7,0-12)          | 0,175            |
| PLT ( $10^3$ /mL)               | 313,0 (174,0-550)     | 319,0 (129,0-500)     | 0,598            |
| AST(U/L)                        | 22,0 (11,0-86)        | 21,0 (12,0-89)        | 0,145            |
| ALT(U/L)                        | 13,5 (8,0-173)        | 19,5 (7,0-134)        | <b>0,013</b>     |
| ALP(U/L)                        | 206,0 (12,0-501)      | 125,0 (44,0-403)      | <b>0,002</b>     |
| GGT(U/L)                        | 11,0 (4,0-156)        | 14,5 (7,0-41)         | <b>0,001</b>     |
| HBA1C(%)                        | 5,3 (4,8-6)           | 5,4 (4,0-6)           | 0,170            |
| HOMA-IR(%)                      | 2,7 (0,3-17)          | 3,9 (0,6-19)          | <b>0,017</b>     |
| MON/HDL                         | 10,0 (1,2-26)         | 11,2 (1,5-21)         | 0,189            |
| HDL(mg/dl)                      | 49,5 (26,0-78)        | 47,0 (27,0-69)        | <b>0,027</b>     |
| T KOL(mg/dl)                    | 165,0 (100,0-247)     | 156,0 (93,0-227)      | 0,357            |
| LDL(mg/dl)                      | 91,0 (39,0-175)       | 84,0 (38,0-128)       | 0,429            |
| TG(mg/dl)                       | 101,5 (44,0-226)      | 119,0 (30,0-317)      | 0,111            |
| ÜRİKA/HDL                       | 0,090 (0,030-0,219)   | 0,120 (0,020-0,260)   | <b>0,002</b>     |
| ALBÜMİN(gr/dl)                  | 4,6 (3,4-5)           | 4,7 (3,8-5)           | 0,613            |
| CRP(mg/L)                       | 0,8 (0,1-100)         | 1,2 (0,0-13)          | 0,059            |
| ESR (mm/h)                      | 5,0 (2,0-45)          | 5,0 (0,9-28)          | 0,961            |
| VİT D(ng/mL)                    | 20,2 (1,2-98)         | 15,8 (7,3-35)         | <b>0,006</b>     |
| NativeThiol (NT)( $\mu$ mol/L)  | 408,8 (295,2-485)     | 410,5 (322,4-526)     | 0,479            |
| Total Thiol (TT) ( $\mu$ mol/L) | 452,0 (328,1-533)     | 451,6 (357,5-573)     | 0,497            |
| Disulfide (DS) ( $\mu$ mol/L)   | 20,4 (15,6-27)        | 20,7 (16,4-27)        | 0,921            |
| (DS/NS)100(%)                   | 4,9 (4,1-7)           | 5,0 (3,6-6)           | 0,364            |
| (DS/TT)100(%)                   | 4,5 (3,8-6)           | 4,6 (3,4-5)           | 0,355            |
| (NT/TT)100(%)                   | 91,0 (88,0-93)        | 90,8 (89,3-93)        | 0,366            |
| IMA(AU)                         | 0,74 (0,30-1,32)      | 0,70 (0,31-1,13)      | <b>0,015</b>     |

<sup>a</sup> Mann Whitney U testi

Grup 1:MAFLD tanılı hastalar, Grup 2: Ekzojen obezitesi olup karaciğer yağlanması olmayanlar, Grup 3: Sağlıklı kontroller

## 5. TARTIŞMA

Tüm dünyada yağlı karaciğer hastalığı prevalansı giderek artmaktadır. Çocuklarda metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), 2021 yılından itibaren non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) yerine kullanılması önerilen yeni bir tanımlamadır. Çocuklarda bu tanı kriterleri ile yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızdaki bazı veriler NAFLD verileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız karaciğer yağlanması ultrasonografi ile tespit edilen ve MAFLD tanı kriterlerini karşılayan 50 (%33,3) olgu, karaciğer yağlanması olmayan ekzojen obezitesi olan 49 (%32,7) olgu ve karaciğer yağlanması saptanmayan normal vücut ağırlığına sahip sağlıklı 51(%34) kontrol olmak üzere 8-18 yaş aralığında toplam 150 çocuk ve ergen ile yapılmıştır.

Hastalarımızın çalışma anında ortanca yaşı 162,5 (96,0 – 215,0) olarak saptanmıştır. 1.grupta yaş ortalaması 167 (96-215) ay, 2.grupta 164 (96-215) ay, 3.grupta 147 (96-215) aydır. Kaliforniya’da kaza sonucu ölen obez çocuklarda yapılan bir otopsi çalışmasında, histolojik MAFLD prevalansının yaşla birlikte arttığı, 2-4 yaş arası çocuklarda %0,7 iken 15-19 yaş arası adölesanlarda %17,3’e yükseldiği gösterilmiştir (102). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MAFLD grubunun yaş ortalaması kontrol gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (p:0,022).

MAFLD grubundaki olguların %54’ü (n=27) erkek, %46’sı (n=23) kız idi. MAFLD tanıli hastalarımız literatüre benzer şekilde erkek cinsiyet ağırlıklı olmakla beraber cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (103).

Bel çevresi, santral obezitenin bir belirteci olarak görülmektedir. Vücut yağ yüzdesi veya BMI ile karşılaştırıldığında bel çevresi, metabolik sendromla daha güçlü korelasyon gösterir. Literatürde birçok çalışma abdominal obeziteyi yağlı karaciğerin ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir (104). Chao ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı prospektif bir çalışmada, yaşları 6,2-17,9 yıl arasında değişen 55’i aşırı kilolu 55’i obez olan toplam 110 NAFLD tanıli hastanın bel çevresi, BMI, karın cilt altı yağ dokusu kalınlığı incelenmiş, fazla kilolu ve obez çocuklarda, bu parametrelerin şiddetli NAFLD’nin göstergesi olduğu görülmüştür. Özellikle bel çevresinin en öngörücü doğruluğa sahip olduğu ortaya koyulmuştur (105).

Çalışmamızda hastaların abdominal obezite oranları; Grup 1’de %94 (n=47), Grup 2 de %65,3 (n=32), Grup 3 de ise %3,9 (n=2) olarak tespit edildi. Abdominal obezite oranı MAFLD grubunda diğer gruplara göre daha yüksek, kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). MAFLD grubunda BMI’nin ve bel çevresinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olması literatürle benzer ve beklenebilir bir sonuç olarak değerlendirildi.

MAFLD’da karaciğer yağlanması metabolik sendromun hepatik yansıması olarak ifade edilir. Obezite, dislipidemi, hipertansiyon (HT), Tip 2 DM gibi metabolik sorunlar MAFLD için risk faktörleridir. Çalışmamızda metabolik belirteçler olarak gruplar arası sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), HbA1c, HOMA-IR ve lipid panelleri incelenmiştir.

ABD’de yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada, MAFLD’lı çocukların %23,4’ünde prediyabet, %5’inde ise tip 2 diyabet saptanmıştır (103). 2023 yılında Newton ve arkadaşları tarafından 3,8 yıl boyunca takip edilen 892 NAFLD’lı çocukta ise insülin direncinin yıllar içinde arttığı gösterilmiştir (106). HbA1c düzeyindeki artış ile de NAFLD riski arasında anlamlı derecede ilişki olduğu gösterilmiştir. İnsulin direnci, hepatik glikoz üretiminde artışa ve serum glikoz seviyesini ve dolayısıyla HbA1c’nin yükselmesine sebep olur. Ardından artan oksidatif stres eritrosit morfolojisinde değişikliğe akabinde de karaciğer makrofajları tarafından yıkıma sebep olur. Bu artmış eritrosit yıkımı HbA1c’yi de artırır (107). Çalışmamızda Grup 1’de HbA1C düzeyleri grup 2’ye göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,033$ ). MAFLD grubundaki 50 hastanın %18’inde (n=9)  $HbA1c \geq 5,7$ ’dir.

Çalışmamızda insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR, MAFLD grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). HOMA-IR değerindeki bir birimlik artış, hepatosteatoz riskini 1,898 kat artırmaktadır (OR (%95 GA): 1,898 [1,225-2,940]) MAFLD tanı kriterleri içinde yer alan HOMA-IR’nin Grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olması beklenebilir bir sonuç olarak değerlendirildi. Veriler literatürdeki çalışma sonuçları ile uyumludur (108, 109).

Schwimmer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yaşları 2 ile 17 arasında değişen 382 NAFLD tanılı hasta grubunda hipertansiyon prevalansı %21,4 idi. Hipertansiyonu olan hastaların, normotansif hastalara göre karaciğer yağlanması yüksek olduğu saptanmıştır (110). Çalışmamızda sistolik ve diyastolik kan basınçları Grup 1 ve Grup 2 de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek ancak Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup 1 ‘de 7 hastanın, grup 2’de ise 4

hastanın, sistolik veya diyastolik kan basıncı  $\geq 95$ . Persentil idi. Ancak tek ölçüm olduğundan hastalara hipertansiyon tanısı koyulmadı. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da Grup 1'in Grup 2 ye göre kan basınçları daha yüksekti.

