T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA EŞ ZAMANLI GÖRÜLEN ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ VE UZUN DÖNEM SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Anıl KESKİN

EDİRNE-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkı, mesleki tecrübesini esirgemeyen destek ve ilgisini her zaman hissettiğim çok değerli tez hocam Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'ya,

İç hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ olmak üzere üzerimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tüm sağlık personeline,

Bugünlere gelmemde emekleri büyük olan annem, babam ve sevgili kardeşime,

Destek ve sabrını esirgemeyen, sevgisini her daim hissettiğim, her an yanımda olan eşim Kardelen DEMİR KESKİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**
GENEL BİLGİLER **3**
ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI(NAFLD) **3**
KRONİK HEPATİT B **18**
GEREÇ VE YÖNTEM **32**
BULGULAR **36**
TARTIŞMA **45**
SONUÇLAR **50**
ÖZET **53**
SUMMARY **55**
KAYNAKÇA **57**
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

AFP : Alfa-fetoprotein
ALP : Alkalen Fosfataz
ALT : Alanin Aminotransferaz
AST : Aspartat Aminotransferaz
BT : Bilgisayarlı Tomografi
KHB : Kronik hepatit B
GGT : Gama-glutamil Transferaz
HSK : Hepatoselüler Karsinom
HBV : Hepatit B virüsü
INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAFLD : Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı
NASH : Alkol dışı steatohepatit
NAFL : Alkol dışı yağlı karaciğer
PTZ : Protrombin zamanı
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
MAFLD : Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
HCV : Hepatit C virüsü
T2DM : Tip 2 diabetes mellitus
BKİ : Beden kitle indeksi
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MetS : Metabolik sendrom

USG : Ultrasonografi

KVH : Kardiyovasküler hastalık

TE : Transient elastografi

APRI : Aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oranı indeksi

KAP : Kontrollü atenuasyon parametresi

PNPLA3 : Patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren 3

TM65F2 : Transmembran 6 süper aile üyesi 2

SREBP1c : Sterol düzenleyen element bağlayan protein 1c

ChREBP : Carbohydrate-responsive element-binding protein

TNF-alfa : Tümör nekrotizan faktör-alfa

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

PPAR-α : Peroksizom proliferator-activated receptor-α

IL-1β : İnterlökin-1β

MR-PDFF : MRI-derived proton density fat fraction

FİB4 : Fibrozis-4 skoru

NFS : NAFLD fibrozis skoru

NAS : NAFLD aktivite skoru

SAF skoru : Steatoz, aktivite ve fibrozis

RAS : Renin-anjiotensin sistemi

SGLT2 : Sodyum-glukoz kotransporter 2

GLP-1 : Glukagon-like peptide-1

HT : Hipertansiyon

KBH : Kronik böbrek hastalığı

NTCP : Sodium taurocholate cotransporting polypeptide

Anti HBc IgG: Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin G

Anti HBc IgM: Hepatit B Kor Antikoru İmmünglobulin M

Anti HBe : Hepatit B ‘e’ antikoru

EASL : Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

HAİ : Histolojik Aktivite İndeksi

HBcAg : Hepatit B ‘kor’ Antijeni

HBeAg : Hepatit B ‘e’ Antijeni

HBsAg : Hepatit B yüzey Antijeni

HBV DNA : Hepatit B virüs Deoksiribonükleik Asit

SUT : Sağlık Uygulama Tebliği

cccDNA : Kovalent kaplı sirküler DNA

AASLD : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

APASL : Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

ORF : Open Reading Frame (Açık okuma çerçevesi)

CTL : Sitotoksik T lenfosit

IU : İnternasyonel Ünite

NÜS : Normalin Üst Sınırı

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kronik karaciğer hastalığına yol açabilen temel iki etmendir. Bu durumlar karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine bakılarak, dünyada 2 milyar insan HBV ile enfekte olmuş, bu insanların 250 milyonu ise kronik HBV taşıyıcısıdır. Her yıl yaklaşık 800.000 kişi kronik hepatit B virüsü enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer sirozu veya hepatoselüler karsinomdan (HSK) hayatını kaybetmektedir (2). Anti-viral ilaçların hızla gelişmesi, anneden çocuğa bulaşmanın önlenmesindeki artan yaygınlık ve standartlaştırılmış kan bağışı ve organ nakli yönetimi sayesinde, yeni Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonlarının oranı önemli ölçüde azalmıştır (2). Aşılama, yeni oluşacak olan HBV enfeksiyonunu önemli ölçüde azaltmış olsa da, Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında dünya nüfusunun %3,5'inin kronik olarak HBV ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir (1). Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan hastalarda uzun vadeli prognoz, antiviral tedavilerin (örneğin entekavir, tenofovir disoproksil veya tenofovir alafenamid) kullanımıyla iyileşse de, bu hastalarda hepatosellüler karsinoma (HSK) riski tamamen ortadan kaldırılamamıştır (3). Kronik hepatit B (KHB) hastalarının %8-20'si, siroz geliştirme riski altındadır ve sirozlu hastaların %2-8'i 5 yıl içinde hepatosellüler karsinoma (HSK) riski taşımaktadır (2).

NAFLD ise, başka bir önemli küresel sağlık sorunudur (3). Şu anda NAFLD, dünya genelindeki en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır ve küresel prevalansı yaklaşık %25'tir (1). Ve NAFLD prevalansı, zaman içinde artarak ilerlemektedir (2). Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, NAFLD öncelikle obezite, insülin direnci ve hiperlipidemi ile sıkı bir ilişki içindedir ve metabolik sendromun hepatik bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (3). NAFLD, aşırı alkol tüketiminin olmadığı durumlarda, basit steatozdan, alkol dışı

steatohepatite (NASH) kadar değişen geniş bir hastalık spektrumunu içermektedir (4). Ayrıca NAFLD'ın ileri formu olan NASH, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi karaciğer morbiditelerine yol açabilmektedir (4). NAFL ve NASH şeklinde tanımlandığı ilk günden bu yana, bu hastalık spektrumunun metabolik bozukluklarla yakından ilişkili olmasından dolayı NAFLD tanımının yeni bir bakış açısıyla ele alınması için 2023 yılında, 22 farklı ülkeden uzmanın görüş birliğiyle NAFLD teriminin "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" olarak değiştirilmesini önerilmiştir (5). MAFLD tanımının, metabolik disfonksiyonu daha etkili bir şekilde yansıttığı ve yağlı karaciğer hastalığının patogenezine daha uygun olduğu düşünülmüştür. NAFLD terimindeki "non" veya "alkol dışı" tanımlamalarının hastalığı önemsizleştirebileceği düşünüldüğünden MAFLD teriminin daha uygun olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca NAFLD tanı kriterleri, aşırı alkol kullanımı da dahil olmak üzere diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanmasını gerektirirken, MAFLD tanı kriterleri, alkol kullanımı ve/veya başka bir kronik karaciğer hastalığı ile birlikte olan karaciğer yağlanmasını da içerecek şekilde genişletilmiştir (6, 7). Ancak çalışmamız MAFLD tanımlaması kılavuzlara girmeden önce planlanmış olup hasta popülasyonu NAFLD terimine uygun olarak araştırılmıştır.

Kronik HBV enfeksiyonu ve NAFLD'lı hastaların sayısının her geçen gün arttığı ve her iki hastalığın uzun vadeli prognozunun olumsuz olduğu gözlemlenmektedir. Günümüzde ise, bu iki hastalığın birlikteliği giderek yaygınlaşmaktadır (8). Bu sebeple kronik hepatit B ile NAFLD arasındaki potansiyel ilişki, önemli bir araştırma alanı haline gelmektedir (9). Bu araştırma kronik hepatit B hastalarında eşzamanlı olarak görülen NAFLD epidemiyolojisini sunmakta olup, eşzamanlı olarak görülen NAFLD'ın kronik hepatit B hastalarının sonuçları üzerindeki etkisine odaklanmaktadır (1). Bu çalışmada karaciğer biyopsisi yapılmış olan kronik hepatit B hastalarına eşlik eden histolojik olarak saptanmış NASH'in ve ayrıca eşlik eden radyolojik-histolojik olarak saptanmış NAFL'ın HAİ skoru ve fibrozis dereceleri üzerine etkisini, viral belirteçler ile ilişkisini, biyokimyasal olarak karaciğer enzim düzeyleri üzerine etkisini ve takiplerde karaciğer sirozu ve HSK gelişme sıklığı üzerine etkisini ayrı ayrı araştırmaya çalışacağız.

GENEL BİLGİLER

ALKOL DIŞI YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAFLD)

NAFLD, önemli miktarda alkol kullanımı (erkeklerde >30 g/gün, kadınlarda >20 g/gün) olmadan karaciğerde anormal derecede yağ birikimi ile karakterize edilen bir karaciğer hastalığıdır. NAFLD, ülkemizde erişkinlerde ve çocuklarda kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir. Dünya genelinde NAFLD prevalansının ortalama %25 olduğu ve bu oranın zaman içinde artma eğiliminde olduğu tahmin edilmektedir (10). NAFLD; yağlı karaciğer, steatohepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) kadar uzanan geniş bir klinik yelpazede görülebilen bir durumdur (11).

Terminoloji

Histolojik olarak hastalık temelde, basit yağlanma (NAFL) ve alkol dışı steatohepatit (NASH) olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır (12). NAFL, en sık görülen tiptir ve aşırı karaciğer yağ birikimi ile belirlenen, hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz bulunan bir durumu tanımlar. Bu durum, hastalığın en benign yüzü olarak kabul edilmektedir (13). Ancak, bu hastaların yaklaşık üçte biri, karaciğer yağlanmasına inflamasyon ve hepatosit balonlaşmanın birlikte eşlik ettiği NASH adı verilen duruma ilerler. Bu durum ilerledikçe, NASH'e bağlı siroz ve HSK gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (13).

NAFLD tanısı için abdominal ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri kullanılarak karaciğerde herhangi bir seviyede yağ birikimi tespit edilmesi veya karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'ten fazlasında yağlanmanın saptanması gereklidir (14). Ayrıca NAFLD için alkol kullanımı dahil karaciğer hasarı yaratabilecek ve karaciğer yağlanmasına neden olabilecek sekonder nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir (11).

Tablo 1. Karaciğer yağlanmasının sekonder nedenleri (11)

<table>
<tr><th colspan="2">HASTALIKLAR</th></tr>
<tr><td colspan="2">• Alkole bağlı karaciğer hastalığı
• HCV enfeksiyonu (genotip 3)
• Wilson Hastalığı
• Hipobetalipoproteinemi, abetalipoproteinemi
• Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) eksikliği
• Kolesterol ester depo hastalığı
• Lipodistrofi
• Uzun süreli açlık</td></tr>
<tr><th colspan="2">İLAÇLAR</th></tr>
<tr><th>Makroveziküler steatoz</th><th>Mikroveziküler steatoz</th></tr>
<tr><td>• Amiodaron
• Metotreksat
• Kortikosteroidler
• Total parenteral nütrisyon
• Kemoterapi ilaçları (Tamoksifen, 5-Florourasil, İrinotekan, Sisplatin, Asparajinaz)</td><td>• Valproik asit
• Tetrasiklin (yüksek doz intravenöz uygulama)
• Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
• Kortikosteroidler
• Kokain</td></tr>
</table>

2.1.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

NAFLD prevalansı coğrafi bölgelere ve etnik kökene bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Ortadoğu, Güney Amerika ve Asya bölgeleri en yüksek prevalansa sahipken (%27'den fazla), Afrika kıtasında prevalans daha düşüktür (%14) (10). Yaşam tarzı (beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum) ve çevresel etmenler, hastalığın sıklığını, şiddetini ve seyrini etkileyebilir. NASH tanısı, histolojik incelemeye dayandığı için prevalansının doğru tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Mevcut sınırlı verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonun %3-6'sında NASH olduğu tahmin edilmektedir (14). NAFLD, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi ve T2DM gibi hastalıklarla yakından ilişkilidir. Bir meta analizde, NAFLD hastalarında obezite sıklığı %51 iken, NASH hastalarında bu oran %82 olarak gözlenmiştir. Türkiye'nin 8 farklı merkezini içeren 2019 tarihli bir çalışmaya göre, NAFLD hastalarında obezite, T2DM, metabolik sendrom, dislipidemi ve hipertansiyon görülme sıklıkları sırasıyla %30,3, %18,8, %35,1, %84,8, ve %23,9'dur (15).

Türk popülasyonunu inceleyen epidemiyolojik bir çalışma, NAFLD'ın toplumun %48.3'ünde olduğunu gösterdi. Aynı çalışmada, 10 yıl içinde toplumda obezitenin artmasıyla birlikte NAFLD prevalansının %43.5'ten %53.1'e yükseldiği belirlendi. Bu çalışma, Türkiye'de NAFLD'ın önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve artış eğiliminde olduğunu göstermektedir (16). Metabolik risk faktörleriyle birlikte, yaş, cinsiyet ve etnik köken, NAFLD gelişimine önemli derecede etkileyen faktörlerdir. Cinsiyet dağılımı farklılık gösterse de NAFLD, erkeklerde, ileri yaşlarda ve hispanik topluluklarda daha sık görülmektedir. Hastalar genellikle 40-50 yaşları arasında tanı alırken, yaş ilerledikçe hastalık prevalansı artmaktadır (17).

Doğal Seyri

NAFLD, kendi doğal seyrinde geniş bir spektrumda değerlendirilmekte olan bir hastalıktır (18). NASH hastalarında fibrozis ilerlediğinde, siroz ve onunla bağlantılı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (19). Ayrıca NAFLD sinsi bir hastalıktır ve herhangi bir belirti olmaksızın da siroz ve portal hipertansiyon belirtileri ile kendini gösterebilmektedir (20). NAFLD hastalarının genel nüfusa kıyasla daha yüksek bir ölüm oranına ve daha kısa bir sağkalım süresine sahip olduğu tespit edilmiştir (21). Morbidite ve mortalite, karaciğer hastalığından ya da eşlik eden metabolik hastalıklardan kaynaklanabilmektedir. Bu hastalarda en yaygın ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır; onu takiben ise karaciğer dışı kanserler gelmektedir (22). HSK da dahil olmak üzere, karaciğerle ilişkili ölüm nedenleri, sıralamada üçüncü sıradadır (23). NASH'e bağlı sirozda HSK gelişebileceği gibi, siroz gelişmeden önce de HSK ortaya çıkabilmektedir. Ve NASH zemininde gelişen sirozda ise, HSK'ye gidiş için en önemli risk faktörü T2DM varlığı olarak bilinmektedir (24). Karaciğerde fibrozisin derecesi, NAFLD klinik seyrini ve karaciğerle ilgili mortaliteyi öngörebilen güvenilir bir belirleyicidir (25). Fibrozis düzeyinin kontrol karaciğer biyopsileri ile değerlendirildiği olgu serilerinde, NAFL ve NASH hastalarında fibrozisin ilerleme, gerileme veya sabit kalma şeklinde değişebildiği gösterilmiştir. NASH olgularının yaklaşık %30-40'ında ilerleme, %40-50'sinde sabit kalma ve %10-20'sinde gerileme yaşandığı bildirilmiştir (26). Kadın cinsiyet, >50 yaş, tip 2 diyabetes mellitus varlığı, obezite, metabolik sendrom ve yüksek ferritin düzeyleri NAFLD'ın doğal seyrinde fibrozisin ilerlemesini arttıran olumsuz etkili faktörler olarak belirlenmiştir (27).