Lipid profili potansiyel olarak NASH'e katkı sağlayan anormal lipid metabolizmasını gösterir. Sozua ve arkadaşlarının metabolik sendrom ve NAFLD risk faktörlerini araştırmak için yaptığı bir meta analizde; dislipidemi, NAFLD tanılı hastaların %20-%80'inde tespit edilmiş olup özellikle trigliserit yüksekliği ile düşük HDL ve yüksek LDL serum seviyeleri görülmüştür. Hipertrigliseridemi, bu vakaların %64'ünde tespit edilmiş iken, düşük HDL düzeyleri ise vakaların %30-40'ında saptanmıştır (111).

Literatürde, dislipideminin olduğu, trigliserit yüksekliği tespit edilen ve hipertansiyonun her ikisinin de bağımsız olarak ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (112). Bizim çalışmamızda Grup 1'de Grup 2 ve Grup 3'e göre trigliserit düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). MAFLD grubunda kontrol grubuna göre HDL düzeyleri daha düşük bulunmuştur ( $p:0,001$ ).MAFLD grubundaki hastaların HDL düzeyi obezitesi olup karaciğeri yağlı olmayan grup 2 ye göre daha düşüktür ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. MAFLD tanı kriterleri arasında, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü de yer aldığından bu parametrelerin trigliseritin kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL'nin ise daha düşük saptanması literatürle benzer ve beklenebilir bir sonuç olarak değerlendirildi.

Wang ve arkadaşlarının Çin'de 2016 yılında yaptığı bir çalışmada 21305 hasta bir kohort çalışmasına alınmıştır. Artmış WBC sayısının NAFLD ile ilişkili olduğu bulunmuştur (113). Yine 3681 sağlıklı gönüllü ile yapılan kesitsel bir çalışmada WBC sayısının NAFLD için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (114).

Meksika'da Hb ile NAFLD arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada yağlanmanın derecesi arttıkça Hb düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (115). Çalışmamıza katılan MAFLD grubundaki hastaların Grup 2 ve Grup 3'e göre WBC ( $p<0,001$ ) düzeyleri, anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ancak hemoglobin değerleri kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Karaciğer yağlanmasında serum ALT yüksekliğinin, AST yüksekliğine göre daha anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. ALT karaciğer ve daha az oranda kas dokularında bulunan bir transaminaz olup, NAFLD'da özellikle hepatosit sitoplazmasında biriken yağ damlalarının hücreye verdiği hasar nedeniyle serumda yükselir (116).

Schwimmer ve arkadaşlarının çalışmasında ALT yüksekliği ile çocuk gastroenterolojiye sevk edilen aşırı kilolu veya obez çocukların %55'inde NAFLD tanısı koyulmuş, hastaların %18'inde NAFLD dışı bir karaciğer hastalığı saptanmış. Normalin üst sınırının iki katı olarak tanımlanan yüksek serum ALT'nin fazla kilolu ve obez çocuklarda NAFLD için %57'lik bir duyarlılığa ve %71'lik bir özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (117).

NASPGHAN kılavuzunda NAFLD taramasında, sınırlılıkları olsa da ALT'nin kullanılması önerilmektedir. ALT, NAFLD fenotipini tayin etmede yeterince duyarlı olmamakla birlikte, ALT'nin  $\geq 80$  U/L olduğu çocuklarda,  $< 80$  U/L olanlara göre NASH olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (118).

Bazı çalışmalar ise NAFLD'nin her evresinde ALT yüksekliği olmadığını göstermiştir. Tip 2 DM tanılı 1799 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların %73'ünde karaciğer yağlanması tespit edilmiş, hepatosteatoz saptanan hastaların da %65'inde ALT'nin normal sınırlarda olduğu görülmüştür (119). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak ALT düzeyleri MAFLD grubunda diğer gruplara göre daha yüksek, kontrol grubunda ise diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Çalışmamızda hepatosteatoz gelişim risk faktörleri bağımsız olarak lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde ALT değerinde bir birimlik artış, hepatosteatoz'u 1,098 kat arttırmakta olduğu gösterilmiştir (OR (%95 GA): 1,098 [1,009-1,194]).

Newton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAFLD'lı çocuklarda serum ALT ve GGT'deki dinamik değişiklikler, karaciğer histolojisindeki değişiklik ile ilişkili ve histolojik yanıtın güçlü göstergeleri olarak değerlendirilmiştir (120). Literatürde serum alkalenfosfataz (ALP) ve gama glutamiltransferaz (GGT) düzeylerinin hepatosteatoz ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (121).

Kim ve arkadaşlarının 172'si 10 yaş altı ve 184'ü ergen olmak üzere toplam 356 obez çocuk hasta ile yaptığı bir çalışmada yüksek serum GGT düzeylerinin, obez çocuklarda abdominal USG incelemesi öncesinde NAFLD'nin saptanmasında biyokimyasal belirleyiciler olarak kullanılabileceği ortaya koyulmuştur (122). Bizim çalışmamızda MAFLD grubunda diğer gruplara göre GGT düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) ancak ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

D vitamininin anti-inflamatuar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilere sahip olması sebebiyle NAFLD ile olan ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma vardır. 2021 yılında yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada biyopsiyle kanıtlanmış NAFLD'lı çocuklarda D vitamini tedavisi ile hepatik steatoz ve lobüler inflamasyonda anlamlı iyileşme izlenmiştir

(123). Sezer ve arkadaşları ise NAFLD tanılı ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını, D vitamini eksikliğinin doğrudan hepatosteatoz ile ilişkili olmadığını göstermişler (124). Hourigan ve arkadaşlarının 2-18 yaş arasında NAFLD tanısı olan çocuklar ile yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin yaygınlığı %78 ile yüksek saptanmış, ancak D vitamini eksikliği ile hastalığın biyopsilerdeki ciddiyeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (125). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak D vitamini düzeyi ile gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

MAFLD'da inflamasyon potansiyel olarak daha fazla hepatosit hasarına neden olan bir kısır döngü yoluyla sürdürülür. Literatürde, akut faz proteini CRP ile biyopsiyle kanıtlanmış her derecedeki karaciğer hasarı arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyan çalışmalar vardır (74, 75). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde Grup 1 ve Grup 2'de kontrol grubuna göre CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Grup 1'de CRP düzeyi, Grup 2'ye göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 1'de kontrol grubuna göre sedimentasyon ( $p:0,031$ ) düzeyleri daha yüksek ancak Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu da hepatosteatozdan bağımsız olarak obezitenin de inflamatuvar süreçle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bir meta analiz çalışmasının verileri NAFLD'lı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla MPV'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu hastalarda artmış trombosit aktivitesinin varlığı gösterilmiştir (79). Kilciler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış 60 NAFLD tanılı hasta ile 54 sağlıklı kontroller kıyaslanmış ve NAFLD'lı hastalar ile kontrol grubu arasında MPV düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadığını göstermiştir (126). Bizim çalışmamızda da MPV düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p:0,239$ ). Literatür verileri erişkin kaynaklara dayanmaktadır ve bu olgularda eşlik eden diğer komorbiditeler (ateroskleroz, KC'de ileri evre fibrozis, hipersplenizm gibi) daha sık olduğu belirtilmektedir. Bizim hastalarımızın çocuk olması MAFLD tanısının koyulmasından itibaren geçen sürenin erişkine göre daha kısa olması ve eşlik eden komorbiditesi olan hastaların çalışmaya alınmamış olması nedeniyle bu hastaların uzun dönemli takiplerinin ve daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmaların yararlı olacağı düşünülmektedir.

Birçok çalışmada RDW'nin enflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (81). Yang ve arkadaşlarının 619 NAFLD tanılı hasta ve 1637 sağlıklı kontroller ile yaptığı bir çalışmada NAFLD tanılı hastaların RDW düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (127). Bizim çalışmamızda Grup1'de Grup 3'e göre RDW düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,022$ ) RDW'nin Grup 2'de kontrol grubuna

göre yüksek saptanması hepatosteatozdan bağımsız olarak obezitenin de inflamatuvar süreçle ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamız literatürle uyumlu olup RDW'nin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemiştir.