Eşlik Eden Metabolik Bozukluklar

Günümüzde, hareketsiz bir yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler nedeniyle obezite vakaları hızla artmaktadır. Bu artış eğilimiyle birlikte, obezite ile ilişkili

sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Bu sorunlardan biri de NAFLD'dır (28). Obezite, beden kitle indeksi (BKİ) değerinin 30 kg/m² veya daha üzeri olmasıyla tanımlanırken, morbid obezite durumu BKİ'nin 40 kg/m² veya daha yüksek olmasıdır (29). Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi, küresel bir salgın olarak tanımlamakta olup dünya genelinde yaklaşık 500 milyon obez yetişkin ve 1,5 milyardan fazla kilolu veya obez birey olduğu tahmin edilmektedir (30). Obezite, NAFLD için en sık karşılaşılan risk faktörüdür ve obezitenin her aşaması (kilolu, obez, morbid obez) NAFLD için risk oluşturmaktadır (31). Obezite, yalnızca NAFLD için değil, aynı zamanda siroz ve HSK gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (32).

T2DM tanısı konulmuş bireylerde yüksek NAFLD prevalansı gözlenmektedir. Hatta bazı araştırmalarda, T2DM tanılı hastaların %33 ile %67 arasında NAFLD' ye sahip olduğu öne sürülmüştür (33). Her iki hastalık, birbirleriyle yakından ilişkilidir ve birbirlerinin etkilerini artırarak mortalite riskini arttırmaktadırlar (34). T2DM hastalarında NAFLD mevcudiyeti, glisemik kontrolün kötüleşmesine yol açarak diyabet komplikasyonlarının gelişme riskini arttırmaktadır (35). Aynı zamanda NAFLD olan bireylerde T2DM varlığı, NASH, siroz ve HSK riskini arttırmakta, karaciğer yetmezliğine ilerleyişi hızlandırmaktadır (36).

NAFLD tanılı hastalarda, yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri sıkça gözlemlenmektedir. Bu durumda, hastaneye başvuran dislipidemisi mevcut olan hastalarda NAFLD prevelansının %50 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir (37). Ek olarak, NAFLD tanılı bireylerde LDL kolesterol seviyelerinin yüksek olması, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır (38).

NAFLD'ın santral obezite, dislipidemi, sistemik hipertansiyon, insülin direnci ve T2DM ile sık birlikteliği vardır. Metabolik sendrom da, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artıran, birden fazla bileşenin bir arada bulunduğu metabolik bir disfonksiyondur (39). Metabolik sendrom; artmış bel çevresi, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize bir tablodur. Bu yüzden metabolik sendrom özellikleri ve NAFLD arasındaki ilişki iki yönlü bir etkileşim olarak düşünülmektedir (40). NAFLD hastalarında metabolik sendrom sıklığının artmasının yanı sıra, metabolik sendromun bileşenlerinin de NAFLD gelişimine katkıda bulunduğu gözlemlenmektedir. Bu nedenle, NAFLD, metabolik sendromun karaciğerle ilişkili yönü olarak değerlendirilmektedir (41).

NAFLD hastalarında KBH görülme sıklığı artmıştır (42, 43). Bu ilişkinin diyabet, hipertansiyon, obezite gibi her iki hastalığın ortak risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile olabileceği gibi bunlardan bağımsız olarak, başlangıçta normal böbrek fonksiyonları olan kişilerde de NAFLD varlığının KBH prevalansını arttırdığı ileri sürülmüştür (42). Ayrıca

NASH tanısı konulmuş bireylerde, KBH yaygınlığının, NAFL olan bireylerle karşılaştırıldığında daha fazla olduğu belirlenmiştir (44).

Patofizyoloji

NAFLD patogenezinde, çevresel etkenlerin yanı sıra genetik faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir ve bu ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır (45). NAFLD'nin gelişiminde ve ilerlemesinde birçok temel faktör ve mekanizma bulunmaktadır (46). En çok destek gören teori, karaciğerde biriken serbest yağ asitlerinin insülin direncine bağlı olarak lipotoksisiteye yol açmasıdır. Bu durum, hepatosteatoza ve muhtemelen steatohepatite yol açan temel bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (47).

NAFLD patogenezinde ilk ortaya atılan teori 1998'de "Çift Vuruş" hipotezi olmuştur. Bu hipoteze göre, ilk vuruş temelde hepatositlerde insülin direncine bağlı olarak aşırı trigliserid birikimidir. İkinci vuruş ise hepatositlerde biriken lipidlerin inflamasyon kaskadını uyarması sonucunda oksidatif stresin gelişmesiyle hepatositlerde apoptozis ve nekrozun ortaya çıkarak fibrogenezin uyarılmasıdır (48). İnflamasyon ve tetiklenen fibrozis süreci en önemli temel faktör olup, bu süreç NAFLD'ın uzun dönem prognozunu belirlemektedir (45).

Yapılan araştırmalara göre, çift-vuruş hipotezinin NAFLD'ın karmaşık patogenezini anlamak için yetersiz olduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen ve güncel hipotez olan "çoklu vuruş hipotezine" göre, doku hasarından sorumlu ve progresyona neden olan faktörlerin çoklu metabolik etkenler olduğu düşünülmektedir. Bu hipoteze göre, NAFLD'nın patogenezinde sadece bir tek mekanizma değil, bir dizi etken rol oynar. İnsülin direnci, karaciğerde trigliserid birikimi, lipotoksisite, oksidatif stres, inflamasyon, fibrozis, adipoksinler, genetik yatkınlık, beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel faktörler gibi çoklu etkenlerin bir araya gelmesi sonucu oluşan kompleks bir süreçtir (49).

Patogenezin başlangıcında, ilk olarak karaciğerde lipid birikimi ortaya çıkar. İnsülin direnci nedeniyle, yağ dokuda hormon bağımlı lipaz aktifleşir ve trigliseridler gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrılır. Lipolizde meydana gelen düzensizlik sonucunda, karaciğerde serbest yağ asidi birikir (45). Başka bir kaynak da enterositlerden aşırı emilen fruktozun karaciğere ulaşmasıdır. Fruktozun metabolizması da serbest yağ asidi üretimine yol açmaktadır. Fruktoz birikimiyle birlikte SREBP1c ve ChREBP gibi transkripsiyon faktörleri aktive olur, bu da de-novo lipogenezin uyarılmasına neden olur ve karaciğerde serbest yağ asidi birikimini artırır (50). Ayrıca alınan fazla glikoz da SREBP1c ile alınıp karaciğerde de-novo lipogeneze uğrar. SREBP1c, asetil Co-A'dan malonil Co-A'nın oluşumunu artırarak serbest yağ asidi

düzeyinde artışa neden olur ve bu da hepatik trigliserid oluşumunu artırır. Lipolizdeki artış ve hepatik trigliserid oluşumu, inflamasyon belirteçleri olan IL-1, IL-6 ve TNF-alfa seviyelerini artırır. Karaciğerde oluşan bu inflamasyon NASH oluşumuna katkıda bulunur (51).

Ayrıca PPAR-α'nın düzenlediği karaciğerdeki mitokondrial yağ asidi oksidasyonunun azalması karaciğerdeki yağlanmanın temel sebeplerinden birisidir (52). Serbest yağ asidi birikimi, karaciğerde oksidatif stresin ve proinflamatuar metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Proinflamatuar sitokinlerden biri olan IL-1β'ın üretimi, PPAR-α baskılanması ve dolaylı olarak TNF-α ile ilişkili hücre ölümünü uyarmaktadır (53).

Genom düzeyinde yapılan son araştırmalar, hepatik yağ birikiminin temel kalıtsal belirleyicilerini belirlemiş olup, lipitte yer alan PNPLA3 I148M geni ve TM6SF2 E167K gen varyantlarının, bireyler arasındaki hepatosteatoz farklılıklarının ve progresif NASH'e olan yatkınlığın temel belirleyicilerinden olduğunu ortaya koymuştur (53). Ayrıca, ENPP1, 121Gln ve IRS-1972 Arg polimorfizmleri gibi insülin reseptör aktivitesini etkileyen genetik varyasyonlar, NAFLD hastalarında karaciğer hasarına eğilimi arttırmakta ve hepatik insülin sinyalini azaltmaktadır. Bu nedenle, insülin etki mekanizmasındaki bozukluklar, NAFLD'da karaciğer hasarının ilerlemesinde rol alabilmektedir (54).

NAFLD patogenezinde, leptin ve adiponektin hormonları da önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, anoreksik bir etkiye sahip olup obezitede artan düzeylere sahiptir. Obez bireylerde leptin direnci gelişebilir, bu da proinflamatuar aktivasyonu artırarak fibrozisi tetikleyebilir. Diğer yandan, adiponektin anti-inflamatuar etkiler gösterir ve hepatositleri koruyucu bir rol oynayarak inflamasyonu azaltabilir. Bu iki hormonun dengesi, NAFLD'nin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde etkili olabilir (55).

Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene

NAFLD teşhisi konan bireyler genellikle yaşamlarının dördüncü ila altıncı dekadında bulunur ve çoğunlukla aşırı kilolu veya obezdir (56). Hastaların çoğu asemptomatik olup genellikle görüntüleme yöntemleri ile tespit edilirler; ancak bazıları, spesifik olmayan semptomlar arasında yer alan yorgunluk, halsizlik ve sağ üst kadranda rahatsızlık hissi gibi belirtilerle de başvurabilirler. Fizik muayenede, genellikle santral obezite, hepatomegali ve insülin direnci ile ilişkili olarak akantozis nigrikans gözlemlenebilir (57). NAFLD şüphesi bulunan veya görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen saptanan bireyler, alkol tüketimi, otoimmun karaciğer hastalığı, kronik HCV, wilson hastalığı ve hemokromatozis gibi durumlar açısından

sorgulanmalıdır. Ayrıca, kullanılan ilaçlar da dikkate alınmalıdır. Bu bireyler, metabolik sendromla birlikte NAFLD'a neden olabilecek potansiyel etkenler açısından incelenmelidir. Bu faktörler arasında hipotiroidi, hipogonadizm, hipopituitarizm, polikistik over sendromu, hipertansiyon ve obezite yer alır (47).

Biyokimyasal Değerlendirme

NAFLD'lı bireylerde, AST ve ALT düzeylerinde hafif veya orta derecede artışlar gözlenebilir. Ancak, serum aminotransferaz düzeylerinin normal olması, NAFLD'ı tamamen dışlamaz (58). Aminotransferaz seviyelerindeki yükselme derecesi, hepatik inflamasyon veya fibrozisin şiddetini tahmin etme yeteneğine sahip değildir. Ayrıca, normal aminotransferaz değeri, klinik olarak histolojik hasarı dışlamaz (59). AST ve ALT seviyeleri genellikle normalin iki ila beş katı arasında yüksek olabilir, ancak AST/ALT oranı tipik olarak birden küçüktür (AST/ALT>2 olan alkolik yağlı karaciğer hastalığından farklı olarak) (17, 60). Tanıya yardımcı olabilecek biyokimyasal testler arasında GGT, plazma glukozu, albumin, trombosit sayısı ve protrombin zamanı bulunmaktadır (61). Serum albümin ve bilirubin seviyeleri genellikle referans değerler içindedir, ancak siroz gelişen hastalarda bu değerlerde anormal değişiklikler görülebilir. Siroz gelişen hastalarda uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve nötropeni gibi diğer laboratuvar bulguları da gözlemlenebilir (47, 62).

NAFLD hastalarında, serum ferritin düzeyi veya transferrin saturasyonu yüksek olabilir. Serum ferritin düzeyinin normal değerin üst sınırının 1.5 katından fazla olması, daha yüksek NAFLD aktivite skoru ile ilişkilidir, ayrıca ilerlemiş hepatik fibrozis riskini artırabilir (63).

İnvaziv Olmayan Tanısal Testler

NAFLD ve diğer karaciğer hastalıkları olan bireylerde ileri fibrozisi belirlemek için kullanılan birkaç klinik skorlama sistemi bulunmaktadır. Bu sistemler içinde klinikte kullanılanlar AST-Trombosit Oranı İndeksi (APRI), AST/ALT oranı, BARD skoru, FIB-4 skoru ve NAFLD fibrozis skorudur (64, 65). Klinik pratikte en yaygın kullanımı olan ve kılavuzlarda önerilen ise FIB-4 skorudur (66). FIB-4 skoru, AST, ALT, hasta yaşı ve trombosit değerleri kullanılarak hesaplanır. Bu skorun 1,3'ten küçük olması durumunda anlamlı fibrozis riski düşük kabul edilirken, 2,67'den büyük olması durumunda ise anlamlı fibrozis riski yüksek olarak değerlendirilir (25, 67). NAFLD fibrozis skoru ise, AST, ALT, albümin, trombosit, BKİ, hasta yaşı, diyabet varlığı gibi faktörlere dayanarak hesaplanmaktadır. NFS değerinin -1.455'ten

küçük olması anlamlı fibrozisi dışlamakta, 0.675'ten büyük olması ise anlamlı fibrozisi düşündürmektedir (68).

Eğer non-invaziv skorlamalar sonucunda önemli düzeyde fibrozis dışlanamazsa, hastaların transient elastografi (FibroScan) ile değerlendirilmesi önerilir. Bu değerlendirmede önemli fibrozis saptanırsa, kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (65).

Tablo 2. NAFLD hastalarında fibrozis derecesini saptamada kullanılan skorlar (65)

Test	Gerekli Parametreler
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı
BARD	VKİ, AST, ALT, DM
FIB-4 (Fibrozis 4)	Yaş, AST, ALT, trombosit
NFS (NAFLD fibrozis skoru)	Yaş, VKİ, DM, AST, ALT, albümin, trombosit

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi(USG): Klinikte, NAFLD'dan şüphelenilen hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilir (69). USG ile değerlendirmede hepatosteatoz oranı %20'nin üzerinde olduğunda duyarlılığı %96,4, özgüllüğü ise %97,8'dir (70). Tipik ultrasonografik özellikler arasında, sağ böbrek parankimine göre hiperekojenite, distal atenüasyon ve fokal tutulum alanlarının varlığı yer alır (71).

Tablo 3. Ultrasonografide hepatosteatoz evreleri (71)

Grade 1	Karaciğer ekojenitesinde artış gözlenmesi
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı ve diyaframın görülebilirliğinin azaldığının gözlenmesi
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışıyla birlikte portal ven duvarı, diyafram ve karaciğer posterior kısmının görülememesi

Transient elastografi (TE): NAFLD hastalarında karaciğer fibrozisini belirlemede kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri de transient elastografi (TE) veya yaygın olarak bilinen adıyla FibroScan'dir (72). Fibroscan, karaciğer sertliğini ölçerek karaciğer fibrozisini non-invaziv bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Transient elastografi, dokuya uygulanan mekanik titreşim kaynağı ile dalgaların ultrason cihazı aracılığıyla algılanmasına dayanır (73). İleri evre fibrozisin (≥F2) tespiti için %84-87'lik ve karaciğer

sirozunun tespiti için %94-96'lık bir tanısal doğruluk oranına sahiptir (74). Ancak fibroscan, hızlı, ekonomik, tekrarlanabilir ve ağrısız bir yöntem olmasına rağmen, batın içinde sıvı bulunması ve obezite bu görüntüleme yöntemi için kısıtlayıcı faktörlerdir (75).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Hepatik atenuasyonun, karaciğer yağ içeriği ile ters orantılı olduğu ilkesine dayanarak, 1970'ten bu yana klinikte hepatosteatozun şiddetini değerlendirmek için kontrastsız bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Normal karaciğerin atenuasyon değeri 50-65 HU arasında değişir ve dalak ile kıyaslanınca genellikle 8-10 HU daha yüksektir. Ancak, karaciğerde yağ infiltrasyonu geliştiğinde, karaciğerin atenüasyon değeri 40 HU'nun altına düşebilir (76, 77). Ancak hafif-orta steatozu göstermede yetersiz oluşu, maliyetinin yüksek olması, karaciğeri etkileyen diğer infiltratif hastalıklardan etkilenmesi ve özellikle çocuklarda radyasyon maruziyeti nedeniyle, bu yöntemin hepatosteatoz için kullanımı kısıtlıdır (78).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Maliyetinin yüksek olması, zaman alıcı olması ve cihaza bağlı olması gibi dezavantajlarına rağmen, rutin olarak önerilmese de, MR günümüzde hepatosteatozun saptanmasında kullanılan en doğru invaziv olmayan görüntüleme yöntemidir (78). MR, hepatosteatozu tespit etmek için yağ doygunluğu veya karşı faz üzerindeki sinyal yoğunluğu farklılıklarını kullanmaktadır (79). MRI-derived proton density fat fraction (MRI-PDFF), hepatosteatozu değerlendirmek için güvenilir, non-invaziv bir MR tabanlı görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem, yağlarla birleşen protonları MR görüntüleme kullanarak steatoz miktarını belirlemek için kullanmaktadır (80). MRI-PDFF, karaciğer yağlanması için diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla oldukça üstündür ve performansı obezite gibi faktörlerden etkilenmez (81, 82).

Karaciğer Biyopsisi

NAFLD tanısı için genellikle karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilse de, çoğu durumda hastanın öyküsü, laboratuvar testleri ve görüntüleme bulguları gibi non-invaziv değerlendirmelerle olası teşhis konabilir. Ancak, bazı durumlarda non-invaziv değerlendirmelere rağmen tanı kesin olmadığında, karaciğer biyopsisi gerekebilir (83). Görüntüleme ve laboratuvar testleri ile NAFL ile NASH'in ayrılması zordur ve yapılan tetkikler karaciğer hastalığının şiddeti hakkında kesin bilgi vermez. NASH tanısını doğrulamanın veya ekarte etmenin tek yolu genellikle karaciğer biyopsisidir (84).

NAFLD hastalarında hastalığın aktivitesini belirleyen ana histopatolojik bulgular steatoz, lobuler inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonudur (85). NASH tanısı histopatolojik

bir tanı olup NAFL'dan farklı olarak steatoz ile birlikte hem lobuler inflamasyon hem de balonlaşma dejenerasyonu bulunmaktadır (86).

Tanı için en az %5 oranında steatoz görülmelidir. Balonlaşma dejenerasyonu, NAFLD için ikinci histomorfolojik belirleyicidir. Bu durumda, hepatositlerde şişme, sitoplazmada genişleme ve nükleusta küçülme meydana gelir. Diğer bulgu olan lobuler inflamasyon ise, küçük kuppfer hücrelerinin birleşmesiyle oluşan mikrogranulomlar, inflamatuvar hücreler ve nötrofilleri içerir. Fibrozis, başlangıçta zon 3'teki perisinüzoidal bölgede ortaya çıkar ve ardından köprüleşme görülerek siroza doğru ilerler. Bu histopatolojik özellikler, NAFLD' nin çeşitli evrelerini ve ciddiyetini belirlemede önemli bir rol oynar (87).

NAFLD tanısı konmuş hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek, tanı ve takipte büyük öneme sahiptir. Bu amaçla kullanılan skorlama sistemleri arasında NAS (NAFLD aktivite skoru) ve SAF (steatoz, aktivite ve fibrozis) bulunmaktadır (88). NAFLD Aktivite Skoru (NAS), steatoz (0-3), lobular inflamasyon (0-3) ve balonlaşma (0-2) olmak üzere üç temel bileşeni içeren bir derecelendirme sistemidir. Bu skorlama sistemi, hastalığın aktivitesini değerlendirmek için kullanılır, ancak fibrozisi değerlendirmemektedir (89). NAFLD Aktivite Skoru (NAS), 0'dan 8'e kadar olan bir skorlama sistemi kullanır. 0-2 arası NASH için düşük olasılık, genellikle tanısal olmayan durumları, 3-4 arası NASH'i düşündürecek sınırda bulguları, 5-8 arası ise NASH için yüksek olasılık, tanısal olarak kabul edilir (89).

Tablo 4. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) (89)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobuler İnflamasyon (X200 büyütme)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (az sayıda, perisantral)	<2 odak
2	%33-66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2-4 odak
3	>%66		>4 odak

Steatoz, aktivite ve fibroz (SAF) ise, NASH'te kullanılan diğer histopatolojik skorlama sistemidir (90). Fibrozis skorlama sistemine dahildir ve fibrozis evrelemesi Kleiner sınıflandırmasına dayanmaktadır. Bu skorlama sistemi, ayrı ayrı değerlendirilen steatoz, hastalık aktivitesi ve fibrozis bileşenlerini içerir. Lobuler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşma skorlarının toplamı (0-4 arası), aktiviteyi gösterir ve NASH tanısı için aktivite skoru genellikle 2 veya daha fazla olmalıdır (88).

Tablo 5. Steatoz, aktivite ve fibroz (SAF) Skoru (89)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma dejenerasyonu	Lobuler inflamasyon	Fibrozis
0	<%5	Yok	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif(klasik olmayan)	2 veya daha az odak/lobul	Perisinüzoidal veya periportal
2	%33-66	Belirgin(klasik)	>2 odak/lobul	Perisinüzoidal ve portal/periportal
3	>%66			Köprüleşme
4				Siroz

Tedavi

Yaşam Şekli Değişiklikleri

NAFLD'lı hastalara yaklaşımda temel odak noktası genellikle yaşam tarzı değişikliklerine dayanmaktadır (91). Hastaların, egzersizle birlikte uygulanan diyetle bir yıl içinde ortalama %3-10 arasında kilo kaybetmeleri, günümüzde NAFLD tedavisinin temelini oluşturmaktadır (92). Diyette önerilen sadece kalorinin kısıtlanması değil, içeriğinin de batı tipi beslenmeden Akdeniz diyeti yönünde değiştirilmesi gerekmektedir. İşlenmiş gıdalar yerine doğal ürünler tercih edilmeli; günlük alınan yağ, şeker (özellikle fruktoz) ve tuz miktarı azaltılmalı; tüketilen antioksidan, lif ve kahve artırılmalıdır. Deneysel çalışmalar, omega-3 ve çoklu doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş diyetlerin insülin duyarlılığını artırdığını, intrahepatik trigliserid içeriğini azalttığını ve steatohepatiti iyileştirdiğini göstermiştir (93, 94). Ayrıca, hastaların düzenli olarak haftada en az 3-4 gün orta yoğunlukta egzersiz yapmaları önemlidir (95).

Eşlik Eden Metabolik Bozuklukların Tedavisi

İnsülin direncinin NAFLD patofizyolojisindeki önemi nedeniyle yapılan çalışmalarda metformin kullanımı incelenmiştir. Bir meta-analize göre, metforminin NAFLD hastalarında histolojik olarak iyileşme sağlamadığı, ancak metabolik etkilerini düzenlediği gösterilmiştir (96). Metformin dışında, tiyazolidinediyonlar PPAR-γ agonistidir ve insülin duyarlılığını arttırdığı için NAFLD üzerine yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Yapılan araştırmalar, özellikle pioglitazonun, NAFLD hastalarında histolojik olarak steatoza, inflamasyona ve balonlaşmaya olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (97).

GLP-1 agonistleri, insülin sekresyonunu arttırarak ve glukagon sekresyonunu azaltarak kandaki glukoz seviyelerini düşürmektedir (98). T2DM olan hastalarda liraglutid kullanımı ile yapılan 6 aylık bir çalışmada, hepatosteatozu önemli ölçüde azalttığı ve balonlaşma üzerinde etkili olduğu gözlendi. Ancak, bu etkinin kilo kaybına bağlı olduğu ve fibrozis üzerinde bir etkisinin olmadığı saptandı (99).

SGLT-2 inhibitörleri, T2DM olan hastalarda glukozüri ve ozmotik diüreze neden olur, yağ kütlesini azaltır, kan basıncını düşürür ve kan şekeri kontrolünü sağlar. Ayrıca, bu sınıfın üyelerinin kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (100). SGLT-2 inhibitörlerinin NAFLD hastalarında karaciğerde histolojik iyileşmeye yönelik kanıtlar mevcut olmasa da, ALT düzeyinde, vücut ağırlığında, kan şekerinde ve yağlı karaciğer indeksinde anlamlı azalmalar sağladığı gösterilmiştir. Bu ajanların plazma glukozunu dengelediği, kilo kaybına neden olduğu ve insülin duyarlılığını arttırdığı göz önüne alındığında, T2DM hastalarında NAFLD/NASH tedavisi için kullanımı üzerine yapılan araştırmalar devam etmektedir (101).

E vitamini, karaciğerde nükleer faktör (NF)-κB aracılı inflamatuar yolakların baskılanması yoluyla antifibrotik etkisini sağlamaktadır (102). Ayrıca E vitamini antioksidan, antiinflamatuar ve antiapoptotik özellikleri ile, biyopsi ile doğrulanmış, ancak yaşam tarzı değişikliklerinden fayda sağlanamayan NASH hastalarında etkili bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (103). Ancak diyabet, koroner arter hastalığı ve karaciğer sirozu gibi durumları olan hastalarda bu vitaminin kullanımı önerilmez (104).

NAFLD hastalarının %70'inde hipertansiyon görülmektedir. Renin-anjiotensin sistemi, karaciğer fibrogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Deneysel hepatik fibrozis modellerinde RAS'ın bloke edilmesi, fibrozis üzerinde olumlu etkiler gösterdiği için antihipertansif tedavi planlanırken NAFLD'li hastalarda RAS'ı baskılayan tedavinin seçilmesinin potansiyel bir fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (105).

Dislipidemi, NAFLD hastalarında sıkça görülen bir durumdur. Dislipidemi ve NAFLD bir arada bulunan hastalar, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altında olmalarına rağmen, NASH durumunda statinlerin yeterince reçete edilmediği gözlemlenmiştir. Bu durumun temel nedeni, bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler nedeniyle bu ilaçların tercih edilmemesi olarak düşünülmüştür (106). Ancak yapılan araştırmalar, statinlerin, NAFLD'lı hastalarda karaciğer enzimlerini olumsuz etkilemeden lipid düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (107). Ancak statinlerin, NASH'de histopatolojiye etki etmediği görülmektedir (108).

Ursodeoksikolik asit (UDCA), hepatoprotektif özelliklere sahiptir. NAFLD tedavisi için yapılan çeşitli klinik çalışmalarda farklı dozlar ve 2 yıla kadar süren kullanımlar incelenmiştir. Ancak, sadece bazı biyokimyasal parametrelerde iyileşme gözlemlenmiş olup, histolojik açıdan anlamlı değişiklikler tespit edilememiştir (109).

BKİ >40 kg/m2 olan NAFLD hastaları ve BKİ >35 kg/m2 olan NASH olan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisiyle yeterli kilo kaybı sağlanamamış olan, postoperatif dönemi yönetebilecek seçilmiş hastalarda, bariatrik cerrahi etkili bir tedavi seçeneğidir. Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının, hastaların %85'inde NAFLD bulgularını düzelttiği ve %34'ünde fibrozisde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak, hızlı kilo kaybının NASH'e progresyonda hızlanmaya neden olabileceği akılda tutulmalıdır (110).

KRONİK HEPATİT B

Virüsün Yapısı

Hepadnaviridae familyasına ait olan HBV, orthohepadnavirus cinsinde bulunan ve kısmen çift sarmallı bir virüstür. Replikasyon döngüsünü öncelikle karaciğerde gerçekleştiren bir virüstür (111). Sferik olan ve lipit zarfına sahip olan HBV, hepatosit tropizmi sebebiyle karaciğer hücrelerinde çoğalma eğilimindedir (112). HBV ile enfekte olmuş bireylerin kanında üç adet viral partikül varlığı saptanmıştır. Yalnızca HBsAg içeren ve HBV genomunu barındırmayan subviral partiküller, küresel ve filamentöz olmak üzere iki farklı morfolojik formda bulunur. Bu subviral partiküller enfeksiyöz özellik taşımazlar (113, 114). Dane partikülü ise içerisinde viral genetik materyali, DNA polimerazı ve hepatit B core antijenini içeren bir iç nükleokapsidi barındırır. Aynı zamanda bu iç nükleokapsidi çevreleyen ve yüzeyinde HBsAg bulunan bir lipit zarfı ile kaplıdır (115).

Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık %3,6'sı, yani 257 milyon kişi, kronik hepatit B enfeksiyonu ile mücadele etmektedir. Her yıl, kronik hepatit B enfeksiyonu, genellikle siroz ve HSK gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilen tahmini 820.000 ölüme yol açmaktadır (116). Dünya genelinde, KHB prevalansı coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. KHB prevalansı %0-2 ise düşük prevalanslı, %2-8 ise orta prevalanslı, %8'den fazla ise yüksek prevalanslı olarak değerlendirilmektedir (117). Dünya çapında, Batı Pasifik bölgesi en yaygın olarak KHB görülen bölgedir. Bu bölgeyi sırasıyla Afrika, Akdeniz'in doğusu ve Asya'nın güneydoğusu

takip etmektedir. Kuzey Amerika ise en düşük prevalansın görüldüğü bölgedir (116). 2011 yılında ülkemizde gerçekleştirilen bir araştırmada, prevalans %4,5 olarak belirlenmiştir (118).

Bulaş Yolları

Hepatit B virüsü, enfekte kan ya da vücut sıvılarıyla yapılan doğrudan temas (perkütan), cinsel yol, enfekte anneden yenidoğana bulaş (perinatal-vertikal) ve enfekte bireylerle cinsel olmayan yakın temas (horizontal) gibi dört ana bulaş yolu ile yayılabilmektedir (119).

KHB için yüksek prevalanslı bölgelerde, enfeksiyon genellikle erken çocukluk ve yenidoğan döneminde kazanılır ve bu dönemde kronikleşme riski yüksektir. Bu süre zarfında, asemptomatik enfeksiyon geçirildiğinden akut hastalık tanısı nadir olmakla birlikte, kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom (HSK) oranı yüksek olarak gözlemlenir (120). Temel bulaş kaynağı, perinatal yolla (vertikal) bulaşmadır. HBsAg pozitif annelerden doğumda bulaşma riski %90'dan fazladır (121). HBsAg pozitif baba ve HBsAg negatif annede ise bu risk %65 civarındadır (122). Orta prevalanslı bölgelerde ise, horizontal bulaş ana bulaş yolu olarak görülmektedir. Horizontal bulaşın kaynağı, tıraş bıçağı ve diş fırçası benzeri kanla kontamine olmuş nesnelerin paylaşımıdır. Enfeksiyon, genellikle erişkinler ve ergenler arasında yaygındır ve bu nedenle çoğunlukla akut enfeksiyonlarla ilişkilidir (123). Düşük prevalans gösteren bölgelerde ise, enfeksiyonlar genelde erişkinlerde ve risk gruplarında ortaya çıkmaktadır (124). Korunmasız ve yüksek riskli cinsel ilişki, ortak enjektörlerle damar içi ilaç kullanımı ana bulaş yolunu oluşturmaktadır (125).