Ürik asit/HDL kolesterol oranı (UHR), metabolik disfonksiyonun faydalı bir öngörücüsüdür. UHR'nin, HbA1c ve açlık plazma glukozu seviyeleri ile anlamlı bir ilişkisi olduğu için metabolik sendromda ve Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik kontrolü sağlamada ve komplikasyonların erken saptanmasında bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (90). 2023 yılında Xie ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada yüksek UHR düzeyinin, Amerikalı bireylerde artan NAFLD riski ve karaciğer steatozunun ciddiyeti ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermişler (128). Türkiye'de 117 kişi ile yapılan bir çalışmada, NASH tanısı olan hastalarda UHR, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde MAFLD grubunda Grup 2 ve Kontrol grubuna göre Ürik Asit/HDL ( $p<0,001$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde birçok çalışma monosit/HDL oranının (MHO) inflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini ortaya koymuştur. Böylece, monosit/HDL oranı, inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili hastalıkların varlığı ve prognozunu kolay hesaplanabilir bir belirteci olarak kullanılabilir. Yapılan kesitsel bir çalışmada Monosit /HDL oranındaki her bir birimlik artış, NAFLD riskinde 1,87 kat artışla ilişkilendirilmiştir (86). Türkiye'de NAFLD tanılı 208 ve sağlıklı kontrol 201 kişi ile yapılan retrospektif bir analizde NAFLD tanılı hasta grubunda MHO oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve yağlı karaciğer hastalığında prognostik bir belirteç olarak kullanılması önerilmiş (85). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde. Grup 1'de Grup 2 ve Grup 'e göre MON/HDL oranı yüksek bulunmuştur ( $p:0,007$ ).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NLR'nin hepatoselüler karsinom ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda prognostik bir rol oynadığını göstermiştir. Literatürde NLR'nin, NAFLD'lı hastalarda ilerlemiş inflamasyon ve fibrozis ile anlamlı bağımsız korelasyon gösterdiği çalışmalar mevcuttur (83). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde MAFLD grubunda kontrol grubuna göre, NEU/LYM ( $p:0,028$ ) düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda UHR, MHR ve NLR'nin hesaplamasının kolay ve düşük maliyetli olmasından dolayı hepatik steatozlu olguları tanımak ve takip etmek için faydalı noninvaziv belirteçler olabileceğini gösterdik.

Oksidatif stres parametreleri, güvenilir inflamasyon belirteçleridir. Tiyol/disülfid homeostazının bozulması ile oluşan oksidatif stres durumunda denge, disülfid lehine kayar

ve vücudun ana antioksidan moleküllerinden olan tiyoller serumda azalır (6). Swiderska ve arkadaşlarının NAFLD tanılı ve kontrol grubu ile yaptığı, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar, redoks homeostazisi ve oksidatif hasar arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada, karaciğer fibrozisi olmayan ve ALT düzeyleri normal olan hastalar erken NAFLD, fibrozisi olan ve yüksek ALT değerleri olan hastalar ise ilerlemiş NAFLD olarak tanımlanmış, total oksidan status (TOS) düzeyi kontrol grubunda en düşük, ilerlemiş NAFLD grubunda en yüksek bulunmuş (129). Nobili ve arkadaşlarının NAFLD tanılı çocuklarda oksidatif stresin varlığını ve olası klinik sonuçlarını araştıran çalışmasında NAFLD'lı çocuklarda oksidatif stresin yüksek bir prevalansa sahip olduğunu ve steato hepatitin artan ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir (130).

Çalışmamız MAFLD tanılı çocuk ve adölesanlarda oksidan-antioksidan durumun tiyol/disülfit homeostazı ile değerlendirildiği, hastalarda tiyol/disülfit dengesinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. 2021 yılında yapılan bir deney hayvanı çalışmasında deneysel olarak üretilen NAFLD'lı obez sıçanlar (n=6) ile sağlıklı sıçanların (n=6) karaciğer dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde karaciğerde yağ dokusuna eşlik eden artmış oksidatif stres ve antioksidan tiyol gruplarında azalma tespit edilmiştir (131).

Elmas ve arkadaşlarının obez çocuklarda Tiyol/Disülfit homeostazisini incelediği vaka kontrollü bir çalışmada ekzojen obezitesi olan 65 çocuk ve sağlıklı kontrol 64 çocuk dahil edilmiş, obez grupta oksidan parametreler olan native tiyol, total tiyol, native tiyol/total tiyol oranları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve Tiyol/ Disülfit dengesindeki bozulma obezitedeki inflamasyon ile ilişkilendirilmiş (132).

Mengen ve arkadaşlarının obez çocuklarda oksidatif stresi değerlendirmesinde Tiyol/Disülfit homeostazisi ve iskemi ile modifiye albümin düzeylerini analiz ettiği bir çalışmada 4-18 yaş arası 196 obez çocuk ve 105 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Doğal tiyol (SH), toplam tiyol (SH+SS) ve doğal tiyol/toplam tiyol (SH/SH+SS) oranı, metabolik disfonksiyonu olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, Disülfit (SS), disülfit/doğal tiyol (SS/SH), disülfit/toplam tiyol (SS/SH+SS) ve IMA düzeyleri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışma çocuklarda bozulmuş metabolik parametrelerin neden olduğu oksidatif strese bağlı kronik inflamasyonun, tiyol redoks dengesinde bozulmaya yol açtığı düşünülmüştür. Tiyol/disülfit homeostazisinin ve yüksek serum IMA düzeylerinin metabolik anormallikleri olan obez çocuklarında oksidan-antioksidan durumunun güvenilir göstergeleri olabileceği varsayılmaktadır (133).

Bizim çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2’de Native Thiol ( $p<0,001$ ) ve Total Thiol ( $p:0,001$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. MAFLD tanılı hastalar ve hepatosteatozu olmayan obez hastalarda ana antioksidan olan tiyolün sağlıklı kontrol grubuna göre azalması bu hastaların oksidatif stres yükünün fazla olduğunu göstermektedir. Grup 1 ve Grup 2 ikili kıyaslamada Native Thiol ve Total Thiol düzeyleri Grup 1’de Grup 2’ye göre daha düşük bulunmuştur ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildir. Daha büyük örneklem ile çalışıldığında bu farkın anlam kazanabileceğini öngörmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hepatosteatoz gelişim risk faktörlerini bağımsız olarak lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde, Native Thiol düzeyindeki bir birimlik artışın hepatosteatoz riskini %1,2 oranında azalttığı gösterilmiştir (OR (%95 GA): 0,988 [0,981-0,995]).

MAFLD bilişsel gerileme, nörodejenerasyon ve depresyon gibi merkezi sinir sistemi patolojileri dahil olmak üzere çok sayıda karaciğer dışı durumla ilişkilendirilmiştir. MAFLD ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için erişkinlerde Beck Depresyon Envanteri kullanılarak yapılan bir çalışmada, tek değişkenli analizde depresyon anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş olup çok değişkenli analizde bu anlamlılık önemini yitirmiştir (8). Cai ve arkadaşlarının ABD’de 2023 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada depresyon skoru MAFLD ile ilişkili ancak karaciğer fibrozisi ile ilişkisiz bulunmuştur (94). Çocukluk çağında ise NAFLD tanılı ergenlerde depresyon ve anksiyete insidansını belirlemek için yapılan bir çalışmada yaşları 12 ile 17 arasında değişen toplam 160 hastanın başlangıçta %8.1’i depresyon tanılı iken ortalama 3.8 yıllık takipte ek olarak %9,5 hastada depresyon geliştiği, NAFLD tanılı ergenlerde klinik tanılı depresyon ve anksiyete prevalansının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Çocuklarda obezite ve depresyon ilişkisinin incelendiği bir metaanalizde fazla kilolu ve obez grupta klinik depresyon prevalansı obez kişilerde %1,7 ile %26,7 arasında, fazla kilolu kişilerde ise %4,0 ile %16,9 arasında değişmektedir. Major depresif bozukluk (MDB) ile ilgili çalışmalarda prevalansın obez kişilerde %10,1 ile %26,7 arasında, fazla kilolu kişilerde ise %9,0 ile %16,9 arasında değiştiği gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında obez ve aşırı kilolu çocuk ve ergenlerde MDB görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (134). Çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde BMI’ne göre obez ve aşırı kilolu hastalardaki depresyon oranı normal kilolu bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p:0,006$ ). BMI ve hepatosteatoz düzeyine göre depresyon varlığı düzeyleri incelendiğinde BMI ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Obez hastalarda hepatosteatoz düzeyi ile depresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. MAFLD grubundaki

depresyonu olan hastaların usg sonucunda grade düzeylerindeki artış ile depresyon oranlarındaki arasında anlamlı bir artış trendi bulunmuştur (p:0,001).

Çalışmamıza alınan çocuklarda depresyon varlığı Grup 1’de %60 (n=30) olup bu hastaların 83,3’ü 13 yaş ve üzerindedir. Grup 2’de depresyon varlığı %44,89’dur ve bu hastaların çoğunluğu (%77,3) 13 yaş ve üzerindedir. Grup 3’te depresyon oranı diğer gruplara göre daha düşük olmakla birlikte (%15,68) bu grupta da depresyon saptanan hastaların yaşları daha büyük bulunmuştur. Depresyon oranı MAFLD olan grupta en yüksektir. Yapılan çalışmalarda küçük yaştaki çocuklarda depresyonun oldukça nadir olduğu ve genellikle okul çağındaki (6-12 yaş) belirgin hale geldiği bildirilmektedir. Ergenlerde hormonal değişiklikler, akademik stres ve sosyal baskılar nedeniyle depresyon riski daha yüksektir. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki verilerle uyumludur (134, 135). Son araştırmalar, NAFLD ile ruh sağlığı, özellikle depresyon arasında bağlantı olabileceğine dikkat çekmektedir. Bu ilişkinin nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır ancak genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ruh sağlığı sorunları olan çocuklar, kötü yaşam tarzı seçimleri, fiziksel aktivite eksikliği ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi faktörler nedeniyle NAFLD için ek risklerle karşı karşıya kalabilir.