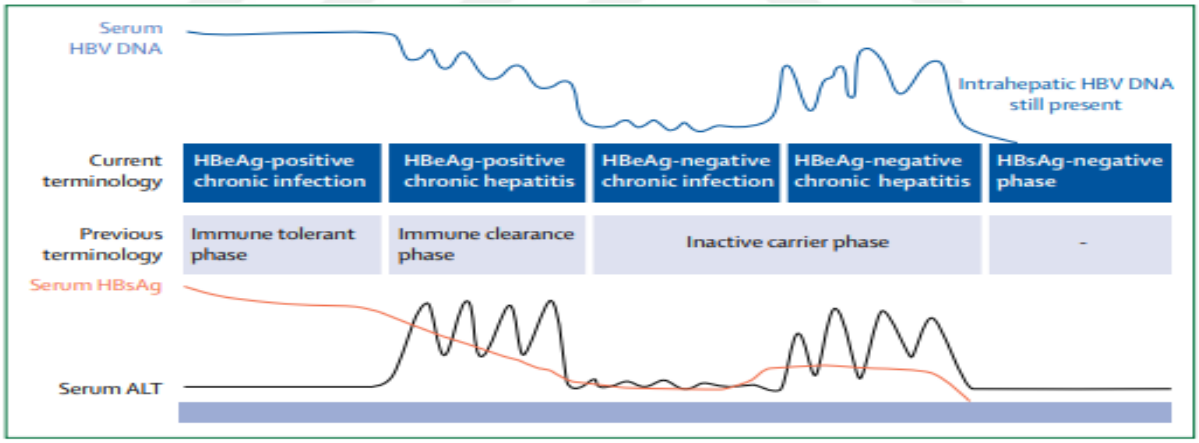
Patogenez

Hepatit B virüsü enfeksiyonunda, karaciğer hasarının gelişiminde konak immün yanıtının rolü kritiktir. Yüksek seviyede viral çoğalma gösteren kronik taşıyıcı olup normal karaciğer enzim düzeylerine ve histopatolojik görünüme sahip olanlarda, bu durum virüsün doğrudan sitotoksik etkisinin olmadığını desteklemektedir. Viral yayılımı belirleyen faktörler ile konağın immün sistemi arasındaki denge, hepatit B virüsü enfeksiyonunun hastalık seyrini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Akut enfeksiyonda CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları gözlemlenirken, kronik enfeksiyonlarda bu T hücre yanıtlarının belirgin bir şekilde azaldığı görülmektedir (126). Bu sebeple hepatit B virüsü kaynaklı karaciğer hasarının ana sebebinin, sitotoksik T lenfositler (CTL) tarafından yönlendirilen hücre yıkımı olduğu düşünülmektedir (127). Sitotoksik T lenfositlerin sayısı, viral enfekte hücre sayısına göre oldukça sınırlıdır, bu nedenle virüsün temizlenmesinde rol oynayan ikincil mekanizmaların inflamatuar sitokinler

aracılığıyla etkin olduğu düşünülmektedir. Özellikle IFN-γ ve TNF-α, HBV klirensinde önemli bir etkiye sahiptir (128). Akut HBV enfeksiyonu sırasında, güçlü bir immün yanıt meydana gelir. Sitotoksik T hücre cevabı etkili bir şekilde devreye girer ve fonksiyonel bir kür sağlanır. Ancak, HBV genetik materyali özellikle entegre HBV-DNA formunda hepatositlerin içinde persistan kalır. Hastalığın kronikleşmesinde, konağın genetik yapısının yanı sıra virüsün çözünebilen antijenlerini güçlü bir şekilde ifade etmesinin de rolü vardır. Kısmen HBsAg ve özellikle de HBeAg, Treg hücrelerini aktive ederek, HBV spesifik T lenfositlerini baskılar ve bu durum hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur (129).

Doğal Seyri

Serumda 6 aydan daha uzun bir süre boyunca Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif bulunması durumu, kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonu olarak sınıflandırılır. Yetişkinlerde akut hepatit B geçirenlerin yaklaşık %5'inde kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonu ortaya çıkar. İmmün yetmezliği olan bireylerde ise kronikleşme oranı daha yüksektir (130). HBV enfeksiyonunun doğal seyri EASL'a göre beş fazda ele alınmaktadır (131).



Şekil 1. Kronik HBV enfeksiyonu fazları (132)

Faz 1. HBeAg pozitif kronik enfeksiyon fazı: Önceden immün toleran faz olarak adlandırılan bu aşamada, HBV antijenlerine karşı yeterli immun yanıt olmaması nedeniyle hepatosit hasarı oluşmaz (129). HBeAg pozitifliği, virüs kontrolsüz şekilde çoğaldığı için çok yüksek HBV-DNA değerleri ve hepatosit hasarı olmadığı için sürekli normal aralıkta seyreden ALT düzeyleri ile karakterizedir. Bu aşamada spontan HBeAg kaybı nadirdir. Enfekte bireyler, yüksek HBV DNA düzeylerine sahip olduklarından dolayı bulaştırıcılıkları yüksektir (133).

Faz 2. HBeAg pozitif kronik hepatit fazı: Önceden "immün aktif dönem" olarak adlandırılan aşamayı temsil etmektedir. Karaciğerde orta ileri derecede nekroinflamasyon ve fibrozis gelişiminde hızlanma meydana gelmektedir. Bu aşama, yetişkin dönemde enfekte olanlarda daha sık ortaya çıksa da, birinci aşamadan birkaç yıl sonra da görülebilir (131). Enfeksiyon ilerledikçe ve immün sistem olgunlaştıkça, HBV antijenlerine karşı immün yanıt meydana gelmeye başlar. Bu fazda HBeAg pozitifliği mevcuttur ve hepatosit hasarı başladığı için ALT düzeylerinde yükseklik ile karakterize edilmektedir. Enfekte hücre sayısı azaldığı ve sitokinler, örneğin interferonlar, virüsün replikasyonunu bastırdığı için HBV DNA seviyesi gittikçe azalır (129). Çoğunlukla hastalarda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA baskılanmasıyla birlikte "HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu" aşamasına geçiş izlenir. Hastalığın kontrol altında olmadığı durumlarda ise yıllar içinde "HBeAg negatif kronik B hepatiti " evresine geçiş gözlemlenebilir (131).

Faz 3. HBeAg negatif kronik enfeksiyon fazı: Önceden "inaktif HBV taşıyıcılığı" şeklinde adlandırılan dönemi temsil etmektedir (131). İmmün temizlenme evresi sona erdiğinde, immün sistem hepatit B virüsünü baskılar ve HBV DNA seviyeleri önemli ölçüde düşer. Azalan HBV antijen ekspresyonu ile birlikte, immün yanıt zayıflar, ALT seviyeleri normalleşir ve HBV DNA düşük bir seviyeye iner (129). Anti-HBe pozitifliği, normal sınırlarda olan ALT seviyeleri, 2000 IU/ml'nin altında HBV DNA seviyeleri ile karakterize edilir (131). İmmün temizlenme dönemi şiddetli ve uzun bir seyir izlerse, inaktif faza geçildiğinde ciddi karaciğer hasarı sonucunda siroz gelişebilir (129).

Faz 4. HBeAg negatif kronik hepatit fazı: Önceden "reaktivasyon dönemi" olarak adlandırılan dönemi temsil etmektedir (131). İnaktif döneme geçildikten sonra, muhtemelen HBV'nin antijenik yapısındaki değişikliklerle ilişkilendirilebilecek artmış replikasyon ve buna bağlı olarak gelişen immün yanıtla birlikte ALT seviyelerinde yükselme gözlemlenebilir. Karaciğerde tekrardan hücre hasarı ve inflamasyon ortaya çıkar. Bu nedenle bu faz, alevlenmelerle seyredebilmektedir (129).

Faz 5. HBsAg negatif faz: Bu evre aynı zamanda okült (gizli) hepatit B virüsü enfeksiyonu olarak adlandırılır. HBsAg negatifliği, anti-HBc pozitifliği görülür. Anti-HBs pozitif ya da negatif olabilir. Diğer parametreler ise ALT seviyesinin normal sınırlarda olması ve genelde serumda HBV DNA' nın saptanamayacak düzeyde olmasıdır. Fakat HBV DNA karaciğerde cccDNA olarak saptanabilir. İmmünsuprese olan hastalar bu aşamada HBV reaktivasyonu açısından risk taşımaktadırlar (129).

Tablo 6. Kronik HBV enfeksiyonunun evreleri (131)

	HBeAg Pozitif		HBeAg Negatif	
	Kronik Enfeksiyon	**Kronik Hepatit**	**Kronik Enfeksiyon**	**Kronik Hepatit**
HBsAg	Yüksek Pozitif	Yüksek/Orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4-10^7 IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Karaciğer Hastalığı	Yok ya da minimal	Orta/Ağır	Yok	Orta/Ağır

Tanı

Biyokimyasal Testler

Akut hepatit B durumunda, AST ve ALT genelde normal seviyelerinin 20 katından daha yüksek olarak tespit edilir. İkterik akut hepatit B'de, bilirubin seviyeleri artar; ancak anikterik akut hepatit B'de, bilirubin düzeyleri normal seyreder. Özellikle şiddetli akut hepatit B ve fulminan hepatit B durumlarında, protrombin zamanı (PTZ) ve Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) uzamış bir şekilde belirlenebilir (131, 134). HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu ve HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu evrelerindeki hastalarda karaciğer fonksiyon testleri genellikle normal seyretmektedir. HBeAg negatif kronik B hepatiti ve HBeAg pozitif kronik B hepatiti olan hastalardaysa genelde hafif artmış AST ve ALT düzeyleri görülür. Bilirubin, albumin, PTZ, INR genelde normal seyreder. Siroz olanlarda ise AST, ALT'ye kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunabilir, artmış bilirubin düzeyleri, hipoalbuminemi, PTZ, INR'de uzama izlenebilir. KHB durumunda fibrozis ilerledikçe, trombosit düzeyleri genellikle azalır ve sirozlu hastalarda trombositopeni gözlemlenebilir (131). Hastaların 6 aylık takiplerinde, HSK açısından karaciğer USG ile AFP birlikte bakılması önerilmektedir. Bu yaklaşım, sadece karaciğer USG ile taramaya kıyasla daha yüksek oranda HSK tespiti sağlamaktadır (135).

Serolojik Testler

HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc IgG ve Anti-HBc IgM serolojik testleri, HBV enfeksiyonunun tanısında kullanılan rutin testlerdir. Bu testler, hastalığın dönemi (akut/kronik veya pencere dönemi) ve bağışıklık durumu (geçirilmiş doğal bağışıklık veya

aşılama ile kazanılmış bağışıklık) hakkında bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Bu testler genellikle ELISA yöntemiyle ölçülür ve yüksek spesifite ve sensitivite sahiptir (115)

HBsAg: Akut enfeksiyon durumunda, semptomların başlamasından 3-5 hafta önce kanda tespit edilebilir düzeye ulaşır. İyileşme sürecinde, hastalık tablosunun akut evresinde zirveye ulaşan bu belirteç, tedrici bir azalma göstererek 4-6 ay içinde tespit edilemeyecek düzeylere iner (131).

Anti-HBs: HBsAg'nın kaybolmasını takiben, anti-HBs ortaya çıkar. Çoğu bireyde, anti-HBs ömür boyu devam ederek, kalıcı bağışıklık sağlanmaktadır. Ancak, bazı hastalarda hem HBsAg hem de anti-HBs tespit edilemeyebilir. HBsAg'nın kaybolmasından sonra anti-HBs, birkaç haftadan birkaç aya kadar olan bir pencere döneminden sonra saptanabilir (136).

HBeAg: Akut enfeksiyonda, HBsAg'nin pozitifleşmesini takiben saptanır ve genelde HBsAg'den önce kaybolur. HBeAg pozitifliği, aktif olan viral replikasyonun varlığını gösterir ve HBeAg pozitif olan hastaların bulaştırıcılık oranı yüksektir. Akut enfeksiyonda HBeAg pozitifliğinin 3 aydan uzun sürmesi, hastalığın kronikleştiğini işaret eder. Kronik enfeksiyonda ise HBeAg pozitifliğinin devam etmesi, ciddi karaciğer hastalığı riskini artırabilir (137).

Anti-HBe: HBeAg'nin kaybolmasını takip eden süreçte, anti-HBe genellikle hemen ya da 1-2 hafta içinde saptanabilir hale gelir. Bazı durumlarda, kısa bir süre boyunca HBeAg ile birlikte pozitif bulunabilir (138). Akut enfeksiyon durumunda, anti-HBe'nin tespiti, viral replikasyonun azaldığını ve hastalığın iyileşme sürecine girdiğini gösteren bir işarettir (139).

Anti-HBc IgM ve Anti-HBc IgG: HBcAg, enfekte hepatositlerde üretilen bir hücre içi antijendir ve serumda tespit edilemez. Anti-HBc, HBV enfeksiyonunun farklı evrelerinde tespit edilebilir. Akut enfeksiyon döneminde, genellikle anti-HBc IgM baskındır. Anti-Hbc IgM HBsAg'ın kaybolmasından sonra anti-HBs'nin ortaya çıkması arasındaki pencere dönemi boyunca HBV enfeksiyonunun tek belirleyicisidir. Anti-HBc IgM tespiti, tipik olarak akut HBV enfeksiyonunun belirtisi olarak tanımlanır (140). Anti-HBc IgG, akut enfeksiyon döneminde pozitif hale gelir ve ömür boyu tespit edilebilir, bu nedenle akut, kronik veya önceki HBV enfeksiyonunun bir belirtisi olabilir ve bireyin HBV ile temas ettiğini gösterir (141).

Kantitatif Virolojik Testler

HBV enfeksiyonunun tedaviye başlama kararı ve tedavi yanıtının izlenmesi aşamasında, "Occult" HBV enfeksiyonu veya mutant virüs enfeksiyonları gibi durumlarda viral replikasyonun gösterilmesinde HBV-DNA kritik bir öneme sahiptir (142). HBV-DNA, serumdaki viral yükü doğrudan gösterdiğinden, virüs replikasyon aktivitesini belirlemede

önemli bir göstergedir (115). Akut hepatit B durumunda, genelde HBV DNA pozitif bulunur. Kronik hepatit B hastalarında ise serum HBV-DNA düzeyleri hastalığın evresine bağlı olarak değişiklik gösterir. HBeAg pozitif kronik B hepatitinde ve HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonunda, HBV-DNA genellikle >20.000 IU/mL düzeyindedir. HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu durumunda, çoğunlukla HBV-DNA düzeyi <2.000 IU/mL olarak bulunur. HBeAg negatif kronik B hepatiti olanlarda ise HBV-DNA genellikle >2.000 IU/mL düzeyindedir, ancak zaman içinde dalgalı bir seyir gösterebilir (143, 144).

Histopatolojik İnceleme

Karaciğer iğne biyopsisi, histopatolojik değerlendirme için kullanılan yöntemdir. Bu biyopsi, KHB enfeksiyonu tanısının kesinleştirilmesinde, tedavi öncesi nekroinflamatuar aktivite ve fibrozis düzeyinin belirlenmesinde, ayrıca siroz tanısının doğrulanmasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte karaciğer hastalığının diğer sebeplerinin ekarte edilmesinde değerlidir (131). Hepatik nekroinflamasyonun şiddeti ve fibrozis düzeyi, hastalığın ilerleme riskini değerlendirmek ve prognozu tahmin etmek açısından önemli göstergeler sunar (145, 146). Son zamanlarda, hem dünyada hem de ülkemizde en çok kullanılan skorlama sistemi Ishak Skoru (Modifiye Knodell Skoru) olup; bu skorlama karaciğerdeki değişiklikleri, histolojik ve fibrotik değişiklikler olmak üzere iki ana başlık altında incelemektedir. HAİ skoru 0-5 arası hafif dereceli hastalık aktivitesini, 6-11 arası orta dereceli hastalık aktivitesini, 12-16 arası ise yüksek dereceli hastalık aktivitesini temsil etmektedir. Fibrozis skorlamasında ise 2 ve üzeri skorlar anlamlı fibrozisi gösterirken, 5 ve 6 ise siroz bulguları olduğunu göstermektedir (147). Türkiye'deki SUT kriterlerine göre, Histopatolojik Aktivite İndeksi (HAİ) skoru ≥6 ve/veya Ishak fibrozis skoru ≥2 olan hastalar, kronik hepatit B tanısı alarak, tedavi verilmesi uygun bulunmakta ve bu hastaların ilaç ödemeleri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaktadır (148).

Tedavi

KHB enfeksiyonu olan hastalarda temel hedef, sağ kalımı artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Ayrıca, HSK gelişimini önlemek de tedavinin önemli bir amacıdır. Bunun yanı sıra, anneden bebeğe bulaşın engellenmesi, hepatit B reaktivasyonunun önlenmesi ve HBV ile ilişkili ekstrahepatik bulguların tedavi edilmesi diğer önemli hedefler arasında yer alır (131). Eğer HBV replikasyonu kalıcı olarak bastırılabilirse, bu hedefe ulaşmak mümkündür. Ancak, KHB enfeksiyonunda, enfekte hepatosit nükleusundaki cccDNA'nın persistansı nedeniyle

tamamen eradike edilmesi mümkün değildir (149). Ayrıca, HBV genomu, konak genomuna entegre olarak onkogenezin devam etmesine ve HSK gelişimine neden olabilmektedir (150).

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan bir hastada tedavi başlanması kararı alırken hastanın eşlik eden hastalıkları, HSK hikayesi, yaşı, ailede siroz öyküsü, ekstrahepatik bulgular bulunup bulunmadığı, HBV DNA düzeyi, karaciğerin histopatolojik durumu ve ALT seviyesi değerlendirilmelidir (151).

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Nükleosit ve nükleotid analogları: Tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir disoproksil fumarat ve entekavir, düşük yan etki oranları, yüksek etkinlikleri ve nadir görülen antiviral direnç sebebiyle tedavide ilk tercih edilen ilaçlardır (152). Lamivudin, uzun vadeli tedavide artan direnç oranları sebebiyle; adefovir dipivoksil ve telbivudin ise yan etkilerinden ve yüksek direnç oranlarından dolayı ilk tercih olarak tavsiye edilmemektedir (144, 153). Lamivudin veya telbuvidin ile daha önceden tedavi uygulanmış hastalarda, entekavir kullanımı önerilmemekte olup, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid seçenekleri, lamivudin dirençli ve telbivudin dirençli HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Ayrıca tenofovir disoproksil fumarat, gebe kadınlarda tercih edilen başlıca ilaçtır (154). Genel anlamda güvenli olmasına rağmen, tenofovir disoproksil fumaratın uzun süreli kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkiler arasında kronik renal tübüler hasar, Fanconi sendromu ve kemik mineral yoğunluğunda azalma bulunmaktadır. Bu durumlarda ise ön planda entekavir ve tenofovir alafenamid tercih edilmesi önerilmektedir (155).

İnterferon/ Pegile İnterferon: Pegile interferon temelli tedavi stratejisinin temel amacı, belirli bir süre boyunca uygulanan tedavi ile uzun vadeli immün yanıtı tetiklemektir. Ancak, bu tedavi yaklaşımının dezavantajları arasında yanıtta yüksek değişkenlik ve ciddi yan etkiler bulunmaktadır (131, 156). Kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde, birinci basamak tedavi olarak subkutan pegile interferon alfa enjeksiyonlarıyla bir yıllık sınırlı bir süre boyunca tedavi uygulamak hala mümkündür. Ancak, bu tedavi seçeneğinin popüler olmamasının nedenleri arasında, olumsuz yan etki profili ve uzun süreli nükleosid-nükleotid analog tedavisi ile kıyaslandığında tedavi kesildikten sonra viral baskılanmanın sürdürülme olasılığının düşük olması bulunmaktadır (157).

GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL

Kronik hepatit B tanılı hastalarda eş zamanlı görülen alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının epidemiyolojisi ve uzun dönem sonuçlar üzerine etkisi adlı tez çalışmamıza Trakya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 28.08.2023 tarihli karar ve 12/08 karar no ile etik kurul onayı alındı. Etik kurul onay belgesi Ek 1'de sunulmuştur.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLECEK HASTALAR

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- En az 6 ay HBsAg pozitif olmak ve Kronik hepatit B tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılmış olmak
- Çalışma verilerinin tümünün ulaşılabilir olması

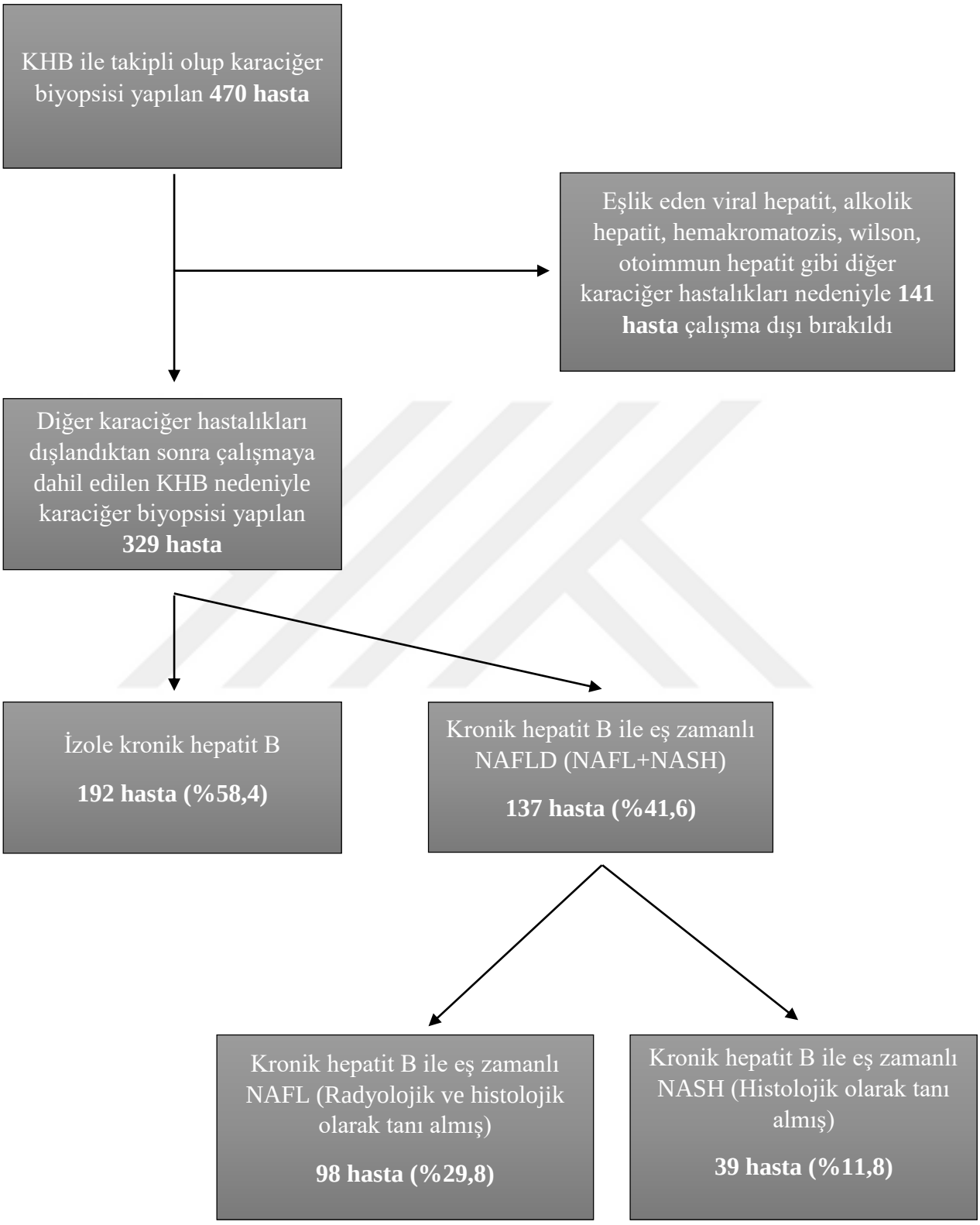
Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşın altında olmak
- Alkol öyküsü (Erkeklerde ≥ 30g/gün, kadınlarda ≥20g/gün)
- Otoimmun hepatit tanısı olan hastalar
- Wilson hastalığı, hemokromatozis veya diğer kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Toksik hepatit tanısı alan hastalar

- HCV, HDV veya HIV ile koenfeksiyon olan hastalar
- Radyolojik ve klinik olarak karaciğer sirozu tanısı alan ancak karaciğer biyopsisi yapılmamış hastalar

ÇALIŞMA YÖNTEMİ

2017-2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi İç hastalıkları, Gastroenteroloji ve Enfeksiyon hastalıkları poliklinik ve servislerine başvuran kronik hepatit B nedeniyle takip edilen ve Girişimsel Radyoloji ünitesinde ultrason eşliğinde perkütan karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Karaciğer biyopsi örnekleri, viral hepatitin nekroinflamatuar aktivitesi ve fibrozis derecesi için Ishak Skoruna (Modifiye Knodell Skoru) göre değerlendirildi. Ayrıca kronik hepatit B için yapılan karaciğer biyopsilerinde hepatosteatoz, lobuler inflamasyon, balonlaşma dejenerasyonunun bir arada bulunduğu, NAFLD aktivite skoru 4 ve üzeri olan hastalar NASH olarak kabul edildi. Radyolojik olarak hepatosteatoz saptanan ve histolojik olarak basit steatoz saptanan hastalar NAFL olarak kabul edildi. 470 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kronik hepatit B' ye NAFLD dışında eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının (viral hepatitler, alkolik hepatit, hemokromatozis, Wilson hastalığı, toksik hepatit) bulunması ya da klinik ve/veya laboratuvar verileri eksik olması nedeniyle 141 hasta çalışma dışı bırakıldı. NAFLD'ın kronik hepatit B üzerine etkisini araştırmak için KHB için karaciğer biyopsisi yapılan ve çalışmaya dahil edilen 329 hasta öncelikle 3 gruba ayrıldı. 1. grup sadece KHB olan 192 hasta, 2. grup KHB ile birlikte NAFL (radyolojik veya histolojik olarak tanı almış) olan 98 hasta ve 3. grup KHB ile birlikte NASH olan 39 hasta olacak şekilde belirlendi. Ayrıca hastalar yaş, cinsiyet, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi varlığı ve karaciğer biyopsisi yapılan zamanda bakılan laboratuvar verileri (ALT, AST, ALP, GGT, trombosit, albümin, eGFR, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, AFP) olmak üzere klinik ve demografik bilgiler açısından, KHB için anti-viral kullanımı açısından değerlendirildi. Belirlediğimiz 3 grup, karaciğer biyopsisi bulgularına göre HAİ skoru, fibrozis düzeyleri, ileri fibrozis (F4-F5-F6) varlığı açısından karşılaştırıldı. Hastaların takiplerinde gelişen karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom için tüm gruplar ayrı ayrı değerlendirildi. Ayrıca karaciğer biyopsisi anında yapılan tetkiklere göre FİB-4 skorları, APRI skorları hesaplandı. Sonrasında tüm gruplardaki veriler ayrı ayrı ve ortak olarak analiz edildi.



Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı yardımıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenler için Kolmogorov-Smirnov testi normallik varsayımı için kullanıldı. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama ± Standart sapma (SS) olarak normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan (25.-75. Persantiller) sunuldu. Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare analizi ve Fisher'in Kesin testi ile incelendi. Sürekli değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler uygunluğuna göre bağımsız T testi ve Mann Whitney-U testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Parametrelerin ayırt edicilik özelliklerinin kıyaslanabilmesi amaçlı ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrileri çizildi. Kestirim değeri hesaplanmasında Youden İndeksi kullanıldı. Her parametre için her sonlanım noktasına göre sensitivite (duyarlılık), spesifite (özgüllük), pozitif ve negatif prediktif değer, pozitif ve negatif olabilirlik olasılığı (likelihood ratio) hesaplandı. Parametrelerin eğri altındaki alan (EAA) değerlerinin ikili karşılaştırmalarında DeLong testi kullanıldı. ROC hesaplamaları ve karşılaştırmalar için MedCalc® (version 20.015-64 bit) kullanıldı. Yapılan analizlerde p değeri 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın 165'i (%50,2) kadın, 164'ü (%49,8) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 51,47±12,34 iken yaş ortalaması erkeklerde 51,64±12,86 kadınlarda ise 51,30±11,84 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda mevcut olan kronik hastalıkların dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur. Çalışma popülasyonunda en sık izlenen ek kronik hastalık hipertansiyon olarak izlenmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda kronik hastalıkların görülme oranı

	n(%)
T2DM	40 (%12,2)
Dislipidemi	47 (%14,3)
Hipertansiyon	71 (%21,6)

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda bakılmış olan laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Ortalama±SS/ Medyan(25.-75. Persantil)
ALT (IU/L)	38,00 (20,00-94,50)
AST (IU/L)	31,00 (22,00-66,00)
ALP (IU/L)	77,50 (64,50-98,00)
GGT (IU/L)	23,00 (16,00-38,00)
Total Bilirubin (mg/dl)	0,50 (0,40-0,70)
Direk Bilirubin (mg/dl)	0,20 (0,10-0,20)
Albumin (g/dl)	4,21±0,35
Trombosit (mm^3)	222280±60402
Protrombin zamanı (/sn)	11,90 (11,30-12,70)
INR	1,01 (0,96-1,06)
AFP (ng/ml)	2,73 (1,95-4,09)
GFR (ml/dk)	101,00 (91,00-111,00)

ALT: Alanin Aminostansferaz; **AST:** Aspartat Aminotransferaz; **ALP:** Alkalen Fozfataz; **GGT:** Gama Glutamil Transferaz; **AFP:** Alfa Fetoprotein; **GFR:** Glomerüler Filtrasyon Hızı;

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda USG bulguları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların ultrasonografik bulgularının dağılımı

	n(%)
Hepatosteatozis yok	209 (%63,5)
Grade 1 hepatosteatozis	73 (%22,2)
Grade 2 hepatosteatozis	41 (%12,5)
Grade 3 hepatosteatozis	6 (%1,8)
Toplam (Grade 1-2-3)	120 (%36,5)

Hastalarda izlenen radyolojik-histopatolojik NAFL (Non-alkolik yağlı karaciğer) ve NASH (Non-alkolik steatohepatitis) durumlarının dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastalarda NAFL (radyolojik+histopatolojik) ve NASH durumlarının dağılımı

	n(%)
Yok	192 (%58,4)
NAFL	98 (%29,8)
NASH	39 (%11,8)
Toplam NAFLD	137 (%41,6)

NAFL: non-alkolik yağlı karaciğer; **NASH**: Non-alkolik steatohepatitis

Hasta popülasyonu HBV (+) ve NASH olan hastalar, HBV (+) ve NAFL (radyolojik+histopatolojik) olan hastalar ve yalnızca HBV (+) hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmış olup HBV (+) ve NAFL olan hastalar analiz dışı bırakılarak çalışmada incelenen tüm parametrelerin dağılımları incelenmiş olup sonuçlar Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. HBV (+) olup NASH (+) olan ve HBV (+) olup NASH (-) olan hasta gruplarında çeşitli parametrelerin dağılımı