Erzin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bipolar ve unipolar depresyonda Tiyol/Disülfid homeostazisini araştıran bir çalışmada depresif hastalarda, sağlıklı kontrollere göre disülfid düzeyleri, disülfid/doğal tiyol oranı, disülfid/toplam tiyol oranının daha yüksek ve dolayısıyla oksidatif hasarın daha yüksek olduğu görülmüştür (136). Çalışmamızda depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında Tiyol/Disülfid parametreleri açısından fark bulunmamıştır. Literatürde depresyon ve antioksidan savunma sistemi ile ilişkilendirilen Tiyol/Disülfid dengesi arasındaki ilişkiye odaklanan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İskemi Modifiye Albümin (İMA) oksidatif stresle ilişkili bir parametredir. 2019 yılında erişkinlerde yapılan kesitsel bir çalışmada majör depresif bozukluk (MDB) tanılı 59 hasta ve sağlıklı 59 kontrol arasında İMA düzeyleri kıyaslanmıştır. MDB hastalarının İMA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda ise depresyonu bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre İMA (p:0,015) düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Literatürde depresyon ve antioksidan savunma sistemi ile ilişkilendirilen iskemi modifiye albümin arasındaki ilişkiye odaklanan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kesitsel ve tek merkezli olarak yapılmasıdır. Bu nedenle sebep-sonuç ilişkisi öngörülemez. Hasta sayısının nispeten az olması ve hasta takip süresinin

sınırlı olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır. Çalışmamızda hem sağlıklı bir kontrol grubu hem obez kontrol grubu olması çalışmamızın güçlü yönlerindedir. Ayrıca literatürde çocuklarda yeni tanımlanan MAFLD ile yapılan çalışmaların kısıtlı olması, oksidatif stres olarak Tiyol/Disülfid ile NAFLD ilişkisini gösteren başka bir çalışma olmaması çalışmamızı önemli kılmaktadır.



## 6. SONUÇ

Bu çalışmada çocuklarda metabolik disfonksiyon ilişkili karaciğer yağlanması (MAFLD) ile oksidatif stres, inflamasyon belirteçleri ve depresyon ilişkisi araştırıldı. Kesitsel olarak 8-18 yaş arası MAFLD tanılı hastalar, hepatosteatozu olmayan ekzojen obez hastalar ve sağlıklı kontroller olmak üzere hastalar üç grupta incelendi.

Çalışmamızda MAFLD ve obezitede oksidatif stresin arttığı gösterildi. Bu artış MAFLD tanılı hastalarda obez kontrollere göre daha yüksek bulundu. Bu veriler dikkate alınarak MAFLD tanılı çocuklarda oksidatif stres düzeyini daha spesifik olarak değerlendirebilmek, MAFLD'ın olası zararlarının önüne geçilmesini sağlayacaktır. MAFLD hastalarındaki yüksek oksidatif stres değerleri antioksidan ajanların tedavide etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; MAFLD tanılı hastaların inflamasyon belirteçleri yüksek bulundu. Ürik asit/HDL (UHR), Monosit/HDL (MHR) ve Nötrofil/Lenfosit (NLR)'nin hesaplamasının kolay ve düşük maliyetli olmasından dolayı hepatik steatozlu olguları tanımak ve takip etmek için faydalı noninvaziv belirteçler olabileceğini ortaya koyduk.

Çalışmamızda BMI'ne göre aşırı kilolu ve obez hastaların kontrol grubuna oranla daha depresif olduğu, bunların içinde de karaciğer yağlanması olanların depresyon oranlarının daha yüksek olduğu literatürle benzer şekilde gösterildi. Bu nitelikteki boylamsal veriler son derece sınırlıdır ve gelecekte MAFLD ile ruh sağlığı arasındaki patofizyolojik ilişkiye odaklanan geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. S. Le Garf, V. Nègre, R. Anty, and P. Gual, 'Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem', *Biomedicines*, vol. 9, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/BIOMEDICINES9121915.
2. M. Eslam *et al.*, 'Viewpoint Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement', *Lancet Gastroenterol Hepatol*, vol. 6, pp. 864–873, 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.
3. L. Wang, J. Dong, M. Xu, L. Li, N. Yang, and G. Qian, 'Association Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study', *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, p. 898931, May 2022, doi: 10.3389/FMED.2022.898931.
4. M. A. Kosekli *et al.*, 'The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study', *Rev Assoc Med Bras (1992)*, vol. 67, no. 4, pp. 549–554, 2021, doi: 10.1590/1806-9282.20201005.
5. T. Khoury, A. Mari, W. Nseir, A. Kadah, W. Sbeit, and M. Mahamid, 'Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease', *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 31, no. 9, pp. 110–1115, Sep. 2019, doi: 10.1097/MEG.0000000000001393.
6. O. Erel and S. Neselioglu, 'A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis', *Clin Biochem*, vol. 47, no. 18, pp. 326–332, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2014.09.026.
7. Z. Chen, R. Tian, Z. She, J. Cai, and H. Li, 'Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease', *Free Radic Biol Med*, vol. 152, pp. 116–141, May 2020, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2020.02.025.
8. A. Ismaiel *et al.*, 'Anxiety and Depression in Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk', *J Clin Med*, vol. 11, no. 9, May 2022, doi: 10.3390/JCM11092488.
9. J. Brecej and R. Orel, 'Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children', *Medicina (Kaunas)*, vol. 57, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.3390/MEDICINA57070719.
10. M. Eslam *et al.*, 'A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement', *J Hepatol*, vol. 73, no. 1, pp. 202–209, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.JHEP.2020.03.039.
11. Z. M. Younossi *et al.*, 'From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology', *Hepatology*, vol. 73, no. 3, pp. 1194–1198, Mar. 2021, doi: 10.1002/HEP.31420.
12. C. J. L. Murray *et al.*, 'Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019', *Lancet*, vol. 396, no. 10258, pp. 1204–1222, Oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
13. G. Marchesini *et al.*, 'EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease', *J Hepatol*, vol. 64, no. 6, pp. 1388–1402, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.JHEP.2015.11.004.
14. D. E. Brumbaugh and J. E. Friedman, 'Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease', *Pediatr Res*, vol. 75, no. 1–2, pp. 140–147, 2014, doi: 10.1038/PR.2013.193.
15. T. Jensen *et al.*, 'Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease', *J Hepatol*, vol. 68, no. 5, pp. 1063–1075, May 2018, doi: 10.1016/J.JHEP.2018.01.019.

16. J. B. Schwimmer *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*, vol. 321, no. 3, pp. 256–265, Jan. 2019, doi: 10.1001/JAMA.2018.20579.
17. F. Barrera and J. George, 'The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD', *Clin Liver Dis*, vol. 18, no. 1, pp. 91–112, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.CLD.2013.09.009.
18. M. C. Ryan *et al.*, 'The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease', *J Hepatol*, vol. 59, no. 1, pp. 138–143, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.02.012.
19. L. Hoyles *et al.*, 'Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women', *Nat Med*, vol. 24, no. 7, pp. 1070–1080, Jul. 2018, doi: 10.1038/S41591-018-0061-3.
20. T. K. Soderborg *et al.*, 'The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD', *Nat Commun*, vol. 9, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41467-018-06929-0.
21. J. B. Schwimmer *et al.*, 'Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Gastroenterology*, vol. 157, no. 4, pp. 1109–1122, Oct. 2019, doi: 10.1053/J.GASTRO.2019.06.028.
22. R. M. Carr, A. Oranu, and V. Khungar, 'Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management', *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 45, no. 4, pp. 639–652, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.GTC.2016.07.003.
23. V. Nobili, A. Alisi, L. Valenti, L. Miele, A. E. Feldstein, and N. Alkhouri, 'NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 16, no. 9, pp. 517–530, Sep. 2019, doi: 10.1038/S41575-019-0169-Z.
24. M. Shaunak, C. D. Byrne, N. Davis, P. Afolabi, S. N. Faust, and J. H. Davies, 'Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity', *Arch Dis Child*, vol. 106, no. 1, pp. 3–8, Jan. 2021, doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2019-318063.
25. J. B. Schwimmer *et al.*, 'Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease', *Hepatology*, vol. 42, no. 3, pp. 641–649, Sep. 2005, doi: 10.1002/HEP.20842.
26. R. Hegarty, M. Deheragoda, E. Fitzpatrick, and A. Dhawan, 'Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD - Pathophysiological insights and approach to management', *J Hepatol*, vol. 68, no. 6, pp. 1286–1299, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.JHEP.2018.02.006.
27. N. Alkhouri *et al.*, 'Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease', *J Hepatol*, vol. 57, no. 6, pp. 1312–1318, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.JHEP.2012.07.027.
28. D. E. Kleiner and H. R. Makhlof, 'Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children', *Clin Liver Dis*, vol. 20, no. 2, pp. 293–312, May 2016, doi: 10.1016/J.CLD.2015.10.011.
29. S. Pouwels *et al.*, 'Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss', *BMC Endocr Disord*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/S12902-022-00980-1.
30. C. M. R. M., and Á. F., 'Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children', *Arch Argent Pediatr*, vol. 114, no. 6, Dec. 2016, doi: 10.5546/AAP.2016.ENG.569.
31. H. M. Patton, C. Sirlin, C. Behling, M. Middleton, J. B. Schwimmer, and J. E. Lavine, 'Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 43, no. 4, pp. 413–427, Oct. 2006, doi: 10.1097/01.MPG.0000239995.58388.56.
32. A. J. Sanyal *et al.*, 'Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis', *Hepatology*, vol. 54, no. 1, pp. 344–353, Jul. 2011, doi: 10.1002/HEP.24376.