		NASH varlığına göre gruplar		p
		HBV (+) NASH (-) (n:192)	HBV (+) NASH (+) (n:39)	
Yaş		49,21±13,26	56,15±11,77	**0,003***
Cinsiyet	**Kadın/Erkek**	90 (%46,90) / 102 (%53,10)	29 (%74,40) / 10 (%25,60)	**0,002****
Kronik hastalık varlığı	**T2DM**	15 (%7,80)	12 (%30,80)	**0,001*****
	Dislipidemi	14 (%7,30)	16 (%41,00)	**0,001****
	Hipertansiyon	26 (%13,50)	17 (%43,60)	**0,001****
Laboratuvar parametreleri				
ALT (IU/L)		38,00 (18,00-101,00)	42,00 (30,00-96,00)	0,067****
AST (IU/L)		31,00 (21,00-67,50)	37,00 (25,00-79,50)	0,122****
ALP (IU/L)		79,00 (64,50-98,00)	84,00 (68,50-109,50)	0,335****
GGT (IU/L)		22,00 (15,00-35,00)	31,00 (23,00-62,00)	**0,001****
Total Bilirubin (mg/dl)		0,50 (0,40-0,70)	0,40 (0,35-0,65)	0,718****
Direk Bilirubin (mg/dl)		0,20 (0,10-0,20)	0,20 (0,10-0,25)	0,669****
Albumin (g/dl)		4,21±0,35	4,21±0,34	0,918*
Trombosit (mm^3)		213,00 (177,50-250,00)	227,00 (175,50-262,00)	0,287****
Protrombin zamanı (/sn)		12,00 (11,40-12,85)	11,90 (11,10-12,40)	0,121****
INR		1,02 (0,96-1,06)	1,02 (0,94-1,05)	0,336****
AFP (ng/ml)		2,55 (1,89-3,92)	3,77 (2,05-5,63)	**0,045****
GFR (ml/dk)		105,00 (95,00-113,00)	90,00 (82,50-101,50)	**0,001****
HBeAg	**Negatif**	167 (%87,0)	36 (%92,3)	0,432***
	Pozitif	25 (%13,0)	3 (%7,7)	
Anti-HBe	**Negatif**	25 (%13,0)	3 (%7,7)	0,432***
	Pozitif	167 (%87,0)	36 (%92,3)	
HBV-DNA (IU/ml)		74140(8845-6755000)	131000(6330-2905000)	0,582****
HAİ skoru		6,00 (4,00-9,00)	8,00 (6,00-10,00)	**0,002****
Fibrozis derecelendirmesi		2,07 (1,00-3,00)	2,46 (2,00-3,50)	0,159****
0		22 (%11,5)	2 (%5,1)	
1		27 (%14,1)	8 (%20,5)	
2		90 (%46,9)	14 (%35,9)	
3		31 (%16,1)	5 (%12,8)	
4		10 (%5,2)	6 (%15,4)	
5		12 (%6,2)	4 (%10,3)	
6		-	-	
İleri fibrozis varlığı(F4-5-6)		22 (%11,5)	10 (%25,6)	**0,038*****
Siroz varlığı		8 (%4,2)	6 (%15,4)	**0,017*****
HSK varlığı		3 (%1,6)	1 (%2,6)	1,000***
FİB4 Skoru		1,33 (0,79-2,08)	1,42 (0,95-2,65)	0,344****
APRİ skoru		0,44 (0,26-1,08)	0,47 (0,30-0,99)	0,353****

*Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Fisher'in kesin testi; ****Mann Whitney-U testi;

Buna göre HBV (+) NASH (+) hasta grubunda yaş, kadın cinsiyet, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi oranları, GGT, AFP düzeyleri, HAİ skoru, ileri fibrozis

varlığı ve siroz varlığı oranları HBV (+) NASH (-) hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan GFR düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Hasta popülasyonu HBV (+) ve NASH olan hastalar, HBV (+) ve NAFL (radyolojik + histopatolojik) olan hastalar ve yalnızca HBV (+) hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmış olup HBV (+) ve NASH olan hastalar analiz dışı bırakılarak çalışmada incelenen tüm parametrelerin dağılımları incelenmiş olup sonuçlar Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. HBV (+) olup NAFL (+) ve HBV (+) olup NAFL (-) olan hasta gruplarında çeşitli parametrelerin dağılımı

		NAFL varlığına göre gruplar		p
		HBV (+) NAFL (-) (n:192)	HBV (+) NAFL (+) (n:98)	
Yaş		49,21±13,26	54,03±9,43	**0,001***
Cinsiyet	**Kadın / Erkek**	90 (%46,9) / 102 (%53,1)	46 (%46,9) / 52 (%53,1)	0,992**
Kronik hastalık varlığı	**T2DM**	15 (%7,8)	13 (%13,3)	0,137**
	Dislipidemi	14 (%7,3)	17 (%17,3)	**0,009****
	Hipertansiyon	26 (%13,5)	28 (%28,6)	**0,002****
Laboratuvar parametreleri				
ALT (IU/L)		38,00 (18,00-101,00)	35,00 (19,00-78,00)	0,899***
AST (IU/L)		31,00 (21,00-67,50)	29,50 (22,00-63,00)	0,773***
ALP (IU/L)		79,00 (64,50-98,00)	75,00 (64,00-94,00)	0,413***
GGT (IU/L)		22,00 (15,00-35,00)	23,50 (17,00-40,00)	0,179***
Total Bilirubin (mg/dl)		0,50 (0,40-0,70)	0,60 (0,40-0,70)	0,272***
Direk Bilirubin (mg/dl)		0,20 (0,10-0,20)	0,20 (0,10-0,30)	0,230***
Albumin (g/dl)		4,21±0,35	4,22±0,34	0,977*
Trombosit (mm^3)		213,00 (177,50-250,00)	226,50 (198,00-253,00)	0,044***
Protrombin zamanı (/sn)		12,00 (11,40-12,85)	11,70 (11,40-12,60)	0,098***
INR		1,02 (0,96-1,06)	0,99 (0,96-1,04)	0,065***
AFP (ng/ml)		2,55 (1,89-3,92)	2,91 (2,05-3,70)	0,548***
GFR (ml/dk)		105,00 (95,00-113,00)	99,50 (85,00-107,00)	**0,001*****
HBeAg	**Negatif**	167 (%87,0)	90 (%91,8)	0,218**
	Pozitif	25 (%13,0)	8 (%8,2)	
Anti-HBe	**Negatif**	25 (%13,0)	8 (%8,2)	0,218**
	Pozitif	167 (%87,0)	90 (%91,8)	
HBV-DNA (IU/ml)		74,140(8845-6755000)	68600(9390-2270000)	0,830***
HAİ skoru		6,00 (4,00-9,00)	6,00 (4,00-8,00)	0,934***
Fibrozis derecelendirmesi		2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-2,00)	0,279***
APRİ skoru		0,43 (0,26-1,05)	0,36 (0,27-0,84)	0,301***
FİB4 Skoru		1,32 (0,79-2,04)	1,14 (0,87-1,56)	0,382***
İleri fibrozis varlığı (F4-5-6)		22 (%11,5)	7 (%7,1)	0,247**
Siroz varlığı		8 (%4,2)	3 (%3,1)	0,755****
HSK varlığı		3 (%1,6)	1 (%1,0)	1,000****

*Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Mann Whitney-U testi; ****Fisher'in kesin testi;

Buna göre HBV (+) NAFL (+) hasta grubunda yaş, hipertansiyon ve dislipidemi varlığı oranları HBV(+) NAFL (-) hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan GFR düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

HAİ skoru için kestirim değeri 6 alınarak hastalar HAİ skorlarına göre iki kategoriye ayrılmıştır. İki kategori arasında çeşitli parametrelerin dağılımı Tablo 13'de sunulmuştur.

Tablo 13. HAİ kategorileri arasında çeşitli parametrelerin dağılımı

		HAİ skoru		p
		<6	≥6	
Yaş		49,22±11,71	52,67±12,52	**0,016***
Cinsiyet	**Kadın / Erkek**	66 (%57,9) / 48 (%42,1)	99 (%46,0) / 116 (%54,0)	**0,041****
Kronik hastalık varlığı	**Diabetes mellitus**	8 (%7,0)	32 (%14,9)	**0,042*****
	Dislipidemi	14 (%12,3)	33 (%15,3)	0,449**
	Hipertansiyon	21 (%18,4)	50 (%23,3)	0,310**
Laboratuvar parametreleri				
ALT (IU/L)		21,00 (14,00-40,00)	56,50 (28,00-132,00)	**0,001******
AST (IU/L)		22,00 (18,00-30,00)	43,00 (25,00-88,00)	**0,001******
ALP (IU/L)		73,50 (63,00-90,00)	81,00 (66,00-105,00)	**0,008******
GGT (IU/L)		18,00 (14,00-26,00)	26,50 (17,00-47,00)	**0,001******
Total Bilirubin (mg/dl)		0,50 (0,30-0,60)	0,50 (0,40-0,70)	0,018***
Direk Bilirubin (mg/dl)		0,20 (0,10-0,20)	0,20 (0,10-0,30)	0,279*****
Albumin (g/dl)		4,29±0,32	4,17±0,35	**0,002***
Trombosit (mm^3)		227000 (198000-263000)	213500 (175000-252000)	**0,011******
Protrombin zamanı (/sn)		11,80 (11,40-12,30)	12,00 (11,30-12,90)	**0,032******
INR		0,99 (0,96-1,03)	1,02 (0,96-1,07)	**0,014******
AFP (ng/ml)		2,73 (1,96-3,70)	2,73 (1,89-4,14)	0,610*****
GFR (ml/dk)		104,0 (94,00-111,00)	100,00 (90,00-111,00)	0,125*****
HBeAg	**Negatif**	106 (%93,0)	187 (%87,0)	0,097**
	Pozitif	8 (%7,0)	28 (%13,0)	
Anti-HBe	**Negatif**	8 (%7,0)	28 (%13,0)	0,097**
	Pozitif	106 (%93,0)	187 (%87,0)	
HBV-DNA (IU/ml)		9840 (4640-59700)	448000 (23100-16400000)	**0,001******
Ultrasonografik bulgular				
Hepatosteatozis yok		79 (%69,3)	130 (%60,5)	0,471***
Grade 1 hepatosteatozis		22 (%19,3)	51 (%23,7)	
Grade 2 hepatosteatozis		12 (%10,5)	29 (%13,5)	
Grade 3 hepatosteatozis		1 (%0,9)	5 (%2,3)	
NAFL/NASH varlığı				
Yok		73 (%64,0)	119 (%55,3)	**0,020*****
NAFL		35 (%30,7)	63 (%29,3)	
NASH		6 (%5,3)	33 (%15,3)	

*Bağımsız gruplarda T testi; **Ki-Kare testi; ***Fisher'in kesin testi; ****Mann Whitney-U testi;

Buna göre HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta yaş, ALT, AST, ALP, GGT, protrombin zamanı, INR ve HBV-DNA düzeyleri HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan albümin ve trombosit düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta erkeklerin oranı HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta

NASH ve T2DM izlenme durumu HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kronik hepatit B için karaciğer biyopsisi yapılıp HAİ skoru hesaplanan hastalar; cinsiyet, T2DM, HT, hiperlipidemi, NASH gibi risk faktörlerinin orta-yüksek dereceli hastalık aktivitesiyle (HAİ ≥6) ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiş olup bulgular tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyet ve metabolik risk faktörlerinin orta-ileri dereceli hastalık aktivitesi ile ilişkisi

	Orta-yüksek dereceli hastalık aktivitesi (HAİ ≥6)	
	p	Odds oranı
Erkek cinsiyet	**0,041**	**1,611**
T2DM	**0,042**	**2,317**
Hipertansiyon	0,311	1,342
Dislipidemi	0,45	1,295
NASH	**0,009**	**3,374**

T2DM: Tip 2 diabetes mellitus; **NASH**: Alkol dışı steatohepatit

Bu verilere göre tip 2 diabetes mellitusun, erkek cinsiyetin ve NASH'in hastalarda HAİ ≥6 olma durumu üzerinde anlamlı etkisi vardır. T2DM olan hastalarda HAİ ≥6 olma olasılığı T2DM olmayanlara oranla 2,3 kat daha fazla, erkek cinsiyette HAİ ≥6 olma olasılığı kadın cinsiyete göre 1,6 kat daha fazla, kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olması durumunda ise HAİ ≥6 olma olasılığı sadece kronik hepatit B olan hastalara oranla 3,4 kat daha fazla bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen kronik hepatit B için karaciğer biyopsisi yapılıp fibrozis düzeyi belirlenen hastalar; cinsiyet, T2DM, HT, hiperlipidemi, NASH gibi risk faktörlerinin ileri derece fibrozisle (fibrozis ≥4) olan ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelenmiş olup bulgular tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15. Çalışmaya dahil edilen hastalarda cinsiyet ve metabolik risk faktörlerinin ileri fibrozis ile ilişkisi

	İleri fibrozis (fibrozis ≥4)	
	p	Odds oranı
Erkek cinsiyet	0,084	1,849
T2DM	**0,001**	**3,681**
Hipertansiyon	**0,001**	**3,553**
Dislipidemi	0,084	2,066
NASH	**0,017**	**2,808**

T2DM: Tip 2 diabetes mellitus; **NASH**: Alkol dışı steatohepatit

Bu verilere göre tip 2 diabetes mellitusun, hipertansiyonun ve NASH'in hastalarda ileri derece fibrozis üzerinde anlamlı etkisi vardır. T2DM olan hastalarda ileri fibrozis olma olasılığı T2DM olmayanlara oranla 3,7 kat daha fazla, hipertansiyonu olanlarda ileri fibrozis olma olasılığı hipertansiyonu olmayanlara göre 3,5 kat daha fazla, kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olması durumunda ise ileri fibrozis olma olasılığı sadece kronik hepatit B olan hastalara oranla 2,8 kat daha fazla bulunmuştur.

TARTIŞMA

NAFLD temelde, basit yağlanma (NAFL) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır. NAFL, en sık görülen tiptir ve aşırı karaciğer yağ birikimi ile belirlenen, hepatositlerin %5'inden fazlasında steatoz bulunan bir durumu tanımlar. Bu durum, basit steatoz olarak değerlendirilen hastalığın en benign yüzü olarak kabul edilmektedir. NASH ise, NAFLD'ın ilerleyici formu olarak kabul edilir. Çalışmamızda kronik hepatit B tanılı hastalara eşlik eden basit steatoz (NAFL) ve kronik hepatit B tanılı hastalara eşlik eden NASH'in ayrı ayrı etkilerini araştırdık.

Çalışmamıza dahil edilen 329 hasta sadece kronik hepatit B 192 hasta (%58,4), kronik hepatit B' ye eşlik eden radyolojik ya da histolojik olarak NAFL tanısı alan 98 hasta (%29,8) ve kronik hepatit B' ye eşlik eden histolojik olarak NASH tanısı alan 39 hasta (%11,9) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kronik hepatit B'ye eşlik eden toplam NAFLD'lı hasta sayısı ise 137 (%41,6) olarak saptandı. Jiang ve ark.'larının bir meta-analiz ve sistematik derlemesi ise, 1 Ocak 2000 ile 2 Aralık 2020 tarihleri arasında 98 çalışmadan 48.472 katılımcıyı içeriyordu ve KHB hastalarında eşlik eden NAFLD'ın dünya çapında prevalansını %34,93 olarak tahmin etmekteydi (158). Çalışmamızda elde ettiğimiz prevalansa dair bu veriler, ülkemizin dünyada yüksek NAFLD prevalansına sahip ülkeler arasında olması ve bu prevalansın giderek artması, ayrıca eşlik eden obezite, T2DM, HT, MetS, hiperlipidemi gibi metabolik bozuklukların sıklığının da giderek artması ile açıklanabilmektedir.

Çalışmamızın demografik verileri incelendiğinde; çalışmaya dâhil edilen 329 hastanın 165'i (%50,2) kadın, 164'ü (%49,8) erkek olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 51,47±12,34 iken yaş ortalaması erkeklerde 51,64±12,86 kadınlarda ise 51,30±11,84 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar sadece KHB'ye karşı KHB ile birlikte NAFL

olacak şekilde 2 grupta incelendiğinde; sadece KHB olan hasta grubunda yaş ortalaması 49,21±13,26 iken KHB ile birlikte NAFL olan grupta yaş ortalaması 54,03±9,43 olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001). Sadece KHB olan hasta grubunda 102 erkek (%53,1) , 90 kadın (%46,9) saptandı. KHB ile birlikte NAFL olan grupta ise 52 erkek (%53,1), 46 kadın (%46,9) saptandı. Bu iki grupta da oran erkeklerde yüksek görüldü ancak gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. NAFLD'ın erkeklerde, ileri yaşlarda daha sık görüldüğü, genellikle 40-50 yaşları arasında tanı alırken, yaş ilerledikçe hastalık prevalansı arttığı bilinmektedir. Elde ettiğimiz verilere göre kronik hepatit B'ye eşlik eden NAFL olan hastalarda da benzer bulgular olduğu görüldü.

Hasta grubu sadece kronik hepatit B'ye karşı, kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olan hastalar olacak şekilde 2 gruba ayrılarak incelendiğinde ise; sadece KHB olan grubun yaş ortalaması 49,21±13,26 iken, KHB'ye eşlik eden NASH olan grupta yaş ortalaması 56,15±11,77 olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,003). Cinsiyet açısından incelendiğinde ise sadece KHB olan hasta grubunda 102 erkek (%53,1), 90 kadın (%46,9) saptandı. KHB'ye eşlik eden NASH olan gruba bakıldığında 10 erkek (%25,6), 29 kadın (%74,40) olarak saptandı ve kadın cinsiyetin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,002). Bu bulgunun NAFL (+) hastalarda saptanmayıp NASH (+) hastalarda saptanmış olması ise kadın cinsiyetin NAFLD'ın doğal seyri üzerinde olumsuz yönde etkili faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar kronik hastalıklar açısından incelendiğinde kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olan hasta grubu sadece KHB olan grupla karşılaştırıldığında T2DM (%30,8'e karşı %7,8 p=0,001), hipertansiyon (%43,6'e karşı %13,5 p=0,001) ve dislipidemi (%41'e karşı %7,3 p=0,001) görülme oranları ile NASH olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. 2 grup viral faktörler açısından karşılaştırıldığında ise HBV-DNA düzeyi (p=0,830) ve HbeAg pozitifliği (p=0,218) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda KHB hastalarında karaciğer yağlanmasının viral faktörlerden çok metabolik faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmişti (159). Aynı şekilde bizim çalışmamızdaki elde edilen veriler de bize bu sonucu düşündürmektedir. Çalışmamızda KHB'ye eşlik eden NASH hastalarında T2DM, HT, dislipidemi gibi metabolik hastalıkların daha sık gözlendiği görülmüş olup daha önce yapılan çalışmalarda metabolik işlev bozuklukları, KHB'de hepatosteatoz için anahtar faktörler olarak kabul edilmiş olup çalışmamızdaki bulgular da bunu desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar laboratuvar verileri (ALT, AST, ALP, GGT, trombosit, albümin, eGFR, AFP) açısından incelendiğinde; sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NAFL olan hasta grubu karşılaştırıldığında eGFR düzeyleri (105'e karşı 99,5, p=0,001) anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Diğer laboratuvar parametreleri arasında ise anlamlı fark görülmedi. Sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NASH olan grup karşılaştırıldığında ise NASH pozitif olan grupta GGT (22'ye karşı 31, p=0,001) ve AFP düzeyleri (2,55'e karşı 3,77, p=0,045) anlamlı olarak yüksek saptanırken, eGFR düzeyleri (105'e karşı 90, p=0,001) anlamlı olarak düşük saptandı.

NAFLD hastalarında kronik böbrek hastalığı prevalansının arttığı bilinmektedir. Bu ilişkinin diyabet, hipertansiyon, obezite gibi her iki hastalığın ortak risk faktörlerine bağlı olabileceği gibi, bu faktörlerden bağımsız olarak başlangıçta normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan bireylerde de NAFLD varlığının kronik böbrek hastalığı prevalansını arttırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kronik böbrek hastalığı prevalansının NASH olanlarda NAFL'lı hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (44). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre kronik hepatit B'ye eşlik eden hem basit steatoz (NAFL) hem de NASH hastalarında eGFR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptanması NAFLD hasta grubunun kronik böbrek hastalığı açısından riskli bir grup olduğunu göstermektedir.

Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastalar HAİ skoru, fibrozis düzeyi, ileri fibrozis varlığı, siroz ve HSK varlığı açısından değerlendirildi. Sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NAFL olan hasta grubu karşılaştırıldığında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NASH olan hasta grubu karşılaştırıldığında NASH pozitif olan grupta HAİ skoru (p=0,002), ileri fibrozis varlığı (p=0,038), siroz varlığı (p=0,017) anlamlı olarak yüksek bulundu, HSK varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hui ve ark'larının yaptığı bir çalışmada ise, çalışmamıza benzer şekilde KHB'li 1202 hasta arasında, şiddetli steatozlu bireylerde şiddetli fibrozlu bireylerin oranı, hafif veya orta derecede steatozlu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştı (%23.2'ye karşı %12.6) (160). Ek olarak çalışmamızla benzer olarak, Tayland'da yapılan bir klinik çalışmada Charatcharoenwitthaya ve ark'ları, biyopsi ile kanıtlanmış NASH'i önemli fibrozis ve ileri fibrozisin bağımsız bir belirleyicisi olarak tanımladı (161). Çalışmamızda saptadığımız verilere bakarak KHB'ye eşlik eden basit steatoz ile karşılaştırıldığında, NASH'in fibrozisde daha hızlı bir ilerlemeye sebep olduğunu ve siroz gelişme riskini arttırdığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızdaki hastaları HAİ skoruna göre düşük nekroinflamatuar aktivite (HAİ<6) ve orta-yüksek nekroinflamatuar aktivite (≥6) olacak şekilde 2 grupta incelediğimizde HAİ skoru

6 ve üzerinde olan grupta yaş, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, protrombin zamanı, INR ve HBV-DNA düzeyleri HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan albümin ve trombosit düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta NASH izlenme durumu HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanırken NAFL izlenme durumunda anlamlı fark gözlenmedi. Yine bu bulgulara bakarak KHB'ye eşlik eden basit steatoz ile karşılaştırıldığında, NASH'in nekroinflamasyonda, KHB hastalık aktivitesinde ve fibroziste daha hızlı bir ilerlemeye sebep olabileceğini ve siroz gelişme riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

Obezite, MetS, T2DM'in kronik hepatit B hastalarında fibrozis, siroz ve HSK için bağımsız risk faktörleri olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır, bu da metabolik faktörlerin ve KHB'nin siroz ve HSK patogenezi üzerinde sinerjik bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. NAFLD'ın obezite ve metabolizma ile ilişkili hastalıkların ana hepatik bulgusu olduğu düşünülürse, NAFLD ile örtüşen kronik HBV enfeksiyonunda siroz ve HSK riskinin daha da artması muhtemeldir (162). Ancak NAFLD'ın KHB ile ilişkili fibrogenez, siroz ve HSK'da provoke edici rolünün altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. HBV enfeksiyonu ve NASH'in patogenezi farklı olsa da, fibrogenezin ortak yolu muhtemelen nekroinflamasyona bağlıdır. HBV enfeksiyonunun patogenezinde konak immün yanıtı yer alır, çünkü KHB'de hem karaciğer hasarı hem de viral yanıt, immün aracılı olur (163). Bu durumda olası bir açıklama, HBV enfeksiyonunda inflamatuar hasar ve fibrogenezin NAFLD aracılı alevlenmesidir. NASH'de hasarlı hepatositler tarafından salınan inflamatuar sitokinler (örneğin IL-1, IL-6, TNF-α, TGFβ), hepatik satellit hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalması ile sonuçlanabilir, bu da fibrogenez ve bunun sonucunda fibrozis veya siroza yol açabilir (162). Ek olarak, NAFLD patogenezindeki lipotoksisite de olası bir açıklama oluşturmaktadır (164). NAFLD ile ilişkili artmış yağ birikimi, oksidatif stres ve düşük dereceli inflamatuar yanıt, karaciğerde pro-fibrotik ve pro-kanserojen bir ortam oluşturabilir ve KHB ile ilişkili siroz ve HSK gelişimini daha da hızlandırabilir (162).

Sonuç olarak, kronik hepatit B (KHB) hastalarında NAFLD'ın, genel popülasyona benzer ancak daha önce tahmin edilenden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu görüldü. NAFLD'ın eşlik ettiği KHB hastaları, yalnızca KHB olan gruba göre daha yaşlıydı. Erkek cinsiyet ve metabolik faktörler, KHB hastalarında NAFLD gelişme riskini daha yüksek gösterirken, NASH olan hastalarda ise kadın cinsiyet anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda; eşlik eden NASH'in KHB hastalarında karaciğer fibrozisini şiddetlendirebileceği görüldü. Ayrıca KHB hastalarında orta-ileri dereceli hastalık aktivitesi,

ileri fibrozis varlığı (F4-5-6) ve siroz gelişimi ile NASH varlığı ve metabolik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü.

Bu veriler dikkate alındığında KHB hastalarında, daha iyi prognozlar elde etmek için yaşam tarzı yönetimi ve hastalık taraması yoluyla eşlik eden NAFLD'ı ele almak büyük önem taşımaktadır. Hastaların yaşam tarzı yönetimi ve hepatosteatoz ile ilişkili metabolik değişikliklerin taranması, viral yükten bağımsız olarak KHB hastalarında önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarına bakarak, KHB ve NAFLD birlikteliğinin ötesindeki moleküler arka planın araştırılması, hepatik komplikasyonları önleyecek veya iyileştirecek etkili terapötik hedeflerin tasarlanması bağlamında yüksek klinik öneme sahiptir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, 2017-2023 yılları arasında Trakya Üniversitesi İç hastalıkları, Gastroenteroloji ve Enfeksiyon hastalıkları poliklinik ve servislerine başvuran, karaciğer biyopsisi yapılmış, kronik hepatit B nedeniyle takip edilen 329 hasta dahil edildi. NAFLD'ın kronik hepatit B üzerine etkisini araştırmak için KHB için karaciğer biyopsisi yapılan ve çalışmaya dahil edilen 329 hasta sadece KHB olan 192 hasta, KHB ile birlikte NAFL (radyolojik veya histolojik) olan 98 hasta ve KHB ile birlikte NASH olan 39 hasta olacak şekilde öncelikle 3 gruba ayrılarak incelendi.

Çalışma sonucuna göre elde edilen başlıca veriler şu şekildedir:

1. Kronik hepatit B'ye eşlik eden toplam NAFLD'lı hasta sayısı ise 137 (%41,6) olarak saptandı.
2. Sadece KHB olan hasta grubunda yaş ortalaması 49,21±13,26 iken KHB ile birlikte NAFL olan grupta yaş ortalaması 54,03±9,43 olarak anlamlı olarak yüksek saptandı **(p=0,001)**.
3. Sadece KHB olan grubun yaş ortalaması 49,21±13,26 iken, KHB'ye eşlik eden NASH olan grupta yaş ortalaması 56,15±11,77 olarak anlamlı olarak yüksek saptandı **(p=0,003)**.
4. Sadece KHB olan hasta grubunda 102 erkek (%53,1) , 90 kadın (%46,9) saptandı. KHB ile birlikte NAFL olan grupta ise 52 erkek (%53,1), 46 kadın (%46,9) saptandı. Bu iki grupta da oran erkeklerde yüksek görüldü ancak gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı **(p=0,992)**.

5. Sadece KHB olan hasta grubunda 102 erkek (%53,1), 90 kadın (%46,9) saptandı. KHB'ye eşlik eden NASH olan gruba bakıldığında 10 erkek (%25,6), 29 kadın (%74,40) olarak saptandı ve kadın cinsiyetin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü **(p=0,002)**.
6. Kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olan hasta grubu sadece KHB olan grupla karşılaştırıldığında T2DM (%30,8'e karşı %7,8 **p=0,001**), hipertansiyon (%43,6'e karşı %13,5 **p=0,001**) ve dislipidemi (%41'e karşı %7,3 **p=0,001**) görülme oranları NASH olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı.
7. Kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olan hasta grubu sadece KHB olan grupla viral faktörler açısından karşılaştırıldığında ise HBV-DNA düzeyi **(p=0,830)** ve HbeAg pozitifliği **(p=0,218)** açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.
8. Hastalar laboratuvar verileri (ALT, AST, ALP, GGT, trombosit, albümin, eGFR, AFP) açısından incelendiğinde; sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NAFL olan hasta grubu karşılaştırıldığında eGFR düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır **(p=0,001)**.
9. Sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NASH olan grup karşılaştırıldığında ise NASH pozitif olan grupta GGT (22'ye karşı 31, **p=0,001**) ve AFP düzeyleri (2,55'e karşı 3,77, **p=0,045**) anlamlı olarak yüksek saptanırken, eGFR düzeyleri (105'e karşı 90, **p=0,001**) anlamlı olarak düşük saptandı.
10. Sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NAFL olan hasta grubu karşılaştırıldığında HAİ skoru, fibrozis düzeyi, ileri fibrozis varlığı, siroz ve HSK varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
11. Sadece KHB olan grupla, KHB'ye eşlik eden NASH olan hasta grubu karşılaştırıldığında NASH pozitif olan grupta HAİ skoru **(p=0,002)**, ileri fibrozis varlığı **(p=0,038)**, siroz varlığı **(p=0,017)** anlamlı olarak yüksek bulundu, HSK varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
12. HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta yaş, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, protrombin zamanı, INR ve HBV-DNA düzeyleri HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Öte yandan albümin ve trombosit düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca HAİ skoru 6 ve üzerinde olan grupta NASH izlenme durumu HAİ skoru 6'nın altında olan gruba göre

anlamlı olarak yüksek saptanırken NAFL izlenme durumunda anlamlı fark gözlenmedi.

13. T2DM olan hastalarda HAİ ≥6 olma olasılığı T2DM olmayanlara oranla 2,3 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,042)**.
14. Erkek cinsiyette HAİ ≥6 olma olasılığı kadın cinsiyete göre 1,6 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,041)**.
15. Kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olması durumunda ise HAİ ≥6 olma olasılığı sadece kronik hepatit B olan hastalara oranla 3,4 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,009)**.
16. T2DM olan hastalarda ileri fibrozis olma olasılığı T2DM olmayanlara oranla 3,7 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,001)**.
17. Hipertansiyonu olanlarda ileri fibrozis olma olasılığı hipertansiyonu olmayanlara göre 3,5 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,001)**.
18. Kronik hepatit B'ye eşlik eden NASH olması durumunda ise ileri fibrozis olma olasılığı sadece kronik hepatit B olan hastalara oranla 2,8 kat daha fazla bulunmuştur **(p=0,017)**.

ÖZET

Hepatit B virüsü enfeksiyonu ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığına yol açabilen temel iki etmendir ve bu hastalıklar karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ve kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hasta sayısının her geçen gün arttığı ve her iki hastalığın uzun vadeli prognozunun olumsuz olduğu gözlemlenmektedir. Günümüzde ise, bu iki hastalığın birlikteliği giderek yaygınlaşmaktadır. Bu sebeple kronik hepatit B ile alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı arasındaki potansiyel ilişki, önemli bir araştırma alanı haline gelmektedir.

2017-2023 yılları arasında Trakya Üniversitesine başvuran kronik hepatit B nedeniyle takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalar çalışmaya alındı. 470 hasta retrospektif olarak incelendi. Eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının bulunması ya da klinik, laboratuvar verileri eksik olması nedeniyle 141 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 329 hasta öncelikle 3 gruba ayrıldı. 1. grup sadece kronik hepatit B olan 192 hasta, 2. grup kronik hepatit B ile birlikte alkol dışı yağlı karaciğer (radyolojik veya histolojik olarak tanı almış) olan 98 hasta ve 3. grup kronik hepatit B ile birlikte alkol dışı steatohepatit olan 39 hasta olacak şekilde belirlendi.