33. A. Dezsöfi *et al.*, 'Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 60, no. 3, pp. 408–420, Mar. 2015, doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
34. G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, and G. Pagano, 'Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity', *Ann Med*, vol. 43, no. 8, pp. 617–649, Dec. 2011, doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
35. H. I. Awai, K. P. Newton, C. B. Sirlin, C. Behling, and J. B. Schwimmer, 'Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review', *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, no. 5, pp. 765–773, 2014, doi: 10.1016/J.CGH.2013.09.050.
36. K. P. Newton *et al.*, 'Alanine Aminotransferase and Gamma-Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis', *Hepatology*, vol. 73, no. 3, pp. 937–951, Mar. 2021, doi: 10.1002/HEP.31317.
37. L. Castera, M. Friedrich-Rust, and R. Loomba, 'Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Gastroenterology*, vol. 156, no. 5, pp. 1264–1281.e4, Apr. 2019, doi: 10.1053/J.GASTRO.2018.12.036.
38. R. M. L. De Bruyne, E. Fitzpatrick, and A. Dhawan, 'Fatty liver disease in children: eat now pay later', *Hepatol Int*, vol. 4, no. 1, pp. 375–385, Mar. 2010, doi: 10.1007/S12072-009-9160-Z.
39. R. Hernaez *et al.*, 'Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis', *Hepatology*, vol. 54, no. 3, pp. 1082–1090, Sep. 2011, doi: 10.1002/HEP.24452.
40. K. Pu *et al.*, 'Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis', *BMC Gastroenterol*, vol. 19, no. 1, Apr. 2019, doi: 10.1186/S12876-019-0961-9.
41. Y. Kodama *et al.*, 'Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver', *AJR Am J Roentgenol*, vol. 188, no. 5, pp. 1307–1312, May 2007, doi: 10.2214/AJR.06.0992.
42. H. S. Uslusoy, S. G. Nak, and M. Gülten, 'Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis', *World J Hepatol*, vol. 3, no. 8, pp. 219–227, 2011, doi: 10.4254/WJH.V3.I8.219.
43. M. Di Martino *et al.*, 'Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents', *World J Gastroenterol*, vol. 22, no. 39, pp. 8812–8819, Oct. 2016, doi: 10.3748/WJG.V22.I39.8812.
44. A. Dezsöfi *et al.*, 'Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 60, no. 3, pp. 408–420, Mar. 2015, doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
45. M. B. Vos *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*, vol. 64, no. 2, p. 319, Feb. 2017, doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
46. K. Rupasinghe, J. Hind, and R. Hegarty, 'Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Nov. 2023, doi: 10.1097/MPG.0000000000003919.
47. N. Chalasani *et al.*, 'The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases', *Hepatology*, vol. 67, no. 1, pp. 328–357, Jan. 2018, doi: 10.1002/HEP.29367.
48. E. Vilar-Gomez *et al.*, 'Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis', *Gastroenterology*, vol. 149, no. 2, pp. 367–378.e5, Aug. 2015, doi: 10.1053/J.GASTRO.2015.04.005.

49. J. E. Lavine *et al.*, 'Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial', *JAMA*, vol. 305, no. 16, pp. 1659–1668, Apr. 2011, doi: 10.1001/JAMA.2011.520.
50. S. A. Harrison *et al.*, 'Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial', *Lancet*, vol. 394, no. 10213, pp. 2012–2024, Nov. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6.
51. C. Della Corte *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*, vol. 11, no. 12, Dec. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0168216.
52. F. Famouri, Z. Shariat, M. Hashemipour, M. Keikha, and R. Kelishadi, 'Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 64, no. 3, pp. 413–417, Mar. 2017, doi: 10.1097/MPG.0000000000001422.
53. P. Vajro *et al.*, 'Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 52, no. 6, pp. 740–743, 2011, doi: 10.1097/MPG.0B013E31821F9B85.
54. L. J. Yan, 'Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance', *Redox Biol*, vol. 2, no. 1, pp. 165–169, 2014, doi: 10.1016/J.REDOX.2014.01.002.
55. M. Genestra, 'Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants', *Cell Signal*, vol. 19, no. 9, pp. 1807–1819, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.CELLSIG.2007.04.009.
56. M. Valko, C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, and M. Mazur, 'Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer', *Chem Biol Interact*, vol. 160, no. 1, pp. 1–40, Mar. 2006, doi: 10.1016/J.CBI.2005.12.009.
57. I. Liguori *et al.*, 'Oxidative stress, aging, and diseases', *Clin Interv Aging*, vol. 13, pp. 757–772, Jan. 2018, doi: 10.2147/CIA.S158513.
58. G. R. Buettner, 'The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate.', *Arch Biochem Biophys*, vol. 300, no. 2, pp. 535–43, Feb. 1993, doi: 10.1006/abbi.1993.1074.
59. M. K. Üniversitesi *et al.*, 'Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA', *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol. 6, no. 3, pp. 331–336, Oct. 2015, doi: 10.5799/AHINJS.01.2015.03.0545.
60. B. Amir Aslani and S. Ghobadi, 'Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system', *Life Sci*, vol. 146, pp. 163–173, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.LFS.2016.01.014.
61. S. R. J. Maxwell and G. Y. H. Lip, 'Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease', *Br J Clin Pharmacol*, vol. 44, no. 4, p. 307, 1997, doi: 10.1046/J.1365-2125.1997.T01-1-00594.X.
62. J. K. Willcox, S. L. Ash, and G. L. Catignani, 'Antioxidants and prevention of chronic disease', *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 44, no. 4, pp. 275–295, 2004, doi: 10.1080/10408690490468489.
63. B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge, 'The antioxidants of human extracellular fluids', *Arch Biochem Biophys*, vol. 280, no. 1, pp. 1–8, 1990, doi: 10.1016/0003-9861(90)90510-6.
64. C. K. Sen and L. Packer, 'Thiol homeostasis and supplements in physical exercise', *Am J Clin Nutr*, vol. 72, no. 2 Suppl, 2000, doi: 10.1093/AJCN/72.2.653S.
65. L. Turell, R. Radi, and B. Alvarez, 'The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes', *Free Radic Biol Med*, vol. 65, pp. 244–253, 2013, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2013.05.050.
66. D. P. Jones and Y. Liang, 'Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo', *Free Radic Biol Med*, vol. 47, no. 10, pp. 1329–1338, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.08.021.
67. C. M. Cremers and U. Jakob, 'Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation', *J Biol Chem*, vol. 288, no. 37, pp. 26489–26496, Sep. 2013, doi: 10.1074/JBC.R113.462929.

68. S. Biswas, A. S. Chida, and I. Rahman, 'Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling', *Biochem Pharmacol*, vol. 71, no. 5, pp. 551–564, Feb. 2006, doi: 10.1016/J.BCP.2005.10.044.
69. M. L. Circu and T. Y. Aw, 'Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis', *Free Radic Biol Med*, vol. 48, no. 6, pp. 749–762, Mar. 2010, doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.12.022.
70. A. K. Erenler and T. Yardan, 'Clinical Utility of Thiol/Disulfide Homeostasis', *Clin Lab*, vol. 63, no. 5, pp. 867–870, 2017, doi: 10.7754/CLIN.LAB.2017.161117.
71. D. Bar-Or, E. Lau, and J. V. Winkler, 'A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report', *J Emerg Med*, vol. 19, no. 4, pp. 311–315, 2000, doi: 10.1016/S0736-4679(00)00255-9.
72. E. Sbarouni, P. Georgiadou, and V. Voudris, 'Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications', *Clin Chem Lab Med*, vol. 49, no. 2, pp. 177–184, Feb. 2011, doi: 10.1515/CCLM.2011.037.
73. Y. Duan *et al.*, 'Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease', *Front Immunol*, vol. 13, p. 1, May 2022, doi: 10.3389/FIMMU.2022.880298/FULL.
74. S. H. Park *et al.*, 'Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men', *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 19, no. 6, pp. 694–698, 2004, doi: 10.1111/J.1440-1746.2004.03362.X.
75. M. Yoneda *et al.*, 'High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH', *J Gastroenterol*, vol. 42, no. 7, pp. 573–582, Jul. 2007, doi: 10.1007/S00535-007-2060-X.
76. A. Grzybowski and J. Sak, 'Edmund Biernacki (1866-1911): Discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. On the 100th anniversary of his death.', *Clin Dermatol*, vol. 29, no. 6, pp. 697–703, 2011, doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.033.
77. B. Linke *et al.*, 'Activated Platelets Induce an Anti-Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages through Cross-Regulation of PGE2 and Cytokines', *Mediators Inflamm*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/1463216.
78. S. Kamath, A. D. Blann, and G. Y. H. Lip, 'Platelet activation: assessment and quantification', *Eur Heart J*, vol. 22, no. 17, pp. 1561–1571, 2001, doi: 10.1053/EUHJ.2000.2515.
79. S. A. Madan, F. John, and C. S. Pitchumoni, 'Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mean Platelet Volume: A Systemic Review and Meta-analysis', *J Clin Gastroenterol*, vol. 50, no. 1, pp. 69–74, Jan. 2016, doi: 10.1097/MCG.0000000000000340.
80. 'Evaluation of red cell volume distribution width (RDW) - PubMed'. Accessed: Dec. 29, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3504434/>
81. A. Michalak *et al.*, 'Red blood cell distribution width derivatives in alcohol-related liver cirrhosis and metabolic-associated fatty liver disease', *World J Gastroenterol*, vol. 28, no. 38, p. 5636, Oct. 2022, doi: 10.3748/WJG.V28.I38.5636.
82. J. WenYi, Q. Ting, Y. PiaoPiao, and W. JinMing, 'Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Inflammatory Activity and Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease', *The Turkish Journal of Gastroenterology*, vol. 33, no. 1, p. 53, Jan. 2022, doi: 10.5152/TJG.2022.20715.
83. C. R. A. Lesmana *et al.*, 'Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Evaluated Using Transient Elastography (TE) with Controlled Attenuated Parameter (CAP)', *Diabetes Metab Syndr Obes*, vol. 15, pp. 15–22, 2022, doi: 10.2147/DMSO.S330526.
84. C. Yang *et al.*, 'Kawasaki disease coronary artery lesions prediction with monocyte-to-high-density lipoprotein ratio', *Pediatr Res*, vol. 94, no. 1, pp. 246–251, Jul. 2023, doi: 10.1038/S41390-022-02401-4.
85. A. Yozgat, N. Ekmen, B. Kasapoglu, Y. Unsal, F. C. Sokmen, and M. KEKiLLi, 'MONOCYTE/HDL RATIO IN NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS', *Arq Gastroenterol*, vol. 58, no. 4, pp. 439–442, 2021, doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-80.

86. L. Wang, J. Dong, M. Xu, L. Li, N. Yang, and G. Qian, 'Association Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study', *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, May 2022, doi: 10.3389/FMED.2022.898931.
87. H. Huang *et al.*, 'Association between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study', *Mediators Inflamm*, vol. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/6642246.
88. X. Zheng *et al.*, 'Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults', *Lipids Health Dis*, vol. 16, no. 1, Oct. 2017, doi: 10.1186/S12944-017-0531-5.
89. E. Eren, N. Yilmaz, and O. Aydin, 'High Density Lipoprotein and it's Dysfunction', *Open Biochem J*, vol. 6, no. 1, p. 78, Aug. 2012, doi: 10.2174/1874091X01206010078.
90. M. Z. Kocak, G. Aktas, E. Erkus, I. Sincer, B. Atak, and T. Duman, 'Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus', *Rev Assoc Med Bras (1992)*, vol. 65, no. 1, pp. 9–15, Jan. 2019, doi: 10.1590/1806-9282.65.1.9.
91. M. A. Kosekli *et al.*, 'The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study', *Rev Assoc Med Bras (1992)*, vol. 67, no. 4, pp. 549–554, 2021, doi: 10.1590/1806-9282.20201005.
92. M. L. Wolraich, 'Diagnostic and Statistical Manual for Primary Care (DSM-PC) Child and Adolescent Version: design, intent, and hopes for the future', *J Dev Behav Pediatr*, vol. 18, no. 3, pp. 171–172, 1997, doi: 10.1097/00004703-199706000-00006.
93. H. J. Walter *et al.*, 'Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Major and Persistent Depressive Disorders', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 62, no. 5, pp. 479–502, May 2023, doi: 10.1016/J.JAAC.2022.10.001.
94. H. Cai, R. Zhang, C. Zhao, Y. Wang, X. Tu, and W. Duan, 'Associations of depression score with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis', *J Affect Disord*, vol. 334, pp. 332–336, Aug. 2023, doi: 10.1016/J.JAD.2023.04.093.
95. S. L. Noon *et al.*, 'Incidence of Depression and Anxiety in a Cohort of Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 72, no. 4, pp. 579–583, Apr. 2021, doi: 10.1097/MPG.0000000000003024.
96. M. Colognesi, D. Gabbia, and S. De Martin, 'Depression and Cognitive Impairment-Extrahepatic Manifestations of NAFLD and NASH', *Biomedicines*, vol. 8, no. 7, Jul. 2020, doi: 10.3390/BIOMEDICINES8070229.
97. O. Neyzi *et al.*, 'Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children', *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, vol. 7, no. 4, pp. 280–293, Dec. 2015, doi: 10.4274/JCRPE.2183.
98. N. Hatipoglu, A. Ozturk, M. M. Mazicioglu, S. Kurtoglu, S. Seyhan, and F. Lokoglu, 'Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents', *Eur J Pediatr*, vol. 167, no. 4, pp. 383–389, Apr. 2008, doi: 10.1007/S00431-007-0502-3.
99. B. F. Chorpita, L. Yim, C. Moffitt, L. A. Umemoto, and S. E. Francis, 'Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: a revised child anxiety and depression scale', *Behaviour research and therapy*, vol. 38, no. 8, pp. 835–855, Aug. 2000, doi: 10.1016/S0005-7967(99)00130-8.
100. H. Mollaoglu *et al.*, 'Association analyses of depression, anxiety, and physical fitness parameters in Turkish obese adults', *J Back Musculoskelet Rehabil*, vol. 25, no. 4, pp. 253–260, 2012, doi: 10.3233/BMR-2012-0333.
101. 'Nesrin Hisli Şahin, PHD - Google Akademik'. Accessed: Jan. 28, 2024. [Online]. Available: [https://scholar.google.com.tr/citations?user=3\\_hoo-sAAAAJ&hl=tr](https://scholar.google.com.tr/citations?user=3_hoo-sAAAAJ&hl=tr)
102. J. B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen, J. E. Lavine, C. Stanley, and C. Behling, 'Prevalence of fatty liver in children and adolescents', *Pediatrics*, vol. 118, no. 4, pp. 1388–1393, Oct. 2006, doi: 10.1542/PEDS.2006-1212.

103. K. P. Newton *et al.*, 'Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *JAMA Pediatr*, vol. 170, no. 10, Oct. 2016, doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2016.1971.
104. H. C. Chao, 'Associations among body mass index, abdominal adiposity, and nonalcoholic fatty liver disease in children', *Pediatr Neonatol*, vol. 64, no. 6, pp. 629–630, Nov. 2023, doi: 10.1016/J.PEDNEO.2023.10.001.
105. H. C. Chao and H. Y. Lin, 'Comparison of Body Mass Index and Fat Indices in Predicting the Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Children Who Are Overweight and Obese', *Front Pediatr*, vol. 9, Aug. 2021, doi: 10.3389/FPED.2021.724426.
106. K. P. Newton *et al.*, 'Incidence of Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 21, no. 5, pp. 1261–1270, May 2023, doi: 10.1016/J.CGH.2022.05.028.
107. H. Ma, C. Xu, L. Xu, C. Yu, M. Miao, and Y. Li, 'Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population', *BMC Gastroenterol*, vol. 13, no. 1, Jan. 2013, doi: 10.1186/1471-230X-13-3.
108. C. Denzer *et al.*, 'Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance', *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no. 10, pp. 3872–3881, 2009, doi: 10.1210/JC.2009-1125.
109. P. Zeng, X. Cai, X. Yu, L. Huang, and X. Chen, 'HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population', <https://doi.org/10.1177/03000605231204462>, vol. 51, no. 10, Oct. 2023, doi: 10.1177/03000605231204462.
110. J. B. Schwimmer *et al.*, 'Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease', *PLoS One*, vol. 9, no. 11, Nov. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0112569.
111. M. R. de A. Souza, M. de F. F. de M. Diniz, J. E. M. de Medeiros-Filho, and M. S. T. de Araújo, 'Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease', *Arq Gastroenterol*, vol. 49, no. 1, pp. 89–96, Jan. 2012, doi: 10.1590/S0004-28032012000100015.
112. H. Jarvis *et al.*, 'Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies', *PLoS Med*, vol. 17, no. 4, Apr. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003100.
113. S. Wang *et al.*, 'Association between white blood cell count and non-alcoholic fatty liver disease in urban Han Chinese: a prospective cohort study', *BMJ Open*, vol. 6, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.1136/BMJOPEN-2015-010342.
114. Y. J. Lee, H. R. Lee, J. Y. Shim, B. S. Moon, J. H. Lee, and J. K. Kim, 'Relationship between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease', *Dig Liver Dis*, vol. 42, no. 12, pp. 888–894, Dec. 2010, doi: 10.1016/J.DLD.2010.04.005.
115. E. Juárez-Hernández, N. C. Chávez-Tapia, D. C. Brizuela-Alcántara, M. Uribe, M. H. Ramos-Ostos, and N. Nuño-Lámbarri, 'Association Between Serum Hemoglobin Levels and Non Alcoholic Fatty Liver Disease in a Mexican Population', *Ann Hepatol*, vol. 17, no. 4, pp. 577–584, Jul. 2018, doi: 10.5604/01.3001.0012.0920.
116. D. S. Pratt and M. M. Kaplan, 'Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients', *N Engl J Med*, vol. 342, no. 17, pp. 1266–1271, Apr. 2000, doi: 10.1056/NEJM200004273421707.
117. J. B. Schwimmer *et al.*, 'Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease', *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 38, no. 10, pp. 1267–1277, Nov. 2013, doi: 10.1111/APT.12518.
118. M. B. Vos *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*, vol. 64, no. 2, p. 319, Feb. 2017, doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.


119. B. Jwarchan, S. Lalchan, A. Dhakal, and R. R. Acharya, 'Comparison of liver enzymes and sonological grading in nonalcoholic fatty liver', *Asian J Med Sci*, vol. 11, no. 2, pp. 42–45, Feb. 2020, doi: 10.3126/AJMS.V11I2.27203.
120. K. P. Newton *et al.*, 'Alanine Aminotransferase and Gamma Glutamyl Transpeptidase Predict Histologic Improvement in Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis', *Hepatology*, vol. 73, no. 3, p. 937, Mar. 2021, doi: 10.1002/HEP.31317.
121. R. Alfani *et al.*, 'Pediatric Fatty Liver and Obesity: Not Always Just a Matter of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease', *Children*, vol. 5, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.3390/CHILDREN5120169.
122. J. Y. Kim, J. Cho, and H. R. Yang, 'Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity', *J Korean Med Sci*, vol. 33, no. 16, Apr. 2018, doi: 10.3346/JKMS.2018.33.E122.
123. D. El Amrousy, D. Abdelhai, and D. Shawky, 'Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: a randomized controlled clinical trial', *Eur J Pediatr*, vol. 181, no. 2, pp. 579–586, Feb. 2022, doi: 10.1007/S00431-021-04243-4.
124. O. B. Sezer, D. Bulus, S. Hizli, N. Andran, D. Yilmaz, and S. U. Ramadan, 'Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children', *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 29, no. 7, pp. 783–788, Jul. 2016, doi: 10.1515/JPEM-2015-0426.
125. S. K. Hourigan *et al.*, 'Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 60, no. 3, pp. 396–404, Mar. 2015, doi: 10.1097/MPG.0000000000000598.
126. G. Kilciler *et al.*, 'Mean platelet volume and its relationship with carotid atherosclerosis in subjects with non-alcoholic fatty liver disease', *Ups J Med Sci*, vol. 115, no. 4, pp. 253–259, Nov. 2010, doi: 10.3109/03009734.2010.500062.
127. W. Yang, H. Huang, Y. Wang, X. Yu, and Z. Yang, 'High red blood cell distribution width is closely associated with nonalcoholic fatty liver disease', *Eur J Gastroenterol Hepatol*, vol. 26, no. 2, pp. 174–178, 2014, doi: 10.1097/MEG.0B013E328365C403.
128. Y. Xie *et al.*, 'Association of serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with non-alcoholic fatty liver disease in American adults: a population-based analysis', *Front Med (Lausanne)*, vol. 10, 2023, doi: 10.3389/FMED.2023.1164096.
129. M. Świdarska, M. Maciejczyk, A. Zalewska, J. Pogorzelska, R. Flisiak, and A. Chabowski, 'Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients', *Free Radic Res*, vol. 53, no. 8, pp. 841–850, Aug. 2019, doi: 10.1080/10715762.2019.1635691.
130. V. Nobili *et al.*, 'Oxidative stress parameters in paediatric non-alcoholic fatty liver disease', *Int J Mol Med*, vol. 26, no. 4, pp. 471–476, 2010, doi: 10.3892/IJMM\_00000487.
131. S. Tursun, H. F. Gülerman, S. Gazyağcı, Y. Şahin, O. Erel, and S. Neşelioğlu, 'Investigation of Thiol/Disulfide Balance in Obese Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease', *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, vol. 24, no. 5, pp. 443–454, 2021, doi: 10.5223/PGHN.2021.24.5.443.
132. B. Elmas, M. Karacan, P. Dervişoğlu, M. Kösecik, Ş. P. İşgüven, and C. Bal, 'Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers', *Anatol J Cardiol*, vol. 18, no. 5, pp. 361–369, Nov. 2017, doi: 10.14744/ANATOLJCARDIOL.2017.7740.
133. E. Mengen, S. A. Uçaktürk, P. Kocaay, Ö. Kaymaz, S. Neşelioğlu, and Ö. Erel, 'The Significance of Thiol/Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Levels in Assessing Oxidative Stress in Obese Children and Adolescents', *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, vol. 12, no. 1, pp. 45–54, 2020, doi: 10.4274/JCRPE.GALENOS.2019.2019.0039.
134. W. W. Rao *et al.*, 'Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis', *J Affect Disord*, vol. 267, pp. 78–85, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.JAD.2020.01.154.

135. N. Kerkar *et al.*, 'Psychosocial outcomes for children with nonalcoholic fatty liver disease over time and compared with obese controls', *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 56, no. 1, pp. 77–82, Jan. 2013, doi: 10.1097/MPG.0B013E31826F2B8C.
136. G. Erzin *et al.*, 'Thiol/Disulfide Homeostasis in Bipolar and Unipolar Depression', *Clin Psychopharmacol Neurosci*, vol. 18, no. 3, pp. 395–401, May 2020, doi: 10.9758/CPN.2020.18.3.395.
137. Ö. Karasalan *et al.*, 'Evaluation of ischemia modified albumin levels in major depression patients', *Journal of Surgery and Medicine*, vol. 3, no. 8, pp. 557–560, Aug. 2019, doi: 10.28982/JOSAM.598200.





**EK 1 (Devam): ETİK KURUL ONAY FORMU**

| S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ                                     |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|------|
| KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)                                                                |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| KARAR FORMU                                                                                                    |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| SAYI:                                                                                                          |                                             |                                                                                              |                                     |                                     | Tarih: 21.06.2023                                                                                                                                      |                                     |                                     |                          |      |
| KONU: Etik Kurulu Kararı                                                                                       |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                          |                                             |                                                                                              |                                     |                                     | Çocuklarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığının; Oksidatif Stres, İnflamasyon Belirteçleri ve Depresyon Düzeyleri ile İlişkisi |                                     |                                     |                          |      |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU                                                                               |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| <b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>                                                                         |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>                                                                              |                                             |                                                                                              |                                     |                                     | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                 |                                     |                                     |                          |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                              | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu                                                                                       | Cinsiyet                            |                                     | Araştırma ile ilişkili                                                                                                                                 |                                     | Katılım *                           |                          | İmza |
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER                                                                                      | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ                                                                                         | İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. İyş MARAL                                                                                            | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Asif Yıldırım                                                                                        | Üroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ                                                                                      | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan                                                                                    | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY                                                                                          | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI                                                                                  | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Hacer Hıran Mutlu                                                                                     | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi                                                                               | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |      |
| Avukat Mahmut ÇELİK                                                                                            | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| Saliha Şahin                                                                                                   | İşçi                                        |                                                                                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |      |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>                                                                         |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| *Toplantıda Bulunma                                                                                            |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| Karar: <input checked="" type="checkbox"/> Onaylandı <input type="checkbox"/> Reddedildi                       |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |
| İmza:  Dr. Şükrü Sadık ÖNER |                                             |                                                                                              |                                     |                                     |                                                                                                                                                        |                                     |                                     |                          |      |

## EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı 'Çocuklarda Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığının Oksidatif Stres, İnflamasyon Belirteçleri ve Depresyon Düzeyleri ile İlişkisi' dir.

Çalışmamızın amacı Karaciğer Yağlanması'nın nedenlerini araştırmak ve depresyon düzeylerini saptamaktır. Hastanın rızası ile hastadan 2 ml kan alınacaktır. Alınan kandan karaciğer yağlanması ve beyin gelişimi ile ilişkili olabilecek Tiyo/ disüfit Homeostazının düzeyleri incelenecektir. Çocukların depresyon düzeylerini belirlemek amacıyla depresyon ölçeği anket olarak uygulanacaktır. 13 yaşından küçük çocuklarda Çocuklarda Depresyon ve Anksiyete Ölçeği (ÇADÖ-Y) uygulanacaktır. ÇADÖ-Y anketi 47 soru olup yaklaşık 30 dk süre ile tamamlanmaktadır. 13 yaşından büyük çocuklarda ise Beck Depresyon Ölçeği uygulanacaktır. Beck depresyon ölçeği 21 soru olup yaklaşık 15 dk' da tamamlanmaktadır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırma sonuçları sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır ve bilime fayda sağlayacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Semanur Ceylan

Görevi: Asistan Doktor

Adresi: İstanbul Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

ABD

### EK 3: ÇOCUKLARDA ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (ÇADÖ-Y)

#### ÇOCUKLARDA ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ ÇADÖ-Y (Çocuk Formu)

Adı ve Soyadı:

Yaş: Cinsiyet: Eğitimi ( sınıfı):

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olana seçeneğe karar verin (" Asla doğru değil ise 0'ı, Bazen doğru ise 1'i, Sık Sık doğru ise 2'yi,

Her Zaman doğru ise 3'ü işaretleyin).

1. Bazı konularda endişe/kaygı duyarım (0) (1) (2) (3)
2. Kendimi üzgün veya boşlukta hissederim (0) (1) (2) (3)
3. Bir sorunun olduğunda midemde tuhaf bir his olur (0) (1) (2) (3)
4. Bir işte başarısız olduğumu veya işi iyi yapmadığımı düşündüğüm zaman endişelenirim/kaygılanırım (0) (1) (2) (3)
5. Evde yalnız kalmaktan korkarım (0) (1) (2) (3)
6. Hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum (0) (1) (2) (3)
7. Sınava gireceğim zaman korkarım/ endişelenirim (0) (1) (2) (3)
8. Birinin bana kızgın olduğunu düşündüğümde endişelenirim (0) (1) (2) (3)
9. Ailemden uzakta olmak beni endişelendirir (0) (1) (2) (3)
10. Aklımdaki kötü ya da aptalca düşünceler veya görüntüler beni rahatsız eder (0) (1) (2) (3)
11. Uyku sorunun var (0) (1) (2) (3)
12. Okulda başarısız olacağımdan korkarım/ endişelenirim (0) (1) (2) (3)
13. Ailemden birinin başına çok kötü bir şey geleceğinden endişelenirim (0) (1) (2) (3)
14. Hiçbir neden yokken aniden sanki nefes alamıyorum gibi hissederim (0) (1) (2) (3)
15. İştahım ile ilgili sorunlarım var (0) (1) (2) (3)
16. Yaptığım şeyleri tam veya doğru yapıp yapmadığımı tekrar tekrar kontrol ederim (İmbaların kapatıldığından, kapının kilitlendiğinden emin olmak gibi) (0) (1) (2) (3)
17. Kendi başıma uyumam gerekirse bundan korkarım (0) (1) (2) (3)
18. Sabahları gergin veya endişeli hissettiğimden okula gitmek istemem (0) (1) (2) (3)
19. Hiçbir şey için enerjim yok (0) (1) (2) (3)
20. Aptalca görüldüğümde endişelenirim (0) (1) (2) (3)
21. Kendimi çok yorgun hissederim (0) (1) (2) (3)

### EK 3 (Devam): ÇOCUKLARDA ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ (ÇADÖ-Y)

22. Başıma kötü şeyler geleceğinden endişe ederim (0) (1) (2) (3)
23. Kötü ve saçma düşünceleri kafamdan atamıyorum (0) (1) (2) (3)
24. Bir sorunum olduğunda kalbim çok hızlı atar (0) (1) (2) (3)
25. Rahat bir şekilde düşünemem (0) (1) (2) (3)
26. Hiçbir nedeni yokken aniden titreme ve ürperme hissederim (0) (1) (2) (3)
27. Başıma kötü bir şey geleceğinden endişe ediyorum (0) (1) (2) (3)
28. Bir sorunum olduğunda titrediğimi hissederim (0) (1) (2) (3)
29. Kendimi değersiz hissediyorum (0) (1) (2) (3)
30. Yanlış yapmaktan kaygılanırım/endişe ederim (0) (1) (2) (3)
31. Kötü şeylerin olmasını engellemek için özel bazı düşünceleri (sayılar, kelimeler gibi) aklımdan geçirmem gerekir (0) (1) (2) (3)
32. Diğer insanların benim hakkında ne düşündükleri beni endişelendirir (0) (1) (2) (3)
33. Kalabalık yerlerde (alışveriş merkezi, sinema, otobüsler, yoğun oyun alanları gibi) bulunmaktan korkarım (0) (1) (2) (3)
34. Hiçbir nedeni yokken birden yoğun korku duyarım (0) (1) (2) (3)
35. Gelecek hakkında endişelenirim (0) (1) (2) (3)
36. Hiçbir nedeni yokken aniden başım döner ve bayılacak gibi olurum (0) (1) (2) (3)
37. Ölüm hakkında düşünürüm (0) (1) (2) (3)
38. Sınıfımın önünde konuşma yapmak beni korkutur (0) (1) (2) (3)
39. Kalbim sebepsiz yere aniden çok hızlı çarpmaya başlar (0) (1) (2) (3)
40. Hareket etmek istemiyor gibi hissederim (0) (1) (2) (3)
41. Ortada korkulacak bir şey yokken aniden korkutucu bir his yaşamaktan | endişelenirim (0) (1) (2) (3)
42. Aynı şeyi tekrar tekrar yapmak zorunda hissederim (ellerimi yıkamak, temizlik yapmak veya bir şeyleri belli bir sıraya koymak gibi) (0) (1) (2) (3)
43. İnsanların önünde aptal durumuna düşmekten korkarım (0) (1) (2) (3)
44. Kötü şeylerin olmasını engellemek için bazı şeyleri "tam olması gereken biçimde" yapmak zorunda hissederim (0) (1) (2) (3)
45. Geceleri yatağa gittiğimde endişelenirim (0) (1) (2) (3)
46. Gece evden uzakta kalmaktan (başkasının evinde uyumak gibi) korkarım (0) (1) (2) (3)
47. Kendimi huzursuz hissederim (0) (1) (2) (3)

## EK 4: BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

### BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (B D Ö)

Hasta Adı Soyadı:.....Merkez/Dr adı :.....Tarih: .....

#### **AÇIKLAMA:**

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BÜGÜNDAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz. Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- **0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.**
  1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
  2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
  3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- **0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.**
  1. Gelecek hakkında karamsarım.
  2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
  3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- **0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.**
  1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
  2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
  3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- **0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.**
  1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
  2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
  3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- **0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.**
  1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
  2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
  3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- **0. Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.**
  1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
  2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
  3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- **0. Kendimden memnunum.**
  1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
  2. Kendime çok kızıyorum.
  3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- **0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.**
  1. Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
  2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
  3. Her aksilik karşımda kendimi hatalı bulurum.
- 9- **0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**
  1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
  2. Kendimi öldürmek isterdim.
  3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- **0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**
  1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
  2. Çoğu zaman ağlıyorum.
  3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

#### EK 4 (Devam): BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

- 11- 0. Bir zamanlar beni sınırlendiren şeyler şimdi hiç sınırlendirmiyor.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
  2. Çoğu zaman, oldukça sinirliyim.
  3. Şimdi hep sinirliyim.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
  2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimin çoğunu kaybettim.
  3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
  2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
  3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
  2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
  3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
  2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
  3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
  2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
  3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
  2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
  3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
  2. İştahım çok azaldı.
  3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
  2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
  3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
  2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
  3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
  2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
  3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

## EK 5: İNTİHAL ORANI

ÇOCUKLARDA METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE DEPRESYON DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>16</b>       | % <b>15</b>         | % <b>7</b> | % <b>6</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                    |             |
|----------|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı                    | % <b>4</b>  |
| <b>2</b> | <b>www.tkad.org.tr</b><br>İnternet Kaynağı                         | % <b>2</b>  |
| <b>3</b> | <b>acikerisim.erbakan.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı               | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <b>Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi</b><br>Öğrenci Ödevi    | % <b>1</b>  |
| <b>5</b> | <b>openaccess.bezmialem.edu.tr</b><br>İnternet Kaynağı             | % <b>1</b>  |
| <b>6</b> | <b>docplayer.biz.tr</b><br>İnternet Kaynağı                        | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <b>turkpediatri.org.tr</b><br>İnternet Kaynağı                     | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | <b>Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi</b><br>Öğrenci Ödevi | <% <b>1</b> |