Kronik hepatit B hastalarında alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının, genel popülasyona benzer ancak tahmin edilenden daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu görüldü. Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının eşlik ettiği kronik hepatit B hastaları, yalnızca kronik hepatit B olan gruba göre daha yaşlıydı. Erkek cinsiyet ve metabolik faktörler, kronik hepatit B hastalarında alkol dışı yağlı karaciğer gelişme riskini daha yüksek gösterirken, alkol dışı steatohepatit olan hastalarda ise kadın cinsiyet anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda alkol dışı

steatohepatitin kronik hepatit B hastalarında karaciğer fibrozisini şiddetlendirebileceği görüldü. Ayrıca kronik hepatit B hastalarında orta-ileri dereceli hastalık aktivitesi, ileri fibrozis varlığı ve siroz gelişimi ile alkol dışı steatohepatit varlığı ve metabolik faktörler arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu veriler dikkate alındığında kronik hepatit B hastalarında, daha iyi prognozlar elde etmek için yaşam tarzı yönetimi ve hastalık taraması yoluyla eşlik eden alkol dışı yağlı karaciğer hastalığını ele almak büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, fibrozis

EPIDEMIOLOGY OF CONCURRENT NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS AND ITS IMPACT ON LONG-TERM OUTCOMES

SUMMARY

Hepatitis B virus infection and non-alcoholic fatty liver disease are two primary factors that can lead to chronic liver disease, which can result in serious complications such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is observed that the number of patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis B virus infection is increasing day by day, and the long-term prognosis of both diseases is unfavorable. Nowadays, the coexistence of these two diseases is becoming increasingly common. Therefore, the potential relationship between chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease has become an important area of research.

Between 2017 and 2023, patients who applied to Trakya University due to chronic hepatitis B and underwent liver biopsy were included in the study. A total of 470 patients were retrospectively examined. Due to the presence of other concomitant liver diseases or incomplete clinical and laboratory data, 141 patients were excluded from the study. The remaining 329 patients included in the study were initially divided into 3 groups. The first group consisted of 192 patients with only chronic hepatitis B, the second group included 98 patients with chronic hepatitis B accompanied by non-alcoholic fatty liver disease (diagnosed radiologically or histologically), and the third group comprised 39 patients with chronic hepatitis B accompanied by non-alcoholic steatohepatitis.

It was observed that non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B has a prevalence similar to that of the general population but higher than expected. Patients with chronic hepatitis B accompanied by non-alcoholic fatty liver disease were older than those with only chronic hepatitis B. Male gender and metabolic factors were found to increase the risk of developing non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B, while female gender was significantly higher in patients with non-alcoholic steatohepatitis. In our study, it was observed that non-alcoholic steatohepatitis could exacerbate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Additionally, a significant relationship was found between moderate to advanced disease activity, the presence of advanced fibrosis and cirrhosis development in patients with chronic hepatitis B, and the presence of non-alcoholic steatohepatitis and metabolic factors. Considering these data, addressing concomitant non-alcoholic fatty liver disease through lifestyle management and disease screening is of great importance in achieving better prognoses in patients with chronic hepatitis B.

Keywords: Chronic hepatitis B, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis

KAYNAKÇA

1. Yang M, Wei L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia. Liver International. 2022;42(9):1981-90.

2. Tao X, Chen L, Zhao Y, Liu Y, Shi R, Jiang B, et al. A Novel Noninvasive Diagnostic Model of HBV-Related Inflammation in Chronic Hepatitis B Virus Infection Patients With Concurrent Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Front Med (Lausanne). 2022;9:862879.

3. Lee YB, Ha Y, Chon YE, Kim MN, Lee JH, Park H, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol. 2019;25(1):52-64.

4. Zeigerer A. NAFLD - A rising metabolic disease. Mol Metab. 2021;50:101274.

5. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-9.

6. Demirtas CO, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease: Time to integrate ground-breaking new terminology to our clinical practice? Hepatol Forum. 2020;1(3):79-81.

7. Yilmaz Y, Byrne CD, Musso G. A single-letter change in an acronym: signals, reasons, promises, challenges, and steps ahead for moving from NAFLD to MAFLD. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;15(4):345-52.

8. Liu L, Li H, Zhang Y, Zhang J, Cao Z. Hepatitis B virus infection combined with nonalcoholic fatty liver disease: Interaction and prognosis. Heliyon. 2023;9(1):e13113.

9. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Huang YW, Hu JT, Wu WJ, Wu CF. Hepatic steatosis and development of type 2 diabetes: Impact of chronic hepatitis B and viral specific factors. J Formos Med Assoc. 2022;121(8):1478-87.

10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.

11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142(7):1592-609.

12. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. Hepatology. 2018;68(1):349-60.

13. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. Curr Pharm Des. 2018;24(38):4574-86.

14. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2019;69(6):2672-82.

15. Yilmaz Y, Yilmaz N, Ates F, Karakaya F, Gokcan H, Kaya E, et al. The prevalence of metabolic-associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. Hepatol Forum. 2021;2(2):37-42.

16. Değertekin B, Tozun N, Demir F, Söylemez G, Parkan Ş, Gürtay E, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. Turk J Gastroenterol. 2021;32(3):302-12.

17. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21(1):17-26.

18. Loomba R, Wesley R, Pucino F, Liang TJ, Kleiner DE, Lavine JE. Placebo in nonalcoholic steatohepatitis: insight into natural history and implications for future clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(11):1243-8.

19. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology. 1990;11(1):74-80.

20. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005;129(1):113-21.

21. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;49(4):608-12.

22. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. Gut. 2020;69(9):1691-705.

23. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology. 2016;150(8):1778-85.

24. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, Addissie BD, Allen AM, Gores GJ, Roberts LR. Diabetes Is Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis From Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2020;71(3):907-16.

25. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65.

26. Reddy YK, Marella HK, Jiang Y, Ganguli S, Snell P, Podila PSB, et al. Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Study With Paired Liver Biopsies. J Clin Exp Hepatol. 2020;10(3):245-54.

27. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012;18(29):3782-6.

28. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2062-70.

29. Kubik JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The impact of bariatric surgery on psychological health. J Obes. 2013;2013:837989.

30. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. Lancet. 2011;377(9765):557-67.

31. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, Wakabayashi G. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5:164.

32. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11 Suppl 1):S74-80.

33. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64.

34. Machado MV, Cortez-Pinto H. Management of fatty liver disease with the metabolic syndrome. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8(5):487-500.

35. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. Hepatol Res. 2013;43(1):51-64.

36. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2010;105(7):1567-73.

37. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000;45(10):1929-34.

38. Sonmez A, Nikolic D, Dogru T, Ercin CN, Genc H, Cesur M, et al. Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Lipidol. 2015;9(4):576-82.

39. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23.

40. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018;24(7):908-22.

41. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):99-114.

42. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Kidney Dis. 2014;64(4):638-52.

43. Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Kawamura Y, Matsumoto N, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Intern Med. 2011;50(10):1081-7.

44. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. Metabolism. 2011;60(5):735-9.

45. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(5):1389-97.

46. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65(8):1038-48.

47. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. Gastroenterology. 1994;107(4):1103-9.

48. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998;114(4):842-5.

49. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Curr Pharm Des. 2010;16(17):1941-51.

50. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci. 2016;61(5):1282-93.

51. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1372-9.

52. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, Bell DR, Gonzalez FJ, Robertson GR. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Invest. 2000;105(8):1067-75.

53. Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, et al. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. Gastroenterology. 2010;139(1):323-34.e7.

54. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, Nobili V, Mozzi E, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010;59(2):267-73.

55. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. Am J Gastroenterol. 2006;101(11):2629-40.

56. Monsour HP, Jr., Frenette CT, Wyne K. Fatty liver: a link to cardiovascular disease--its natural history, pathogenesis, and treatment. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2012;8(3):21-5.

57. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Jama. 2015;313(22):2263-73.

58. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2012;57(7):1925-31.

59. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008;48(3):792-8.

60. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci. 1979;24(11):835-8.

61. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004;8(3):521-33, viii.

62. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 1999;30(6):1356-62.

63. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2012;55(1):77-85.

64. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010;59(9):1265-9.

65. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017;112(5):740-51.

66. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. Dig Liver Dis. 2006;38(7):485-9.

67. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317-25.

68. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846-54.

69. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

70. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. J Hepatol. 2009;51(6):1061-7.

71. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-90.

72. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):630-7.e8.

73. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? J Hepatol. 2009;50(1):17-35.

74. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(10):1214-20.

75. Yoneda M, Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Gut. 2007;56(9):1330-1.

76. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. Radiology. 2006;239(1):105-12.

77. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(5):1307-12.

78. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol. 2009;51(3):433-45.

79. Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. World J Gastroenterol. 2010;16(13):1560-6.

80. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. J Hepatol. 2016;65(5):1006-16.

81. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. J Magn Reson Imaging. 2011;34(4):729-49.

82. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. Hepatology. 2018;68(2):763-72.

83. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;52(3):913-24.

84. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. 2003;37(5):1202-19.

85. Pai RK, Kleiner DE, Hart J, Adeyi OA, Clouston AD, Behling CA, et al. Standardising the interpretation of liver biopsies in non-alcoholic fatty liver disease clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(10):1100-11.

86. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis. 2012;32(1):3-13.

87. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15080.

88. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology. 2011;53(3):810-20.

89. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.

90. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology. 2012;56(5):1751-9.

91. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2005;54(3):603-8.

92. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(10):2156-63.

93. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. Science. 1987;237(4817):885-8.

94. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. Hepatology. 2003;38(6):1529-39.

95. Pugh CJ, Sprung VS, Jones H, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease. Int J Obes (Lond). 2016;40(12):1927-30.

96. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2013;1(1):57-64.

97. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2006;355(22):2297-307.

98. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90.

99. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(2):407-15.

100. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, et al. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes. 2016;65(5):1190-5.

101. Cho KY, Nakamura A, Omori K, Takase T, Miya A, Yamamoto K, et al. Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. J Diabetes Investig. 2021;12(7):1272-7.

102. Morante M, Sandoval J, Gómez-Cabrera MC, Rodríguez JL, Pallardó FV, Viña JR, et al. Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor-kappaB DNA-binding activity and changes in related genes. Free Radic Res. 2005;39(10):1127-38.

103. Perumpail BJ, Li AA, John N, Sallam S, Shah ND, Kwong W, et al. The Role of Vitamin E in the Treatment of NAFLD. Diseases. 2018;6(4).

104. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142(1):37-46.

105. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. Gastroenterology. 2003;125(1):117-25.

106. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, Pani A, Del Ben M, Angelico F. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2015;47(1):4-11.

107. Maroni L, Guasti L, Castiglioni L, Marino F, Contini S, Macchi V, et al. Lipid targets during statin treatment in dyslipidemic patients affected by nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med Sci. 2011;342(5):383-7.

108. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, Cusi K. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(8):2950-61.

109. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1537-43.

110. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.

111. Biringel S, Tekeli E. Kronik Hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (Ed'ler) Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2007:11-22.

112. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S13-21.

113. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol. 1996;10(2):207-25.

114. Gavilanes F, Gonzalez-Ros JM, Peterson DL. Structure of hepatitis B surface antigen. Characterization of the lipid components and their association with the viral proteins. J Biol Chem. 1982;257(13):7770-7.

115. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053-63.

116. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9.

117. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-55.

118. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis. 2011;11:337.

119. Akçam FZ. Hepatit B virüsü enfeksiyonu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2003;10(12):240.

120. Beasley RP, Hwang LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. J Infect Dis. 1983;147(2):185-90.

121. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med. 1975;292(15):771-4.

122. Lin CL, Kao JH, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Application of hepatitis B virus genotyping and phylogenetic analysis in intrafamilial transmission of hepatitis B virus. Clin Infect Dis. 2005;41(11):1576-81.

123. Goh KT, Ding JL, Monteiro EH, Oon CJ. Hepatitis B infection in households of acute cases. J Epidemiol Community Health. 1985;39(2):123-8.

124. Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):183-92.

125. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, Alessio L, Adinolfi LE, Sagnelli E, Coppola N. Hepatitis B virus burden in developing countries. World J Gastroenterol. 2015;21(42):11941-53.

126. Huang CF, Lin SS, Ho YC, Chen FL, Yang CC. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. Cell Mol Immunol. 2006;3(2):97-106.

127. Ferrari C. HBV and the immune response. Liver Int. 2015;35 Suppl 1:121-8.

128. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. Immunol Cell Biol. 2007;85(1):16-23.

129. Derneği TKA, Derneği VHS. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.

130. Hauser S. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review: Oxford University Press; 2014.

131. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.

132. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. Lancet. 2018;392(10161):2313-24.

133. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S, Pop O, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant. Gastroenterology. 2016;151(5):986-98.e4.

134. Abutaleb A, Kottilil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. Gastroenterol Clin North Am. 2020;49(2):191-9.

135. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;154(6):1706-18.e1.

136. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype cross-protection. N Engl J Med. 1982;307(24):1481-6.

137. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med. 1976;294(14):746-9.

138. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. Clin Microbiol Rev. 2020;33(2).

139. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 2000;64(1):51-68.

140. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Dig Dis Sci. 1986;31(6):620-4.

141. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology. 2000;31(2):488-95.

142. Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol. 2003;39 Suppl 1:S31-5.

143. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.

144. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management: Elsevier Health Sciences; 2020.

145. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49(3):1017-44.

146. Semmler G, Meyer EL, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A, et al. HCC risk stratification after cure of hepatitis C in patients with compensated advanced chronic liver disease. J Hepatol. 2022;76(4):812-21.

147. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22(6):696-9.

148. Solak-Grassie S, Gözütok F, Coşkun B, Dural S, Atakent Ş. Evaluation of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who had undergone liver biopsy in accordance with the guidelines. Klimik Dergisi. 2018;31(1):37-40.

149. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004;351(15):1521-31.

150. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2008;49(4):652-7.

151. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış.

152. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2008;359(23):2442-55.

153. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet. 1999;354(9184):1112-5.

154. Lai CL, Wong D, Ip P, Kopaniszen M, Seto WK, Fung J, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B. J Hepatol. 2017;66(2):275-81.

155. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2017;42:168-75.

156. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.

157. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. Gastroenterology. 2009;136(7):2169-79.e1-4.

158. Jiang D, Chen C, Liu X, Huang C, Yan D, Zhang X, et al. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2021;9(23):1718.

159. Peng D, Han Y, Ding H, Wei L. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(7 Pt 1):1082-8.

160. Hui RWH, Seto WK, Cheung KS, Mak LY, Liu KSH, Fung J, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study. J Viral Hepat. 2018;25(1):97-104.

161. Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, Bhanthumkomol P, Bandidniyamanon W, Pausawasdi N, Tanwandee T. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. Liver Int. 2017;37(4):542-51.

162. Zhang J, Lin S, Jiang D, Li M, Chen Y, Li J, Fan J. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors? Liver Int. 2020;40(3):496-508.

163. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2020;71(2):539-48.

164. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. Biochim Biophys Acta. 2010;1801(3):209-14.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2023/278	
	PROTOKOL ADI	Kronik Hepatit B Hastalarında Eş Zamanlı Görülen Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi ve Uzun Dönem Sonuçlar Üzerine Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:12/08**	**Tarih:28.08.2023**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Anıl KESKİN'in tez tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Ayşegül KURT Üye	Protetik Diş	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma