T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNE GÖRE LABORATUVAR SONUÇLARI, GÖRÜNTÜLEME BULGULARI VE KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rukiye SAKA TUNA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİNE GÖRE LABORATUVAR SONUÇLARI, GÖRÜNTÜLEME BULGULARI VE KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rukiye SAKA TUNA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif YORULMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bana yol gösteren, her aşamada desteğini esirgemeyen ve çalışmamın şekillenmesinde önemli katkılar sunan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Elif Yorulmaz'a,

Hekimlik nosyonu ve hastalarına duyduğu saygı ile mesleğinde örnek bir duruş sergileyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ahmet Engin Atay'a,

Öğretmeye olan tutkusu, titiz çalışma disiplini ve mesleğine duyduğu saygıyla örnek aldığım, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum Prof. Dr. Numan Görgülü'ye,

Klinikte aklıma takılan her soruyu özveriyle yanıtlayan; usta-çırak ilişkisindeki çıraklığımı severek yapmamı sağlayan, gerçek birer "usta" olarak gördüğüm Uzm. Dr. Ceren GÜR ve Uzm. Dr. Aytekin GÜVEN başta olmak üzere tüm uzmanlarıma, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak mesleki gelişimime katkı sunan değerli hocalarıma,

Asistan olmak verdiğim en zor ve düşündürücü kararlardan biriyken bu yolda bana içtenlikle eşlik eden, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Doğduğum günden beri desteklerini esirgemeyen ve varlıklarıyla her zaman arkamda sağlam bir dayanak olan kıymetli annem Bahriye SAKA, babam Arif SAKA ve canım kardeşim Elif SAKA'ya,

Ufacık yaşında 'Covid', 'nöbet' ve 'anneden uzak kalma' gibi kavramları anlayabilen; kocaman yüreği, bitmek bilmeyen enerjisi ve sevgisiyle bana her daim güç veren canım kızım Aslı M. TUNA'ya,

Bu zorlu süreci kolaylaştırmak için elinden gelenin fazlasını yapan; pes etmeye yaklaştığım her an, "Ben varım." diyerek güç veren, en büyük desteğim, hayat arkadaşım, eşim Sabri TUNA'ya sonsuz teşekkürlerimle…

Rukiye SAKA TUNA

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLO LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

KISALTMALAR ..... **viii**

ÖZET ..... **xi**

ABSTRACT ..... **xiii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ 3

2.1.1. Tarihçe 3

2.1.2. HBV Epidemiyolojisi 3

2.1.3. HBV Bulaş Yolları 4

2.1.4. Viroloji 6

2.1.4.1. Hepatit B virüsünün yapısı 6

2.1.4.2. Virüs genomu 6

2.1.4.3. Serotipler ve genotipler 7

2.1.4.4. Hepatit B virüsü replikasyonu 7

2.1.5. Patogenez 9

2.1.6. Klinik Bulgular 10

2.1.6.1. Akut Hepatit B enfeksiyonu 11

2.1.6.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonu 12

2.1.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı 14

2.1.7.1. Serolojik tanı 14

2.1.7.2. Moleküler tanı 15
2.1.7.3. Biyokimyasal tanı 16
2.1.7.4. Histopatolojik tanı 16
2.1.7.5. Karaciğerin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi 18
2.1.8. Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi 20
2.1.8.1. Pegile interferon (Peg-IFN) 22
2.1.8.2. Nükleoz(t)id analogları (NA) 22
2.1.9. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma 23
2.1.9.1. Aşılama 23
2.1.9.2. Temas sonrası profilaksi 24
2.2. KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ VE METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD) 25
2.2.1. MASLD Tanımı ve Tanı Kriterleri 25
2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans 27
2.2.3. Kardiyometabolik Risk Faktörleri 27
2.2.4. Patogenez 28
2.2.5. Klinik Bulgular 29
2.2.6. MASLD Tanısında Kullanılan Yöntemler 29
2.2.6.1. Görüntüleme yöntemleri 30
2.2.6.2. Histopatolojik değerlendirme 32
2.2.7. Tedavi 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER 37
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ 37
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ 39

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM 40

4. BULGULAR 42

5. TARTIŞMA 56

6. SONUÇ 62

7. KAYNAKÇA 64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Tanı 15

Tablo 2. Ishak Skorlama Sistemine Göre HAİ Derecelendirilmesi 17

Tablo 3. Ishak Skorlama Sistemine Göre Fibrozis Evrelemesi 18

Tablo 4. HBV Serolojisine Göre Aşılama Gerekliliği 24

Tablo 5. NAFLD'da Fibrozis Değerlendiren Noninvaziv Yöntemler 30

Tablo 6. Brunt Skoru 33

Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) 33

Tablo 8. Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi 34

Tablo 9. Steatoz Aktivite ve Fibrozis (SAF) Skorlaması 34

Tablo 10. Hasta Tanımlayıcı Özellikleri Dağılımı (n=68) 42

Tablo 11. Biyokimya Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68) 44

Tablo 12. Karaciğer Yağlanması Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68) 45

Tablo 13. Hepatit B Serolojisi Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68) 46

Tablo 14. USG ile Hepatosteatoz Doğrulanmasına Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68) 47

Tablo 15. USG Hepatosteatoz Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68) 48

Tablo 16. Biyopsiyle Doğrulanmış Hepatosteatoz Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68) 49

Tablo 17. Biyopsi HS Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68) 50

Tablo 18. NASH CRN Fibrozis Evresi ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişki Değerlendirmesi 51

Tablo 19. ISHAK Skoru ile Değerler Arasında İlişki Değerlendirmesi..... 52

Tablo 20. NAS Skoru ile Değerler Arasında İlişki Değerlendirmesi 53

Tablo 21. Kardiyometabolik Risk Faktörleri ile Fibroz Fark/İlişki Değerlendirmesi54

Tablo 22. Kardiyometabolik Risk Faktörleri ile Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki 55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B Virüsü Yaşam Döngüsü 8

Şekil 2. Hepatit B Doğal Seyri..... 11

Şekil 3: Kronik HBV Enfeksiyonu Takibi..... 21

Şekil 4. Steatotik Karaciğer Hastalarında Tanısal Yaklaşım ve Kardiyometabolik Kriterler..... 26

Şekil 5. FLIP Tanı Algoritması..... 35

Şekil 6. Hepatosteatoz Olan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Oranları..... 43

Şekil 7. Hepatosteatoz Olmayan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Oranları..... 43

Şekil 8. Hepatostetoz Olan ve Olmayan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması 44

KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin amino transferaz

ANA : Anti nükleer antikor

APRI : AST/Platelet oran indeksi

Aptt : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ASMA : Anti düz kas antikoru

AST : Aspartat amino transferaz

ATPIII : Erişkin Tedavi Paneli III

BT : Bilgisayarlı tomografi

CRP : C Reaktif Protein

CYP2E1 : Sitokrom P450 2E1

DM : Diyabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FIB-4 : Fibrozis-4 Skoru

GGT : Gama glutamil transferaz

GLP-1 : Glukagon benzeri peptid

Hb : Hemoglobin

HbA1c : Glikolize hemoglobin

HCC : Hepatosellüler kanser

HCV : Hepatit C virusu

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HDV **:** Hepatit D virusu

HOMA-IR **:** Homeostatik model değerlendirme-insülin direnci

IL-6 **:** İnterlökin-6

IL-8 **:** İnterlökin-8

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL **:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

MAFLD **:** Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer

MAFLD **:** Metabolizman ilişkili yağlı karaciğer hastalığı

MetS **:** Metabolik sendrom

MRG **:** Manyetik rezonans görüntüleme

MRS **:** Manyetik rezonans spektroskopi

NAFLD **:** Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

NASH **:** Non-alkolik steatohepatit

NHANES-3 **:** Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi

OGTT **:** Oral glukoz tolerans testi

OSAS **:** Obstetrik uyku apne sendromu

PAI-1 **:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PLT **:** Platelet

PT **:** Protrombin zamanı

SWE **:** Shear -wave elastrografi

SYA **:** Serbest yağ asitleri

T2DM **:** Tip-2 diyebetes mellitus

TNF-α **:** Tümör nekroz faktör alfa

TPN **:** Total parenteral nutrisyon

TURDEP **:** Türkiye Diyebet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Araştırması

USG **:** Ultrasonografi

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit B virüsü; akut ve kronik enfeksiyonlara neden olan, tedavi edilmediği takdirde kronik taşıyıcılık, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen bir DNA virüsüdür. "Metabolik disfonksiyon ilişkili steatozlu karaciğer hastalığı, kardiyometabolik risk faktörlerinin karaciğerdeki yansıması olarak değerlendirilen kronik tablodur ve basit karaciğer yağlanmasından alkolsüz steatohepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine varan patolojilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada Kronik Hepatit B tanısı alan hastalarda kardiyometabolik risk faktörleri varlığının karaciğer laboratuvar, radyoloji ve histopatolojisi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2023 – Ocak 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde kronik hepatit B tanısı alan ve karaciğer biyopsisi yapılan toplam 68 erişkin hasta dahil edildi. Retrospektif kesitsel bir çalışma olması planlanarak hastaların demografik bilgileri, biyokimyasal ve serolojik belirteçleri, ultrasonografi değerlendirmeleri, patoloji sonuçları geriye dönük taranarak kayıt altına alındı. Histopatolojik bakıda fibrozis evresi ve histolojik aktivite indeksi; Ishak skorlama sistemine göre belirlendi. Karaciğer yağlanması tüm hastalarda aynı radyoloji uzmanı tarafından, sonografik kriterlere göre derecelendirildi. Kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığı 2023 Delphi bildirgesi kriterlerine göre tanımlandı. Toplanan veriler ve ölçek puanları SPSS programına geçirilip analiz yapıldı.

Bulgular: Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 45,9±12,8 yıl olup %54,4'ü kadın, %45,6'sı erkek olarak saptandı. Ultrasonografik (USG) incelemede hastaların %50'sinde, histopatolojik değerlendirmede ise hastaların %17,6'sında steatoz tespit edildi. Hem USG hem patolojik bakıda steatoz saptanan hasta oranı ise %13,2 idi. Kadın ve erkeklerde USG' ye göre yağlanma oranı sırasıyla %52,9 ve %47,2 , patoloji bakıda yağlanma oranı her iki grupta %50 saptanmış olup cinsiyet ve yağlanma arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). UGS ile saptanan yağlanma ile disglisemi($p=0.04$), hipertrigliseridemi($p=0.01$), erkeklerde düşük HDL düzeyi ($p=0.001$), kadınlarda artmış bel çevresi ($p=0.03$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken; histopatolojik olarak saptanan yağlanma ile artmış vücut kitle indeksi

(VKİ)(p=0.001), disglisemi (p=0.002), ve kadınlarda artmış bel çevresi (p=0.03) ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Her iki yöntem (USG ve histopatoloji) ile hastaların serolojik belirteçleri değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Kronik hepatit B hastalarında, kardiyometabolik risk faktörleri ile hepatik steatoz ve fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle disglisemi, yüksek VKİ, abdominal obezite, düşük HDL düzeyi hem steatoz hem fibrozis ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. HBV'ye ait virolojik belirteçlerle (HBV DNA, HBeAg pozitifliği) ise steatoz arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B Virüsü, Kardiyometabolik Risk Faktörü, Non-Alkolik Karaciğer Yağlanması, MASLD

ABSTRACT

Introduction and Objective: Hepatitis B virus (HBV) is a DNA virus that can cause both acute and chronic infections and may lead to serious complications such as chronic carrier state, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma if left untreated. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a chronic condition considered as a hepatic manifestation of cardiometabolic risk factors, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. This study aimed to evaluate the impact of cardiometabolic risk factors on liver laboratory parameters, radiological findings, and histopathological characteristics in patients diagnosed with chronic hepatitis B.

Materials and Methods: A total of 68 adult patients diagnosed with chronic hepatitis B and who underwent liver biopsy between January 2023 and January 2025 at the Gastroenterology Outpatient Clinic of University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital were included in this retrospective cross-sectional study. Demographic data, biochemical and serological markers, ultrasonographic assessments, and pathology reports were retrospectively reviewed and recorded. Histopathological staging of fibrosis and histologic activity index were scored according to the Ishak system. Liver steatosis was graded by a single radiologist based on sonographic criteria. The presence of cardiometabolic risk factors was defined in accordance with the 2023 Delphi consensus criteria. All collected data and scoring scales were analyzed using SPSS software

Results: The mean age of the included patients was 45.9±12.8 years, with 54.4% female and 45.6% male. Ultrasonographic steatosis was detected in 50% of patients, whereas histopathological steatosis was identified in 17.6%. The rate of patients with steatosis confirmed by both USG and histopathology was 13.2%. According to USG, the steatosis prevalence was 52.9% in females and 47.2% in males, while histopathologically it was 50% in both sexes, and no significant relationship was found between sex and steatosis ($p>0.05$). USG-detected steatosis was significantly associated with dysglycemia ($p=0.04$), hypertriglyceridemia ($p=0.01$), low HDL in males ($p=0.001$), and increased waist circumference in females ($p=0.03$).

Histopathological steatosis was significantly associated with elevated body mass index (BMI) (p=0.001), dysglycemia (p=0.002), and increased waist circumference in females (p=0.03). No significant associations were found between steatosis and serological markers in either method.

Conclusion: In patients with chronic hepatitis B, significant associations were identified between cardiometabolic risk factors and hepatic steatosis and fibrosis. In particular, dysglycemia, elevated BMI, abdominal obesity, and low HDL levels showed statistically significant correlations with both steatosis and fibrosis. However, no significant relationship was observed between HBV virological markers (HBV DNA, HBeAg positivity) and hepatic steatosis.

Keywords: Hepatitis B Virus, Cardiometabolic Risk Factor, Non-Alcoholic Fatty Liver, MASLD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü insanlarda anerji nedeniyle kronik enfeksiyona neden olan ve hepatotropik bir virüs çeşidi olup dünya çapında nüfusun %3,2'ini etkileyen bir virüstür. Ancak son gelişen antiviral tedaviler, aşılama prosedürleri ve korunma yöntemleri sayesinde sıklığı azalma eğilimindedir (1). HBV ile ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisi için virolojik ve serolojik testler (HBsAg, antiHBs, HBeAg, AntiHBe, HBV DNA, HBcAg, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG) geliştirilmiştir. Hepatit B virüsü ile enfekte olan bireylerin çoğu ya asemptomatik kalır ya da semptomatik bir tabloyla başvurarak Akut Hepatit B tanısı alır. Ancak bu bireylerin yaklaşık %5–10'unda, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan uzun süre pozitif kalması durumunda Kronik Hepatit B enfeksiyonu gelişir. Kronik enfekte kişilerin çoğunun takibinde HBV'ye bağlı morbidite veya mortalitenin çok az olduğu veya hiç olmadığı hafif karaciğer hastalığı izlenir. Geri kalan kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde ise siroz ve karaciğer kanserine ilerleyebilen aktif hastalık gelişir (2).

Karaciğer yağlanması radyolojik karaciğer parankim değerlendirmesinde en sık saptanan radyolojik bulgu olup reversibl olabileceği gibi fibrozis ve siroz gibi ileri karaciğer parankim hastalıklarına ilerleyişin en erken göstergesi olabilmektedir. Histopatolojik olarak hepatosetatoz tanımı ise karaciğer kütlesindeki %5 ve daha fazla yağ birikimidir (3). Hepatosteatoz; basit karaciğer yağlanmasından, minimal inflamasyonun eşlik ettiği yağlanmaya, hücrenin etkilenmediği portal inflamasyondan steatozun olduğu ancak inflamasyonun olmadığı beraberinde hücresel harabiyetin görülebildiği histolojik inceleme sonuçlarına kadar dayanmaktadır (4).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) terimi; erkeklerde 30 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün miktarının altında alkol tüketimi olması koşuluyla karaciğerdeki yağ miktarındaki artışı ifade etmektedir. NAFLD kriterleri;

Hepatosteatozun histopatolojik (karaciğer hücrelerinde %5 üzerindeki yağlanma artışı) veya radyolojik (USG için ekojenitedeki artış, BT 'de X ışınına bağlı atenüasyon değerinde azalma, MRG' de insidentide artma) kanıtlanması,

Orta veya ciddi miktarda etanol tüketiminin bulunmaması, Hepatosteatoza neden olacak başka neden veya ek kronik hastalık olmamasıdır (5).

NAFLD teriminde yer alan ‘yağlı’ ve ‘alkol dışı’ ifadelerinin, diyabetik bireyleri ve alkol tüketim miktarına göre risk altındaki kişileri yeterince tanımlayamaması ve bu durumun tedavi sürecinde karışıklığa yol açması nedeniyle, 22 ülkenin katıldığı 2020 tarihli uluslararası sempozyumda ‘NAFLD’ yerine ‘metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı’ [metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)] teriminin kullanılması önerilmiştir. MAFLD tanımı için; radyolojik ya da histopatolojik saptanmış hepatosteatozla birlikte Tip 2 DM hastası olmak, fazla kilolu/obez olmak ya da metabolik disfonksiyon kriterlerinden en az ikisinin olması gerekmektedir (6). MAFLD tanımı kısmen kabul görmüş gibi olsa da etyolojileri net ayıramaması ve "yağlı" kelimesinin damgalayıcı bir unsur olarak görülmesi nedeniyle 2023’te Çok Toplumlu Delphi Bildirisi’nde, ayrımın daha net yapılabilmesine olanak sağlayacağı düşünülen ‘metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) terimi yayınlandı. Bu tanımlamaya göre "yağlı" kelimesi çıkarılmış, kriter olarak ise steatoz ve ek olarak kardiyometabolik risk faktörlerinden en az birinin varlığı olması getirilmiştir (7).

Son dönemde yapılan çalışmalarda kronik Hepatit B’li hastalarda hepatosteatoz prevalansının giderek arttığı gözlenmiştir. Buna rağmen yağlanmanın hastalardaki HBV DNA seviyesi, fibrozis ve laboratuvar üzerinde etkisi tam anlamıyla net değildir. Biz çalışmamızda yeni tanı almış kronik Hepatit B’li kişilerde kardiyometabolik parametrelerin biyokimyasal parametreler, karaciğer ultasonografik değerlendirme ve histopatolojisine etkisini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT B VİRÜSÜ

2.1.1. Tarihçe

Viral hepatiti ilk tanımlayan kişi M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat olmuştur. Tarihsel süreçte bu hastalık, epidemik sarılığın bir nedeni olarak görülmüştür. Sarılık salgınları özellikle 19. ve 20. yüzyıllardaki savaş dönemlerinde görülmüştür. Bu salgınların çoğunluğunun Hepatit A virüsüne bağlı olduğu düşünülmekte olup Hepatit B virüsünün ise kan ürünlerinin kullanılmasının başlamasıyla yayıldığı düşünülmektedir. Ancak Hepatit A ve Hepatit B virüsleri ayrı olarak ilk kez 1947 yılında Bauer ve MacCallum tarafından tanımlanmıştır (8).

2.1.2. HBV Epidemiyolojisi

Günümüzde kronik Hepatit B virüsü enfeksiyonu hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için, epidemiyolojik verilerin ayrıntılı olarak incelenmesi, olası bulaşma yollarının belirlenmesi ve buna uygun tedbirlerin alınması, hastalığın yayılma hızını düşürmek açısından büyük önem taşımaktadır (9).

WHO'ya göre Dünya'da HBV yaygınlığı, coğrafi olarak HBV taşıyıcılığı oranlarına göre yüksek endemik, orta endemik ve düşük endemik olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır (10). Prevalansın %8'in üstünde olduğu ülkeler yüksek endemisite alanları, %2 ile %8 arasında olan ülkeler orta endemisite alanları ve %2' den az olan ülkeler düşük endemisite alanları olarak kabul edilir (11). Bu sınıflandırmaya göre endemik riski en yüksek bölgeler Güneydoğu Asya, Afrika Bölgesi ve Batı Pasifik olup her üçünde de yaklaşık 100 milyon kişi kronik enfektif haldedir. Söz konusu ülkelerde bulaş genellikle perinatal dönemde olup, kronikleşme riski yüksektir. HBV yükü sırasıyla 15 milyon ve 11 milyon olarak Orta Asya, Çin, Japonya ve Doğu Avrupa ülkeleri orta endemik coğrafyalar olup hem erişkin hem perinatal geçiş görülür. Amerika anakarasında ise hasta popülasyonu 5 milyon olarak en düşük olup, onu Kanada ve Batı Avrupa ülkeleri takip etmektedir. Bu ülkelerde ise bulaş çoğunlukla erişkin dönemde görülmektedir (12). Türkiye %2-8 olan HBsAg

pozitiflik prevalansıyla orta endemisite bölgesinde yer almaktadır. Türkiye'nin farklı bölgelerinde prevalanslar değişse de ortalama 3,5 milyon HBV enfekte kişi mevcuttur. HBsAg pozitiflik oranları Batı Anadolu bölgelerinde az iken, özellikle Güneydoğu ve Doğu Anadolu ile İç Anadolu'da çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. 2008-2011 tarihli TÜRK-HEP bildirisinde HBsAg pozitifliğinin toplumun %4'ünde, anti-HBc total pozitifliğinin toplumun %30,6'sında, anti-HBs pozitifliğinin ise toplumun %32'sinde saptandığı bildirilmiştir (13). Doğum dozu aşılaması da dahil olmak üzere evrensel bebek aşılaması, kronik HBV enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur (14). 2012 yılında DSÖ tarafından gerçekleştirilen bir çalışma, Tayvan'da evrensel aşılama programlarının uygulanması sonucu KHB prevalansında anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir. 1984'te Tayvan'da KHB prevalansı %9,8 iken, bu oran 1999'da %0,7'ye ve 2004'te %0,5'e düşmüştür. Bu sonuç, aşılama programlarının HBV endemisitesini engellemede ve Kronik HBV prevalansını düşürmede çok etkili bir yöntem olduğunu ortaya koyan somut bir göstergedir (15).

2.1.3. HBV Bulaş Yolları

HBV, doğal konağın sadece insan olduğu ve enfekte vücut sıvılarının indirekt ya da direkt bulaş yolunu kullanarak hepatite neden olabilen virüstür. İnsan bedeninin dışında en az 7 gün boyunca bulaştırıcılığını koruyabilir. En önemli bulaş yolu kan olmakla birlikte tükürük, semen gibi enfektif sıvıların temasıyla da bulaş olmaktadır. Bir de cinsellik içermeyen ancak temasın yakın olduğu 'horizontal bulaş yolu' mevcuttur ki en sık çocukluğun erken döneminde karşımıza çıkmaktadır (16).

Bulaş yollarını daha detaylı anlatmak gerekirse:

Perinatal Bulaşma: Yüksek endemisiteye sahip bölgelerde, Hepatit B virüsünün (HBV) en yaygın bulaşma yolu perinatal geçiştir. Bulaşma; intrauterin dönemde, doğum sırasında veya doğumdan hemen sonraki süreçte meydana gelebilir. Ancak, kan-plasenta bariyerinin koruyucu etkisi nedeniyle HBV'nin intrauterin dönemde bulaşma olasılığı düşüktür. Vertikal geçişin büyük çoğunluğu doğum esnasında gerçekleşmektedir. Maternal HBV DNA düzeyinin yüksekliği, HBsAg titresinin artışı ve HBeAg pozitifliği perinatal bulaş riskini artıran başlıca faktörler iken doğum eyleminin erken gerçekleşmesi, süresinin uzaması gibi obstetrik

değişkenlerin de bulaşma üzerinde anlamlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (17,18). Geçiş riski HBeAg pozitif anneden %90 iken, HBeAg negatif anneden %10-20 kadardır. Özellikle HBV DNA titresi yüksek olan (>8 $_{log}$ kopya/ml) annelerde postnatal aşılamaya rağmen yenidoğan geçiş riski %9-39'a çıkabilmektedir (19). Yayınlanan en son rehberlerde HBsAg düzeyi >4 log_{10} IU/ml veya HBV DNA >200000 IU/ml olan hamile bireylerde 24-28. gestasyon haftalarında antiviral başlanması tavsiye edilmektedir (20). Perinatal geçişin engellenmesinde doğumu takiben aktif ve pasif bağışıklamanın birlikte yapılması, perinatal korunma yöntemlerinin başında gelir. APA (American Academy of Pediatrics) ve CDC (Centers for Disaese Control and Prevention) HBsAg pozitifliği olan annelerin emzirmelerinde sakınca olmadığı hatta emzirme yönünden bu annelerin desteklenmesi gerektiği yönünde görüş bildirmiştir (21,22).

Parenteral /Perkütan Bulaşma: HBV enfeksiyonunun yayılmasındaki en yaygın ve önemli yol olup burada virüs; enfekte kan ve plazma ürünlerinin transferi, parenteral ilaç uygulamalarının ortak set veya enjektörlerle yapılması, gastroskopi, hemodiyaliz, dövme, piercing veya akupunktur gibi invaziv yöntemler yoluyla geçiş sağlayabilmektedir. Transplant alıcılarında görülen bulaş yöntemi parenteral geçişe örnek verilebilir. Kan ve plazma ürünleri ile bulaş riski gönüllü bağışçılarda yapılan HBsAg ve düşük endemik bölgelerdeki anti-HBc tarama testleri ile belirgin şekilde azalmıştır. Ancak hastadan başka bir hastaya ya da hastadan sağlıkçıya geçişler çoğunlukla kontamine kesici ürünün kaza ile yaralaması yoluyla meydana gelir ve burada da eldiven, gözlük gibi kişisel ekipman ve uygun antiseptiklerin kullanımı önem kazanmaktadır (23).

Cinsel Yolla Bulaşma: HBV'nin yayılımı daha çok kan ve plazma ürünleriyle olmasına rağmen; semen, tükürük gibi vücut salgılarında daha az konsantrasyonlarda da bulaşabilmektedir. Cinsel yolla bulaş, en riskli bulaş yolu olup orta ve düşük endemisiteli bölgelerde daha sık görülür (24). Cinsel birlikteliğin süresi, birlikte olunan kişinin cinsiyeti, seksüel hastalık öyküsü (sifiliz hikayesi bulaş riskini artırır), birlikte olunan kişi sayısı ve bu kişilerin uyuşturucu madde kullanıp kullanmaması bile risk miktarını değiştirmektedir (25).

Horizontal Bulaşma: Cinsel birliktelik veya kan ürünü benzeri transfüzyon olmadan aile veya sosyal yaşam içerisinde yakın temasla geçiş olmasıdır. Ülkemizde yaygın bulaş yollarından biri olup, çocuklarda daha çok cilt veya mukozadaki doku bütünlüğünün kaybolmasıyla bulaş olabiliyorken, aile içinde hane üyelerinin diş fırçası, kontamine kişisel bakım malzemelerinin ortak kullanımıyla da geçiş olabilmektedir. Burada virüsün enfektivitesini in vitro olarak yaklaşık 7 gün sürdürmesinin etkili olduğu düşünülmektedir (26).

2.1.4. Viroloji

2.1.4.1. Hepatit B virüsünün yapısı

Hepatit B virüsü Hepadnaviridae ailesinden olup en küçük zarflı DNA virüslerdendir. Ancak molekül ve biyolojik yapı olarak diğer ailelere benzemediğinden farklı taksonomik grup halinde sınıflandırılmıştır. Zarflı virüslerin genellikle dış etkilere duyarlı olmalarına karşın, HBV'nin çözünme, ısı, pH ve dondurma koşullarına karşı gösterdiği direnç, çevresel bulaş potansiyelini artırmaktadır. Orthohepadnavirüs üyesi olan bu virüste hepatosit gibi belli dokuları enfekte edebilme kısıtlılığına neden olan seçici bir doku tropizmi mevcuttur. Bu da özellikle karaciğerin hasarlanmasına ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. HBV başka primatları da enfekte edebilir ancak primer konağı insanlardır (27). Elektron mikroskopisinde HBV'ye ait üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. Küresel partiküller 20 nm çapında, filamenter yapılar ise 22 nm genişliğinde olup HBsAg yani Hepatit B yüzey antijenini içerirler. Ancak patojen nükleik asidine sahip olmadıklarından bulaşıcılıkta etkileri yoktur. Esas bulaşıcı özellik Dane partikülü şeklinde adlandırılan viral genomu, çekirdek antijenini, nükleokapsidi ve bunların etrafındaki lipid zarı içeren yapıdır. Dane partikülündeki viral polimeraz, retrovirüsler gibi ters-transkriptaz aktivitesi sağlar (1).

2.1.4.2. Virüs genomu

HBV genomu 3200 baz çiftini içeren bir pozitif yüklü ve bir negatif yüklü iki farklı boydaki iplikçiğin oluşturduğu yapıdan dolayı kısmen çift sarmallıdır. Pozitif yüklü iplikçik daha kısa boydadır ve negatif iplikçiğin 5'ucuna kovalent olarak viral polimeraz bağlanır. Genomun tüm genetik bilgisi uzun (negatif) olan iplikçik

üzerindedir. HBV genomunda ORF (open reading frames) adı verilen ve dört adet farklı proteini kodlayan nükleik asit zinciri bulunur (28). ORF'lerde aşağıda detaylı açıklanan C, P, S ve X gen bölgeleri vardır.

C Geni: HBcAg (core antijen) ve onun HBeAg'nin sentezinden sorumludur. HBeAg üretimi C geninin precore bölgesinden başlarken; HBcAg üretimi core bölgesinden translasyonla gerçekleşir. HBeAg hücreden sekrete edilirken, HBcAg nükleokapsidte kalmaya devam eder.

P Geni: Viral genomun %75'ini oluşturup DNA polimeraz, revers transkriptaz, RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimerazı kodlar. Bu enzim, tedavide kullanılan nükleozit analoglarının hedefidir.

S Geni: HBV'nin yüzey antijeni olarak bilinen HBsAg (surface) antijenini Pre-S1, Pre-S2 ve S gen dizilimleriyle kodlar.

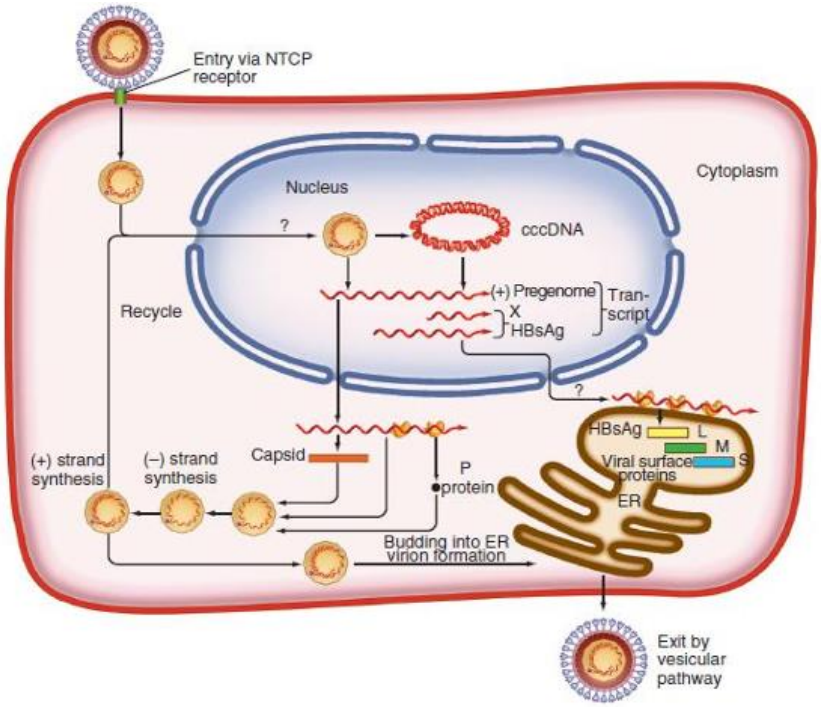
X Geni: Transkripsiyon, DNA tamiri ve sinyal aktarımı yanı sıra son zamanlarda malignite gelişiminde katkısı olduğu düşünülen X proteinini kodlar (29).

2.1.4.3. Serotipler ve genotipler

HBV serotiplendirmesi, moleküler tiplendirme öncesinde HBsAg yanıtına göre adw, adr, ayw, ayr antikorları adı verilen 4 gruba ayrılırken, sonrasında S genindeki %4 ve HBV genomundaki %8 üzeri farklı baz dizilimi nedeniyle A-J şeklinde adlandırılan 10 genotipe ayrılmıştır. Son çalışmalarda Genotip C 'nin HCC ve ciddi karaciğer disfonksiyonu konusunda daha riskli olduğu gösterilmiştir. D Genotipi ülkemizde en çok rastlanan tip olduğu bilinmektedir. Pegile IFN α tedavisine Genotip A ve B, Genotip C ve D'ye göre daha iyi yanıt verir. Ayrıca, Genotip C, Genotip B ile karşılaştırıldığında HBeAg serokonversiyonuna daha yavaş ulaşır (30).

2.1.4.4. Hepatit B virüsü replikasyonu

Replikasyon aşamaları Şekil 1'de gösterildiği üzere hepatosite adezyon ile başlar, hızlı bir replikasyon süreci şeklinde devam eder.



Şekil 1. Hepatit B Virüsü Yaşam Döngüsü (31)

a. Virüs adezyonu ve çekirdekte sarmallı DNA'nın oluşması: Karaciğer hücresine tutunma büyük yüzey antijeni (L-HBsAg) ile sağlanır ve ardından nükleokapsid hücreye alınır. Kapsidin enzimlerle parçalanmasının ardından polimeraz enzimi ve patojen DNA nükleusa ulaşır. Ardından pozitif ve negatif iplikçikler birbirine bağlanır ve enfeksiyonu gösteren halkasal DNA (cccDNA) oluşur. CccDNA hedef hücrede mini kromozom olarak kalır bu da HBV'nin persistan olmasında ve reaktivasyonunda rol oynar.

b. Pregenomik ve subgenomik RNA'ların sentezi: Hücre nükleusunda RNA polimeraz II enzimi tarafından cccDNA'dan mRNA sentezini düzenleyen dört promotör bölge bulunmaktadır: X,S,PreC/C, PreS1. En büyük RNA olan pregenomik RNA (pgRNA) 'Core promotör' bölgesi tarafından sentezlenir ve bu pgRNA, polimeraz proteinleri HBeAg, HBcAg ve polimeraz proteinlerini sentezlemek için translasyona uğramanın yanı sıra revers transkripsiyonla viral genom sentezi için kullanılır.

c. Genomun replikasyonu ve viral kapsidin sentezi: Revers transkriptaz kalıp olarak pgRNA'yı kullanır ve patojen DNA'yı sentezler.

d. Diğer virüs proteinlerinin sentezi: HBsAg yüzey proteini olup mRNA'lardan sentezlenir ve L-HBsAg, M-HBsAg, S-HBsAg olmak üzere üç formu mevcuttur. Diğer protein viral replikasyondan sorumlu HBeAg olup kronikleşmeyi destekler. Replikasyonda ihtiyaç duyulan bir diğer yapı X proteini olup karsinogeneze katkıda bulunarak HCC gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

e.Zarfın oluşturulması ve serbest bırakılması: Endoplazmik retikulumda kapsid, L-HBsAg tarafından yüzey proteinlerini içeren zarfla kaplanır. Golgi cisimciğine sadece yüzey proteinlerinin üçünü de içeren zarflı virüsler taşınır. Bu aşamada glikolizasyon sonuçlanmış ve olgun virion oluşmuştur (32).

2.1.5. Patogenez

Virüslerin yayılma süreci ve karaciğer hastalığının ilerlemesi, virüslerin çoğalması ve konakçının savunma sistemlerinin etkisi arasındaki dengeye dayanır (33). HBV'nin konağın bağışıklık sistemi üyelerine karşı gelişmiş gizlenme, baskılama, modülasyon ve aktivasyon yaparak hastalığın seyri ve patogenezini etkileme kapasitesi mevcuttur (34). Bu yüzden HBV doğrudan sitopatik bir etki ile immünolojik cevap nedeniyle kalıcı karaciğer harabiyetine yol açar. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerin karaciğer biyopsilerinde normal histopatolojik bulgular görülmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması bu durumu destekler niteliktedir (35). Hepatit B virüsüne ait DNA ve HBcAg, entegrasyonun 3-5 haftasından sonra karaciğer hücrelerinde gözlemlenebilir. Virüslere karşı verilen rutin interferon alfa ve beta (IFNα, β) cevabı bu süreçte gelişmemesi HBV'nin immün cevabı atlatabildiğinin önemli bir göstergesidir. Ancak kuppfer hücreleri ve NK (natural killer) ile doğal immün yanıta yol açmalarının yanı sıra hepatositlerdeki dendritik hücrelerde antijen sunumunu indüklemeye başlar. Kronik HBV enfeksiyonunda, dendritik ve NK hücrelerinde disfonksiyon görülür buna bağlı NK hücrelerinin işlevselliği kaybolur, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve interferon-gama (IFN-γ) gibi antiviral sitokinlerin yapımı azalır (36). Hücresel immün yanıtta aracı olan T ve B hücrelerinden CD4+ T hücreleri virüslere doğrudan etki etmeyip, IL-2 üreterek CD8+ T hücrelerini aktive eder. Dendritik hücreler ile NK hücreleri, majör doku uygunluk kompleksi-2 (MHC-II) aracılığıyla CD4+ T lenfositlerini uyarırlar. HBV enfeksiyonunun viral eliminasyonu, karaciğer harabiyeti

ve hastalığın patogenezinden asıl sorumlu olanlar CD8+ T hücreleridir. Bu hücrelerin yetersizliğinde enfekte hücrelerin miktarı, CD8+ T hücrelerinden çok daha fazla olabilir. CD8+ T hücresinin yeteri miktarda indüklenmesi durumunda, tüm enfekte karaciğer hücreleri öldürülür ve fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (36,37).

HBV enfeksiyonunun kontrolünde, T hücre yanıtı kadar B hücre yanıtı da temel bir rol oynar. Özellikle, T hücrelerinin immün regülasyonunda etkili olan regülatör B hücre alt grupları, enfeksiyonun seyrini belirlemede önemlidir. B hücrelerinden salgılanan ve anti-HBs olarak bilinen HBsAg'ye özgü antikorlar ise, yeniden enfeksiyon riskini azaltmada koruyucu bir bağışıklık sağlar (36).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, spesifik CD8+ T hücrelerinin işlevsel olarak zayıf ve IFN-γ sentezinde yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Enfekte kişilerin karaciğerlerinde patogeneze katkıda bulunan ancak enfeksiyon klirensine etkisi olmayan virüse özgü CD8+ T hücreleri mevcuttur (37). Dolaşımdaki HBV DNA sayısı ile periferik ve intrahepatik HBV'ye özgü T hücrelerinin sayısı ve fonksiyonları ters orantılıdır. Kronik HBV'de interlökin-10 üreten immunsüpresif B hücre sayısı artmış buna bağlı olarak IL-10 azalmıştır (38).

2.1.6. Klinik Bulgular

Klinik olarak HBV enfeksiyonu akut evrede hafif asemptomatik klinikten semptomatik kliniğe nadiren de fulminan hepatit denilen ağır hepatit tablosuna sebep olacak kadar çeşitlidir. Kronik evrede ise inaktif taşıyıcılıktan siroza ve devamında malignite gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. HBV enfeksiyonu için kullanılan bazı tanımlar şunlardır:

Reverse serokonversiyon: Anti-HBc (+) ancak HBsAg (-) hastaların HBsAg (+)'e dönüşmesi

Geçirilmiş Hepatit B: Anti-HBc (+) ancak HBsAg (-)'nin negatif olması durumu

Okült hepatit B: Plazmada HBsAg (-) olmasına karşın HBV DNA' nın (+) saptanması

Akut alevlenme: ALT'nin sınır değerin 10 katına ya da hastanın son bakılan ALT değerinden 2 kat yüksek olması.

Hepatit B reaktivasyonu: İnaktif taşıyıcı ya da geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonlarından sonra nekroinflamasyonun tekrarlamasıdır.

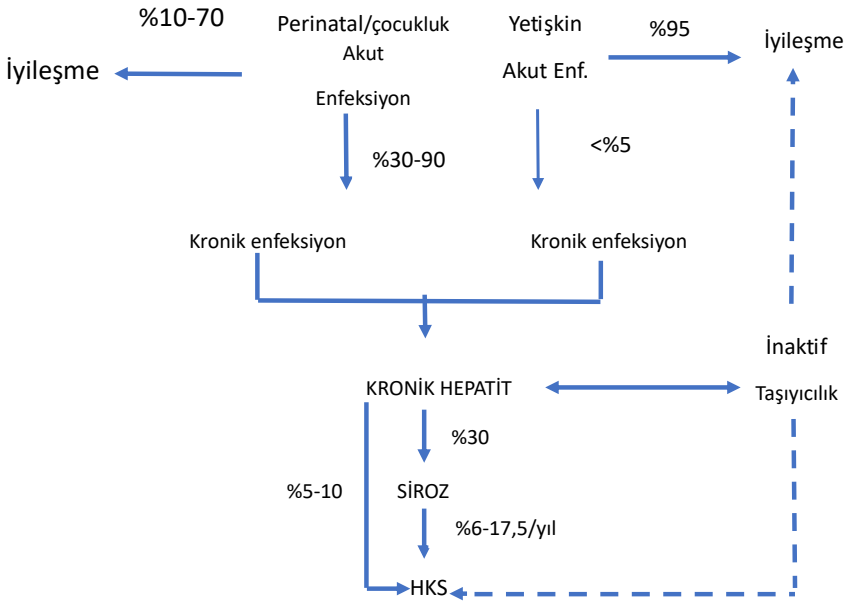
Viral alevlenme: HBV DNA sayısının 1 $\log_{10}$ 'dan daha çok yükselmesidir.

HBeAg klirensi: HBeAg (+) Kronik HBV enfeksiyonlarında ilerleyen dönemde HBeAg (-) olmasıdır.

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg (+) Kronik HBV enfeksiyonlarında HBeAg (-) olup, anti-HBeAg (+) olmasıdır

2.1.6.1. Akut Hepatit B enfeksiyonu

Akut Hepatit B enfeksiyonu; kuluçka dönemi adı verilen, HBV temasından sonraki 6 haftadan 6 aya kadar değişebilen süreç boyunca görülen tablodur. Çoğunlukla hepatosit nekrozu ve akut iltihaplanma ile karakterizedir. Genelde kendini sınırlayan bir dönemdir ancak %0,5 ile %1 arasında ölüm riski mevcuttur (39). Akut HBV enfeksiyonunun semptomları arasında sarılık, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, koyu renkli idrar ve açık renkli dışkılama yer alır. Nadiren artrit, artralji gibi ekstra hepatik belirtiler ortaya çıkar (2).



Şekil 2. Hepatit B Doğal Seyri

2.1.6.2. Kronik Hepatit B enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonlarında düşük bir oranda da olsa HBV'nin karaciğerden elimine edilememesi mümkün olup buna bağlı olarak kronik enfeksiyon halini alabilir. Kronik enfeksiyona dönüşmede enfekte olunan yaş ve bireyin bağışıklık durumu oldukça önemlidir. Kronikleşme riski yetişkinlerde %5-10, 6 yaşından küçük çocuklarda %30, perinatal dönemde enfekte olanlarda %80-90 civarındadır. Son dönem böbrek yetmezliği, kemoterapi, organ transplanstasyonu ya da diğer immunsupresif süreçlerde yüksek kronikleşme riski mevcuttur. Bulgular normal hasta profilinden kronik karaciğer hastalığına kadar giden geniş spektrumdadır. Sirozu olan vakalarda dekompansasyon ve buna bağlı assit, ödem, ikter, splenomegali, ensefalopati görülebilir. Laboratuvar parametreleri çoğunlukla normal değerlerde saptanırken, ALT ve AST düzeyinde minimal ya da orta miktarda artış görülebilir. Akut alevlenmede ALT üst limitinin 50 katına, AFP ise 1000 ng/ml'ye kadar çıkabilir (40). Hepatik rejenerasyonun başladığı ve karaciğer nekrozunun azaldığı dönemlerde AFP genellikle en yüksek düzeyde ölçülür. Bu yüzden akut hepatitte yüksek AFP ile karşılaşıldığında, iyileşme aşamasına geçildiği ve karaciğerin yenilenme sürecinde olabileceği göz ardı edilmemelidir (41). Karaciğer sirozunda; portal hipertansiyonla birlikte parankim hasarına sekonder trombositopeni, lökopeni, uzamış protrombin zamanı, artmış bilirubin ve azalmış albümin düzeyine rastlanmaktadır (42).

Akut HBV enfeksiyonu ardından replikasyonunun devam etmesi nedeniyle böbrek ve cilt gibi dokularda immün komplekslerin çökmesine bağlı miks kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, nefropati gibi ekstrahepatik patolojiler ortaya çıkabilir. Bu bulgular hastaların yaklaşık %20'sinde ve akut hepatitin prodromal döneminde görülmektedir. Akut hepatitten sonra ekstrahepatik bulguların çoğunlukla ortadan kalkması beklenir, devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği ihtimali akla gelmelidir (43). Kronik HBV hastalığı doğal seyri HBV DNA sayısı, HBeAg pozitifliği, ALT seviyesi ve karaciğerde nekroinflamasyon durumu olup olmamasına göre beş evreye ayrılır. Evreler birbirini takip etmeyebilir ya da bazı hastalarda izlem yetersiz kalabilir. Bu nedenle sınıflama tek seferde yapılmış testlere göre değil kişiye özgü, düzenli izlemler sonucu yapılmalıdır (44).

Faz 1 (immün toleran faz): Kronik hepatit B enfeksiyonunun HBeAg (+) olduğu ilk dönemidir. HBV DNA sayısı ve HBeAg pozitiflik oranı çok yüksek, aminotransferaz değerleri düşük ya da normaldir. Nekroinflamasyon çok hafif ya da yoktur. Perinatal ya da infantil dönem enfeksiyonuyla ilişkilendirilmektedir. Bu fazdaki kişilerin kendiliğinden HBeAg kaybı ihtimali çok düşük olup HBV DNA sayılarının fazla olması nedeniyle de bulaştırıcılıkları oldukça yüksektir (45). 3-6 aylık periyotlarda takip edilmeli, ALT seviyesinin artması durumunda takip aralığı kısaltılmalı, takip sayısı artırılmalıdır. Takip esnasında HBV DNA sayısı 20.000 IU/ml seviyesinin ya da ALT seviyesi sınır değerin 2 kat ve daha fazlasına çıkması halinde farmakolojik tedavi başlanmalıdır. ALT değerinde minimal bir yükseklik olması halinde bile 40 yaşından büyük kişilere karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Biyopside, orta veya ağır inflamasyon olması ya da fibroz skoru 2 ve üzeri saptanması tedavi endikasyonu oluşturmaktadır (46).

Faz 2 (immün klirens faz): Aminotransferaz seviyeleri ve HBV DNA oldukça yüksek, HBeAg pozitif ve yüksektir. Daha çok yetişkinlik döneminde görülen fazdır. Uzun vadeli HBV enfeksiyonunun akabinde ortaya çıkar ve kendisi de yıllarca sürebilir. HBeAg serokonversiyon oranı %8-15 oranında olması nedeniyle fazın sonlanma şekli değişiklik gösterir. Bir kısım hastada HBeAg serokonversiyonuyla birlikte HBV DNA supresyonu meydana gelerek "HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu" dönemine geçilir. Burada HBeAg negatifleşmesine rağmen vücutta patojen varlığı devam etmektedir (47). Bu aşamanın fazla uzun sürmesi; şiddetli alevlenme, karaciğer sirozu ve HCC açısından ciddi risk faktörüdür. Özellikle erkeklerde bu komplikasyonların daha fazla görülmesi bu fazın geç dönem sonuçlarının cinsiyete göre değişebileceğini kanıtlamaktadır (48).

Faz 3 (inaktif taşıyıcı): Bu evrede anti-HBe pozitifliği, normal aralıkta ALT düzeyi ve HBV DNA 2000 IU/ml'nin altında izlenir. Bazı hastalarda HBV DNA sayısı 2.000-20.000 IU/ml aralığında olup karaciğer dokusunda düşük derecede fibrozis ve minimal nekroinflamasyon görülür. Plazma HBsAg değeri yaklaşık 1000 IU/ml civarındadır. Bu fazda komplikasyon gelişmesi nadir rastlanılan bir durumdur. %1-3 hastada HBsAg'nin kendiliğinden negatifleştiği görülmüştür (47). Eğer hastayı inaktif taşıyıcı kategorisine dahil ettiysek ilk yıl 3 ay aralıkla, takipler sonucu fazının

doğrulanmasıyla 6-12 ay ara ile değerlendirmeye alabiliriz. Bu sürecin herhangi bir aşamasında HBV DNA> 2000 IU/ml, ALT seviyesinin sınır değerin 2 katı olması halinde tedavi başlanmalıdır (46).

Faz 4 (reaktivasyon): İmmünsupresif ya da bağışıklık sistemindeki fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebilir. HBeAg negatifliği, yüksek oranda da anti-HBe pozitifliği ile birlikte görülür. Takiplerde dönem dönem ya da devamlı olarak yüksek HBV DNA ve ALT seviyesi görülür. HBeAg negatif bu hastalarda HBV DNA sayıları HBeAg pozitif bireylere kıyasla genellikle daha düşüktür. Karaciğer dokusunda nekroinflamasyon ve fibrozis mevcuttur. Hastaların çoğunda HBeAg ekspresyonunu durduran bazal kor veya pre-kor mutasyona sahip HBV varyantları mevcuttur. Bu fazda spontan remisyon ihtimali düşüktür.

Faz 5 (okült HBV enfeksiyonu): Anti-HBc'nin pozitif, HBsAg'nin negatif saptandığı evredir. Nadiren kullanılan test duyarlılığının düşük olması nedeniyle hatalı HBsAg negatifliği olabilmektedir bu yüzden ilk saptamada kontrol testi uygulanmalıdır. Hastaların ALT seviyeleri normal aralıkta, HBV seviyeleri ise tespit edilemeyecek kadar düşük seviyededir ancak karaciğerde cccDNA saptanmaya devam eder. Siroz öncesi HBsAg negatifleşmesi HCC ve karaciğer sirozu riskinde azalma ile ilişkilendirilirken; siroz sonrası dönemde negatife dönüş özellikle HCC oluşumu riski ile ilişkilendirilir. Dolayısıyla HCC riski nedeniyle sirozlu hastalarda, HBsAg seroklirensi sonrası yakın takip gerekir (49).

2.1.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

Hepatit B enfeksiyonunda gerek tanı gerek klinik faz ayrımı için serolojik, moleküler, biyokimyasal ve histopatolojik tetkikler birlikte veya ayrı ayrı kullanılmaktadır.

2.1.7.1. Serolojik tanı

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe anti-HBc IgG, anti-HBc IgM tanıda kullanılan serolojik testler iken, HBcAg ise sadece karaciğer hücresinde bulunduğundan saptanamaz. Hepatit B virüsü bulaşından 1 ile 10 hafta civarı plazmada Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifleşebilir. HBsAg'nin saptanamaması HBV enfeksiyonunun tedavi edilmiş olduğu veya spontan kaybolduğu anlamına gelebilir

(50). Enfeksiyonun akut döneminde anti-HBc IgG ve IgM oluşumu, semptomların ve aminotransferazların artışından, HBsAg saptanmasından 1-2 hafta sonra görülür. Altıncı aydan sonra anti-HBc IgM'in negatifleşmesi, anti-HBc IgG pozitifleşmesi beklenir ki hem akut Hepatit B hem de kronik Hepatit B'de pozitiflik devam eder (51).

İyileşmiş HBV enfeksiyonu, tespit edilemeyecek düzeyde HBsAg' ye sahip kronik Hepatit B veya anti-HBs' si ölçülemeyen vakalarda, uzamış pencere dönemine sekonder anti-HBc Ig M ve IgG'nin yer değiştirmesi, yalancı pozitiflik, transfüzyon ya da vertikal antikor geçişi durumunda anti-HBc IgG izole pozitiftir (51,52). Bu doğrultuda HBV enfeksiyonunun evrelerine göre serolojik ve biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. HBV Enfeksiyonunda Serolojik Tanı (53)

Klinik	ALT	HBVDNA	HBsAg	HBeAg	Anti-Hbs	Anti-Hbe	Anti-HBc IgM	Anti-HBcIgG
Akut Hepatit B	+++++	+++	+	+	-	-	+	-
AHB (Pencere Dönemi)	+++++	++	-	-	-	-	+	-
İyileşmiş Hepatit B	N	-	-	-	+	+	-	+
KHB (İmmun Tolerans)	N	++++	+	+	-	-	-	+
KHB	+	≥2000IU/ml	+	+/-	-	+/-	-	+
KHB(Alevlenme)	++	+	+	+/-	-	+/-	+/-	+
İnaktif HBV Taşıyıcılığı	N	<2000/ml	+	-	-	+	-	+
Gizli HBV Enfeksiyonu	N	+	-	-	+/-	-	-	+/-
HBV Aşısı	N	-	-	-	+	-	-	-

2.1.7.2. Moleküler tanı

Moleküler tanı aşamasında HBV DNA ve genotip tespiti gibi testler kullanılmaktadır. HBV DNA düzeyini saptamada en sık gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonun (real-time PCR) yöntemi kullanılır. HBV DNA replikasyonu en iyi yansıtan parametredir. Bulaşın ardından enfeksiyonun erken bulgularından biri olan HBV DNA, plazmada HBsAg' den üç hafta önce saptanabilir ve saptanan bu düzeye göre evre hakkında ön görüş belirtilebilir (53). HBV enfeksiyonun tanısında sadece

serolojik test yapılması zaman zaman yeterli olmayacağından okült (gizli) HBV enfeksiyonlarında replikasyonun kanıtlanması için HBV DNA tetkiki gerekebilir(15). Düzenli takiplerde HBV DNA ölçümünün; tedaviye yanıtın veya direncin değerlendirilmesi, antiviral endikasyon tayini, karaciğer sirozu veya HCC riskinin belirlenmesi gibi birçok endikasyonu vardır (47).

2.1.7.3. Biyokimyasal tanı

ALT, AST, ALP, GGT, albümin, globin, bilirubin, hemogram, INR değerleri HBV enfeksiyonunda karaciğer dokusundaki harabiyeti, enfeksiyonun ciddiyeti, tedavinin etkisini ve HCC sürveyansını saptamada kullanılan tetkikleridir (20). Plazma ALT değerlerindeki artma nekroinflamasyonla ilişkilendirilirken son çalışmalarda fibrozis seviyesi ≥ 2 olan hastalarda %12-43 oranında normal düzeyde ALT saptanmıştır (54). ALT üst sınır değeri (ULN) Avrupa merkezli çalışmalarda 40 U/L, Amerika merkezli çalışmalarda ise kadınlarda 25U/L, erkelerde 35U/L olarak belirlenmiştir. Ülkemizde ALT üst sınır değerini belirleyebilecek yeterli çalışma bulunmadığından, tetkik yapılan merkeze göre belirlenmesi önerilmektedir (55). Normal şartlarda AST' nin ALT' ye oranı birden küçüktür ancak siroza ilerleme durumunda bu oran tersine döner. Trombosit sayısında düşme, plazma albümininde progresif azalma ve/veya globulin seviyesinde yükselme, PT'de artış hastalığın siroza ilerlediğini destekleyen parametrelerdir (20). Karaciğer inflamasyonunda ALP ve GGT birlikte yükselirken, tek başına GGT yüksekliği safra yolları, beyin, böbrek disfonksiyonu; tek başına ALP yüksekliği ise kemik metabolizması ile ilgili önemli göstergeler olabilir. Klinikle birlikte değerlendirmek bu aşamada fayda sağlamaktadır.

2.1.7.4. Histopatolojik tanı

Karaciğer histopatolojik tetkiki özellikle tedavi kararında, dokudaki fibrozis, nekroinflamasyonun değerlendirilmesinde ve etyolojinin belirlenmesinde büyük önem arz eder (49). Kronik viral hepatitlerin neden olduğu hepatosellüler değişiklikler, karaciğerin histopatolojik tetkikiyle en iyi şekilde saptanır. Kronik viral hepatitlerde yaygın olarak görülen histopatolojik farklılaşmalar; portal inflamasyon, fibrozis, lobüler hepatit, interface hepatit, konfluent nekrozdur. Ancak temel histopatolojik değişiklik hücrelerin sitoplazmasında görülen buzlu cam görünümüdür. HBsAg'nin hücredeki endoplazmik retikulum içinde artarak sisternaları dilate etmesi ile meydana

gelen bu görüntü özel boyama yöntemi ve ışık mikroskobu kullanılarak saptanabilir (56). Karaciğer inflamasyonu ve fibrozisinin değerlendirilmesi için kullanılan skorlama sistemleri arasında METAVIR, Scheuer, Histolojik Aktivite İndeksi (HAI)/Knodell skoru, Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (MHAI)/Modifiye Knodell (İshak) skoru bulunmaktadır. Ülkemizde sıklıkla kullanılan İshak Skorlama Sistemi ile nekroinflamatuar skorlama ve fibrozis evrelemesi yapılmaktadır. Derecelendirme Tablo 2'de gösterilirken evreleme skorlaması ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Ishak Skorlama Sistemine Göre HAİ Derecelendirilmesi (57)

A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecernal nekroz)	**Skor**
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal tıraktın veya saptanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3
Zon 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zon 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 100x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 100x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 100x objektif büyütmesinde 10'dan çok oda	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (portal alanların tümü veya bazıları)	1
Orta (portal alanların tümü veya bazıları)	2
Orta/şiddetli (portal alanların tümü)	3
Şiddetli (tüm portal alanlar)	4

Tablo 3. İshak Skorlama Sistemine Göre Fibrozis Evrelemesi (57)

Değişiklik	**Skor**
Fibroz yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa firöz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [P-P yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

2.1.7.5. Karaciğerin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisini ölçen non-invaziv yöntemler; serolojik ve radyolojik olarak ayrılabilir. Özellikle tedaviye yanıtsızlığın belirlenmesinde fibrozisin varlığının ve şiddetinin saptanmasında daha çok tercih edilmektedir. Bu testler karaciğerin değerlendirilmesinde biyopsi kadar yeterli bilgi vermeyip, tamamlayıcı test olarak tercih edilebilir.

Serolojik Yöntemler

Serolojik testler direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılırlar. Direkt (fibrojenik) parametreler ekstraselüler matriks döngüsünü yansıtır. Plazma hyalüronat, laminin gibi glikoproteinler; prokollajen, kollajenler, kollajenazlar, metalloproteazlar ve metalloproteaz-1 gibi kollajenaz inhibitörleri bu gruptadır. İndirekt olanlar ise karaciğer işlev bozukluğunu gösteren biyobelirteçler olup, platelet sayısı, koagülasyon parametreleri ve aminotransferaz (AST ve ALT) seviyeleri bu gruptadır. Her ne kadar kolay uygulanabilirlik, arada kalınan durumlar için tekrarlanabilirlik, maliyet açısından avantajlı olsalar da karaciğere özgü olmamaları, komorbid durumlardan etkilenmeleri nedeniyle dezavantajlılardır. Bahsi geçen parametreler tek başına anlamlı olmayıp kombinasyonlardan oluşan skorlama sistemleri oluşturulmuştur (58).

Yaş platelet indeksi: Kronik hepatit C hastalarında histolojik öngörü oluşması planlanarak oluşturulmuş indekstir. Kişinin yaş ve trombosit sayısına göre puanlama yapılarak toplanır. AP skorunun ve daha fazla olması fibrozis göstergesidir (59).

AST/Platelet Ratio Indeks (APRI): AST ve platelet sayısı kullanılarak yapılan bir hesaplama sistemi olup başlangıçta kronik hepatit C hastalarında

sonrasında hepatit B hastalarında da fibrozis değerini hesaplamak için kullanılmıştır. Skorun ≤ 0,5 olması fibrozisin yokluğunu, >1,5 olması belirgin fibrozisi (F3-4) ve ≥ 2 olması (F5-6) ileri fibrozis olduğu konusunda fikir verir. APRI skoru aşağıdaki formül ile hesaplanır (60).

APRI= [(AST/AST' nin normal üst sınırı) / Trombosit sayısı (10^9 / L) x100]

AST/ALT Ratio (AAR): Kronik hepatit B ya da C hastalarında kullanılan bu testin değeri 1'den küçük beklenmekte olup sınır değerlere yakınlık çoğunlukla akut hepatit veya steatohepatiti ifade ederken, skor >1 olması ileri seviye fibrozis (F5-6) varlığını, skorun 2'den büyük bir değer saptanması ise alkolik hepatit olabileceğini öngören bir yöntemdir (61).

Fibrozis 4 skoru (FİB-4): Yaş, ALT, AST ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanılan skordur. Başlarda HIV/HCV koenfeksiyonuna sahip bireylerde anlamlı fibrozisi öngörmesi planlanmış olup sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından KHB hastalarında fibrozisi saptamak için önerilen noninvaziv testlerden biri olmuştur. FIB-4 skoru <1,45 hesaplandığında karaciğerde fibrozisin olmadığını ve >3,25 hesaplandığında ise belirgin fibrozisin olduğu yorumu yapılabilmektedir (62).

FIB-4 = (Yaş × AST) / [Trombosit sayısı × √ALT]

Gama glutamil transpeptidaz/Platelet Ratio (GPR): KHB'li hastalarda PROLIFICA (Afrika'da Karaciğer Fibrozu ve Kanserinin Önlenmesi) tarafından geliştirilen karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde kullanılan bir indekstir (63).

GPR = [(GGT / GGT normal üst sınır) / Trombosit (10^3/L)] × 100

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG): Karaciğer sirozunda diğer yöntemlerden üstün olduğu düşünülen ultrasonografi; fibrozis, portal hipertansiyon, karaciğerin yapısı ve malignitesi gibi değerlendirmelerde kullanılmaktadır. Fibrozis değerlendirmesi için portal ven ile sol ve sağ hepatik ven çapı, portal ven akım hızı, safra kesesi çeperi, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve gibi parametreler incelenir (64).

Magnetik Rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT): Fibrozis düzeyi yüksek olduğunda ve portal hipertansiyon varlığında özgüllük ve duyarlılığa sahiptirler. Ancak fibrozis orta ya da hafif düzeydeyse yeterince duyarlı değillerdir (65).

Elastografik Yöntemler: Bu görüntüleme yöntemleri doku sertliğini direkt ölçmek yerine makaslama(kayma) dalgalarının dokuda yayılma hızını ölçerek değerlendirme sağlayan yöntemlerdir. Dokular sert daha hızlı, yumuşak ise daha yavaş ilerleyen bu dalgalar fibrozis değerlendirmesinde özellikle önem arz eder. Elastografik tetkikler karaciğer biyopsisi gibi invaziv işlerin yerine kullanılabilen riski daha az, konforu daha çok olan ancak tanıda biyopsi kadar etkinliği henüz gösterilememiş yöntemlerdir (66).

- **Magnetik Rezonans Elastografi (MRE):** MRI ile kombine edilmiş elastografi yöntemi olup dışarıdan oluşturulan mekanik titreşimlerin kayma dalgasının yayılımına etkisine göre karaciğer dokusunun sertliği ile ilgili veri oluşturulur (67).
- **Transient Elastografi (FibroScan):** Mekanik titreşimler kullanılarak karaciğerin elastikiyeti ve fibrozisi hakkında bilgi verir (65).
- **Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI):** Ultrason cihazı ile kombine edilmiş, dokuda akustik dalgaların küçük "itme" etkilerine bağlı oluşan kayma dalgalarının hızını ölçer (68).

2.1.8. Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisi

Günümüzde KHB enfeksiyonunu tamamen eradike edebilen bir standart tedavi seçeneği bulunmamaktadır. KHB enfeksiyonunda tedavinin temel amacı hastalığın ilerlemesi ve HCC gibi komplikasyonların gelişimini önlemektir. Bu komplikasyonların gelişme ihtimali enfeksiyonun doğal seyrine, tedavi zamanlamasına, hastalığın evresine ve hastanın yaşına bağlıdır. Akut hepatit B enfeksiyonunda tedavi hedefi ise akut veya subakut karaciğer yetmezliği riskini önlemek ve semptomları hafifletmektir.

Tedaviye başlama kriterleri;

Hepatit B virüsü DNA düzeyi 2.000 IU/ml' nin üzerinde, ALT seviyesi normal üst sınırın (ULN) üzerinde bulunan, orta veya yüksek derecede fibrozis ve nekroinflamasyonu saptanan HBeAg pozitif veya negatif kronik Hepatit B hastaları,

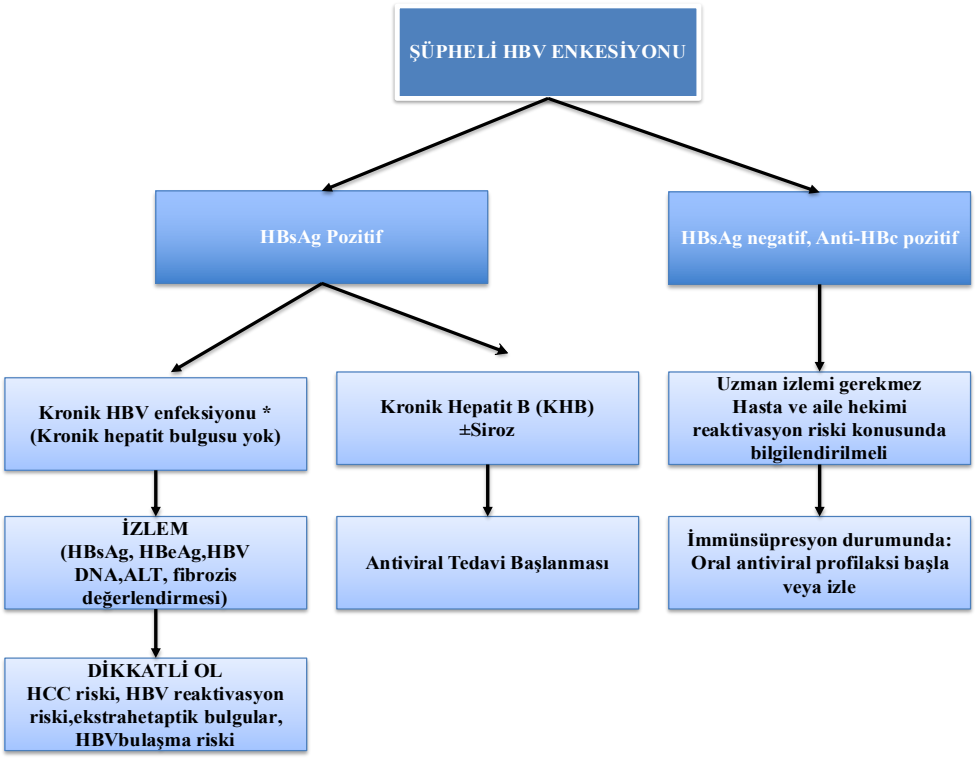
Dekompanse ve kompanse siroz hastaları (ALT ve HBV DNA düzeyi gözetmeksizin),

ALT düzeyi normal üst sınırın (ULN) 2 katı ve ve HBV DNA düzeyi 20.000 IU / ml olan hastalarda fibrozisin derecesine bakılmaksızın,

HBeAg pozitif olup 30 yılın üzerinde kronik HBV enfeksiyonuna sahip kişilerin DNA seviyesi yüksek ise ALT düzeyi ve karaciğer histopatolojisine bakılmaksızın,

HBeAg-pozitif veya HBeAg-negatif olup ailesinde karaciğer sirozu veya HCC olan hastalarda biyokimyasal ya da histopatolojik parametreler desteklemese bile tedaviye başlanmalıdır (47).

Kronik Hepatit B takibi Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kronik HBV Enfeksiyonu Takibi (20)

Kronik HBV enfeksiyonu için geliştirilmiş tedavi seçeneği nekleosit/nükleotid analogları ve pegile interferon olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.8.1. Pegile interferon (Peg-IFN)

HBV hastalığına için geliştirilen ilk tedavilerden yöntemlerindendir ve bulaş aşamasından virüsün hepatositlerden sekresyonuna kadar çeşitli aşamalarda etkilidir. Haftada bir kez 180 mikrogram cilt altına uygulanan bu tedaviye direnç gelişmemesi, tedaviyi üstün kılan bir yöntem yaparken; hastalarda fazla miktarda kriter aranması, ilacın yan etki spektrumunun geniş ve ciddi olması nedeniyle yerini oral antiviral tedaviye bırakmıştır (20).

2.1.8.2. Nükleoz(t)id analogları (NA)

Kronik HBV enfeksiyonunda kullanılan nükleotid analoğu ilaçlar; tedavi direncinde düşük bariyerli şeklinde nitelendirilen adefovir dipivoksil (ADV), lamuvidin (LAM), telbivudin (TEL) ve yüksek bariyerli olarak nitelendirilen entekavir, tenofovir alafenamid (TAF) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) şeklinde gruplandırılmaktadır. Nükleozid analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir) yapılarında fosfat grubu içermezken, nükleotid analogları (TAF, TDF) fosfat grubu içerir. Nükleotid analogları, HBV ile enfekte olup karaciğer transplantı da dahil olmak üzere tedaviye başlama kriterlerini karşılayan tüm hastalarda güvenle kullanılabilmekle birlikte özellikle tedavi direncine yüksek bariyerli ilaç kullanımda HBV DNA saptanamayacak kadar düşebilmektedir (47).

Lamivudin (LAM): Lamivudin' in uzun süreli kullanımında ilaç direncinin gelişimi, ilaç tercihinde en önemli kısıtlayıcı faktör olmuştur. Virolojik ve biyokimyasal yeniden alevlenmelere, dolayısıyla hepatik dekompansasyona yol açabildiğinden tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmesi önerilmemektedir (69).

Adefovir Dipivoksil: Nükleotid analoğu sınıfına ait bir ön ilaçtır ve lamivudin direnci gelişmesi durumunda tedaviye eklenir. Lamivudin'e göre daha güvenli ve potenttir ancak üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yan etkiler oluşturması nedeniyle günümüzde yerini tenofovir tedavisine bırakmıştır (70).

Telbivudin: Lamivudin ve adefovire göre daha etkili bir ajandır ancak direnç riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Gebelik kategorisi B olup, böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kreatinin klirensi 50 mL/dk'den az ise doz hesabı yapılmalıdır (71).

Entekavir: Tedavi başlanmamış kişilerde normal tedavi dozu 0,5 mg/gün, dirençli kişilerde ise 1 mg/gün olarak doz önerisi mevcuttur. Aç karına alınması gereken ve renal doz ayarı gerektiren yüksek bariyerli nükleosit analogları grubunda yer alan bir ilaçtır. Lamivudin direnci olan kronik HBV hastaları dışında, ilk tedavi seçeneklerindendir (72).

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF): Adefovire benzeyen yapıdaki, ön ilaç kategorisindeki nükleotid analoğudur. Başlangıçta HIV tedavisi için kullanılmaya başlanmış, sonrasında KHB için FDA onayı almıştır. Uzun süre kullanımda osteoporoz ve böbrekte tübülopati gelişerek hipofosfatemi görülebilmektedir ayrıca eliminasyonu böbrek tarafından olduğu için TDF kullanımında renal fonksiyon göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılması önerilmektedir (71).

Tenofovir Alafenamid (TAF): Karaciğer hücrelerine metabolize edilmeden taşındığı için sistemik birikimi nadir görülen ve çok düşük dozda bile TDF' nin etkisini tek başına sağlayabilen nükleotid analoğudur. Bu da düşük doz kemoterapötik vererek böbrek ve kemik toksisitesi riskinin azaldığı bir tedavi sürecine olanak sağlar. Bu yüzden; ileri yaş, azalmış kemik mineral dansitesi, böbrek fonksiyon bozukluğu olan (son dönem böbrek yetmezliği hastaları dahil) hastalarda TDF yerine TAF' ın tercih edilmesi önerilir (20).

2.1.9. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma

2.1.9.1. Aşılama

HBV enfeksiyonundan korunmada en etkili yöntem aşılamadır. Yenidoğanlar, risk grupları ve serolojik test sonuçları doğrultusunda talep eden herkes aşılanabilmektedir. Standart aşı şeması 0., 1. ve 6. ayda bir doz aşı uygulaması iken, hızlandırılmış yanıt (seyahat öncesi, riskli temastan sonra) sağlamak yapılan aşılaması şeması 0., 1., 2 ve 12. aylarda bir doz aşı uygulaması şeklindedir. Aşı dozu çocuklarda

10 µg, yetişkinlerde 20 µg iken immünsupresif birey veya hemodiyaliz hastalarında 40 µg'dır. Koruyucu olarak kabul edilen antikor titresi ise 10 IU/ml ve üzeridir (43). Aşılama gerekliliğine ilişkin öneriler ve test sonuçlarına dayalı değerlendirme Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. HBV Serolojisine Göre Aşılama Gerekliliği (20)

HBsAg	**Anti-HBs**	**Anti-HBc**	**Yorum**	**Aşılama**
Negatif	Negatif	Negatif	Hiç temas olmamış	Evet Tam aşı serisi
Negatif	Pozitif (≥10 mIU/mL)	Negatif	Aşılama ile gelişmiş	Hayır
Negatif	Pozitif (≥10 mIU/mL)	Pozitif	Geçirilmiş enfeksiyon (Doğal bağışıklık)	Hayır
Negatif	Negatif veya <10 mIU/mL	Pozitif	Geçirilmiş enfeksiyon	1 doz aşı (1 ay sonra antikor titresi kontrolü, gerekirse rutin aşılama)
Pozitif	Her düzey	Pozitif	HBV enfeksiyonu	Hayır
Negatif	<10 mIU/mL	Negatif	Aşı yapılmış ama yanıt gelişmemiş	Rapel sonrası yanıt değerlendirilmesi

2.1.9.2. Temas sonrası profilaksi

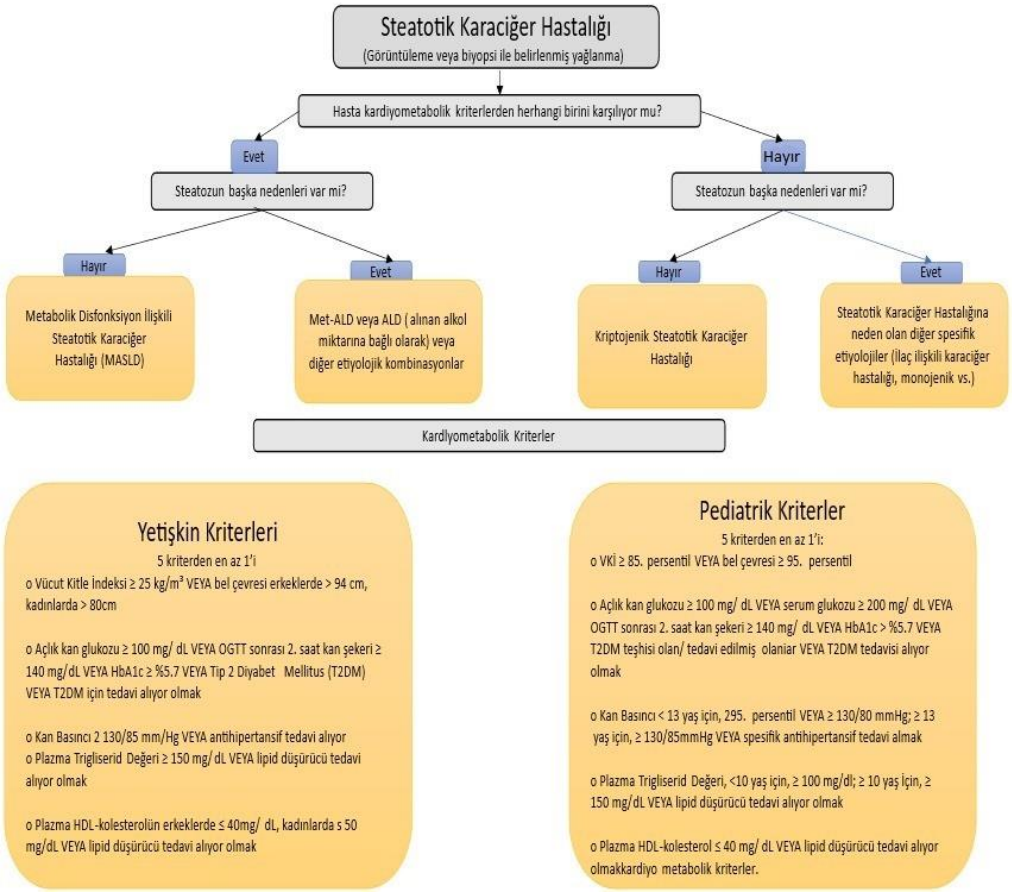
HBV enfekte kişiden seronegatif bireye mukoza veya deri yoluyla bulaş durumunda ilk 48 saatte 0,06 ml/kg dozunda Hepatit B immunglobulini (HBIG) intramusküler olarak uygulanıp devamında başka koldan aşıya başlanmalıdır. HBsAg pozitifliği olan annelerin bebeklerine en geç doğumdan sonraki 6-12 saat içinde 0,5 ml HBIG ve 10 µg aşı yapılmalıdır. Korunmasız cinsel temas sonrası 14 gün içinde aşı ve HBIG yapılmalıdır (73).

2.2. KARDİYOMETABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ VE METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD)

2.2.1. MASLD Tanımı ve Tanı Kriterleri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı; erkelerde 30 gram/gün, kadınlarda (karaciğer alkol dehidrogenaz aktiviteleri düşük) 20 gram/gün' den daha az alkol kullanımı koşuluyla, radyolojik ya da histopatolojik olarak karaciğer steatozunun kanıtlanması ve ilaç kullanımı, endokrin hastalıklar, hepatosteatoz yapabilen diğer karaciğer hastalıkları gibi ikincil nedenlerin dışlanması esasına dayanmaktadır. 'Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı' temelde metabolik disfonksiyonun hepatik yansıması olarak görülen geniş bir karaciğer hastalık spektrumunu tanımlar. Bu nedenle NAFLD ile metabolik disfonksiyon arasındaki epidemiyolojik ve patofizyolojik bağlantı için tanı kriterleri ve isimlendirme güncellenerek 2020 senesinde daha kapsamlı terim olarak kabul edilen 'metabolik işlev bozukluğuyla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı' (MAFLD) tanımlaması önerilmiştir. MAFLD hepatik steatozun (görüntüleme veya histopatolojik kanıta dayalı) tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve aşırı kilo/obezite varlığıyla karakterize şeklini tanımlar. Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük ve diyabeti olmayan bireylerde MAFLD tanısı ise yine hepatik steatozu kanıtlanması temelinde artmış bel çevresi, prediyabet, dislipidemi, hipertansiyon, homeostaz modeli değerlendirme (HOMA) skoru ve artmış yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) değerlerinden iki veya daha fazlasının varlığıyla karakterizedir. Bu tanım alkol kullanım miktarına bakılmaksızın karaciğer yağlanmasını ifade etmekle birlikte, karaciğerin viral hastalıklarını vb kapsamaması nedeniyle, MAFLD tanımı kısmen kabul görmüş gibi olsa da etyolojileri net ayıramaması ve "yağlı" kelimesinin damgalayıcı bir unsur olarak görülmesi nedeniyle 2023 Delphi Bildirisi'nde, ayrımın daha net yapılabilmesi amacıyla karaciğer yağlanması "Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD)" başlığı altında yeniden tanımlanmıştır. Bu üst kavram, karaciğerde steatoz varlığı ile seyreden tüm hastalıkları kapsar. SLD alt gruplarından biri olan MASLD (Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı), hepatik steatoza ek olarak en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (örneğin tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi) bulunmasıyla tanımlanır. Eğer metabolik disfonksiyona ek olarak zararlı düzeyde alkol kullanımı mevcutsa bu

tablo MetALD (Metabolik ve Alkol İlişkili Karaciğer Hastalığı) olarak adlandırılır. Bu sınıflama ile karaciğer yağlanmasının altta yatan nedenleri daha net şekilde ayrıştırılarak, tanı ve tedavi yaklaşımları daha bütüncül hale getirilmiştir. Özellikle eşlik eden viral hepatit, alkol kullanımı veya diğer etiyolojilerin varlığı, yeni tanı sisteminde dışlama kriteri olmaktan çıkarılmıştır. Bu bağlamda, çalışmamızda olduğu gibi kronik hepatit B enfeksiyonu ile birlikte metabolik risk faktörleri taşıyan bireyler, MASLD tanı grubunda değerlendirilebilmektedir. NAFLD ve MASLD ile ilgili yapılan çalışmalarda MASLD' lı hastaların sadece hepatik fonksiyon bozukluğu ve ileri fibrozisten ziyade kardiyovasküler hastalık ve ekstrahepatik maligniteler gibi karaciğer dışı hastalıklar açısından da daha yüksek riske sahip olduğunu açıkça gösterilmiştir. NAFLD ve MASLD' yi karşılaştıran bazı çalışmalar, karaciğer dışı komplikasyonlar ve prognozu belirlemede iki tanımlama arasında fark olduğunu saptamıştır (74). Metabolik disfonksiyonun eşlik ettiği tüm olgular MASLD şemsiyesi altında sınıflandırılmış ve Şekil 4 'de gösterilmiştir (7).



Şekil 4. Steatotik Karaciğer Hastalarında Tanısal Yaklaşım ve Kardiyometabolik Kriterler

2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının yaygınlık ve görülme sıklığı, ileri evre fibrozis gelişene kadar bulgu göstermemesi ve karaciğer biyopsisinden başka hassas tanı yöntemi bulunmaması nedeniyle net değildir (75). Diyabetin ve obezite prevalansının artması nedeniyle dünya çapında hepatik steatoz ve komplikasyonları artmaktadır. 2024 yılında yapılmış bir meta-analizde MASLD' ın küresel prevalansının %38 olduğu, en yüksek oranın Latin Amerika (%47) ve Orta Doğu'da (%42) iken, en düşük oranın Afrika'da (%14) olduğu gözlemlenmiştir. Prevalans Avrupa'da %30, Kuzey Amerika'da %24 iken Asya'da %35 olarak saptanmıştır (76). Türkiye 'de 2007-2016 yıllarındaki hasta verilerinin irdelendiği 2021 yılında yapılmış çalışmada Türkiye'de NAFLD prevalansının %48,3 , görülme sıklığının daha çok 50 yaş üzeri kişilerde (%65,6), erkeklerde (%64), VKİ >25kg/m^2 olan kişilerde (%63,5) ve Orta ile Doğu Anadolu bölgelerinde (%57,1 ve %55,7) olduğu gözlenmiştir. NAFLD prevalansı; 2007-2010 aralığında %43,5, 2011-2013 aralığında %47,6 ve 2014-2016 aralığında %53,1 oranında saptanmış olup, bu zaman aralığında artış %22 oranında tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak gelecek on yılda metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) hastalığının oranının %56 artacağı öngörülmektedir (77). Araştırmalar, gelecek yıllarda obezite ve MASLD'e bağlı HCC prevalansında yükseliş olacağını göstermektedir. Günümüzün küresel sağlık problemi haline gelmiş olan MAFLD, ABD'de karaciğer transplantasyonu etyolojisinde şimdilik en sık ikinci neden olup, birinci sıraya yerleşmesinin kısa sürede olacağı düşünülmektedir (78).

2.2.3. Kardiyometabolik Risk Faktörleri

Kardiyometabolik risk faktörlerinin başında, MASLD gelişiminin temelini oluşturduğu düşünülen obezite gelmektedir. VKİ ve bel çevresi arttıkça MASLD prevalansının da arttığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Disglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi temel metabolik bozukluklar majör kardiyometabolik risk faktörleri olarak tanımlanmakta ve birliktelikleri durumunda MASLD prevalansını anlamlı şekilde artırmaktadır.

Bununla birlikte, ürik asit yüksekliği, sedanter yaşam tarzı, uyku bozuklukları, psikososyal stres ve diyet kalitesinin düşüklüğü gibi faktörler minör kardiyometabolik

risk faktörleri arasında değerlendirilmekte olup, doğrudan kardiyometabolik risk faktörleri içinde yer almamaktadır. Ancak MASLD gelişiminde katkı sağlayan ek unsurlar olarak göz önünde bulundurulmaları gerekmektedir (79).

Bazı çalışmalarda; benzer metabolik bozukluklara ve çevresel şartlara sahip olunmasına rağmen MASLD prevalansının ciddi oranda farklılık gösterdiği raporlanmış bunun sebebi olarak da genetik varyasyonlar gösterilmiştir. Özellikle PPP1R3B, PNPLA3, TM6SF2 ve NCAN genlerine sahip ailelerde, hepatik steatozun %27'ye varan oranlarda artış gösterdiği gözlemlenmiştir (80).

2.2.4. Patogenez

Kardiyometabolik bozukluklar, sadece sistemik komplikasyonlarla değil, karaciğerde mikroskobik düzeyde başlayan ancak zamanla klinik öneme ulaşan yapısal değişikliklerle de kendini göstermektedir. Karaciğer mitokondrisindeki fonksiyon bozukluğu nedeniyle yağ asitlerindeki oksidasyonda azalma mikroveziküler steatoza, yağ alımında artış olup sekresyonda azalma olmasına bağlı insulin/glukagon oranının artması ise makroveziküler steatoza sebep olmaktadır. Obezite, özellikle visseral yağlanma, insülin direncinin gelişiminde kritik rol oynar. İnsülin direnci geliştiğinde, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin (SYA) salınımı artar ve bu yağ asitleri portal dolaşımla karaciğere taşınarak hepatositlerde trigliserid birikimine neden olur. Tip 2 diyabetli ve obez bireylerde hepatosteatozun daha sık görülmesinin temel nedeni, adipoz dokudan salınan sitokinlerin ve artmış leptin düzeylerinin karaciğerde oksidatif stres oluşturarak steatozu başlatması ve ardından inflamasyon ile fibrozis süreçlerini tetiklemesidir. Hepatosteatozla birlikte transaminazlar da yüksek ise inflamasyondan söz edilerek steatohepatit adını alır (81). NAFLD gelişimi için başta 'two hits hipotezi' öne atılmıştır. Sözü edilen hipotezde ilk darbe; insülin direnci, hareketsiz yaşam tarzı, yağlı diyet, obezite gibi nedenlerle olup karaciğeri duyarlı hale getirir. Karaciğer yağlanmasının ilk evresi kabul edilen bu süreç başka bir neden eklenmedikçe aynı şekilde devam eder. İlk aşamada hassaslaşmış olan karaciğer oksidatif stres veya inflamasyon gibi bir faktörle karşılaşırsa ikinci darbe devreye girmiş olur ki böylelikle inflamasyon ve fibrozis başlar (82). Bu hipoteze istinaden insülin direnci olan kişilerde yağlanmanın daha yüksek oran ve şiddette görüldüğü söylenebilmektedir (81). Son yıllarda ise bu hipotezin yeterli olmadığı, karaciğer

yağlanmasının tek bir etkenle değil; bağırsak mikrobiyotası, genetik polimorfizmler, insülin direnci, oksidatif stres ve inflamatuar sitokinler gibi birçok paralel mekanizmayla eş zamanlı olarak geliştiği 'multiple parallel hits hipotezi' savunulmaktadır (83). Yüksek kan basıncı varlığında karaciğer perfüzyonu etkilenerek oksidatif stres ve inflamasyon artışına neden olur. Gelişen endotelyal disfonksiyon ise hepatik fibrogenezi ve hastalık progresyonunu hızlandırabilir (84). Aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL, artmış LDL partikülleri) hepatik yağ birikimi ve inflamasyonu artırır. Serbest yağ asitlerinin artışı ise hepatositlerde lipotoksisiteye ve oksidatif strese neden olur (85).

2.2.5. Klinik Bulgular

Hepatosteatoz erken dönemde halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla karakterize iken fibrozisin artmasıyla ileri evre kronik karaciğer hastalığına dönüşüp tenar atrofi, kaput medusa gibi spesifik bulgu verebilir. Ayrıca obeziteye sekonder hepatosteatozda cilt altı yağ dokusu da artacağından fizik muayenede hepatomegali anlaşılmayabilir (86). Laboratuvar tetkiklerinde ise en sık aminotransferazların düzeyinde (beş kata kadar) artış ile karşımıza çıkar. Ancak fibrozis varlığında bile karaciğer enzimleri normal aralıkta olabileceğinden görüntüleme yöntemleri ve lüzum halinde histopatolojinin de incelemeye dahil edilmesi önem arz eder. NAFLD' de alkolik karaciğer yağlanmasının aksine plazma ALT değerinin artarak AST/ALT oranının 1'den küçük olması beklenirken siroz gelişmesi durumunda hesaplanan değer 1'den büyük olabilir. GGT (gama glutamil transferaz) ve ALP (alkalen fosfataz) enzimlerinde 2-3 kat artış gözlenebilir. Plazma GGT değeri karaciğer disfonksiyonunda öne çıkabilir ancak kolestatik karaciğer hastalıklarında, alkole ya da ilaç kullanımına bağlı yükseliş görülebileceğinden spesifitesi yüksek değildir (87).

2.2.6. MASLD Tanısında Kullanılan Yöntemler

Hepatik steatoz tanısı için erişilebilirlik ve uygulanabilirlik açısından ilk sırada ultrasonografi gelmektedir (88). Ancak USG fibrozis ve alkole bağlı olmayan steatohepatit tanısının erken dönemini saptamada yetersiz kalması nedeniyle, kesin tanı için karaciğer biyopsisi altın standart olmaya devam etmektedir. İnvaziv yöntemlerin komplikasyonları ve her hastaya yapılamaması nedeniyle hepatik steatoz

takibinde fibrozisi erken tespit etmek amacıyla noninvaziv biyomarkerların kullanıldığı skorlama sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunların arasında NAFLD fibroz, BARD, NAFIC, FIB-4 skorları bulunmakta olup kullanılan parametreler arasında tip 2 diyabetes mellitus varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), trigliserit, transaminaz düzeyleri, AST/ALT oranı, trombosit sayısı, HOMA-IR bulunmaktadır (89,90). FIB-4 ve NFS skorlaması, BARD ve APRI'ye kıyasla daha yüksek AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) değerine sahip olup Tablo 5'te gösterilmiştir (91).

Tablo 5. NAFLD'da Fibrozis Değerlendiren Noninvaziv Yöntemler (91)

	Gerekli Parametreler	**AUROC**
APRI (AST/Platelet oran indeksi)	AST, trombosit sayısı	0,77
BARD	VKİ, AST, ALT, DM	0,76
FIB-4	Yaş, AST, ALT, PLT	0.84
NFS (NAFLD fibrozis skoru)	Yaş,VKİ,DM,AST,ALT,albümin,trombosit	0,84

2.2.6.1. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (USG): Ultrasonografi; erişimin ve uygulanabilirliğinin kolay olması, invaziv olmaması, komplikasyonlarının minimal olması nedeniyle ilk başvurulan görüntüleme yöntemidir. Fakat obez hastalarda duyarlılığının %30'un altına düşmesi ve çok düşük seviyede hepatosteatozu saptayamaması gibi dezavantajları nedeniyle altın standart yöntem değildir. Ciddi derecede fibroziste özgüllük %94 ve duyarlılık %85'e yaklaşmaktadır (88). Ultrasonografide yağlanma, karaciğer parankim ekojenitesinin sağ böbrek korteksi veya dalak parankimi ile karşılaştırılması yoluyla konur. Karaciğerin belirgin hiperekojen görünmesi, diyafram konturunun ve intrahepatik damar yapıların silikleşmesi, hepatik steatoz lehine değerlendirilir. Karaciğer yağlanmasının ses atenuasyonuna göre derecelendirilmesi: Grade 1 hepatosteatoz: Karaciğer ekosu minimal artmıştır. Yağlanma olmayan karaciğerde ekojenite böbrekten fazla dalaktan azdır. Karaciğer ekosunun dalak ile aynı olması durumu grade 1 hepatostetoz olarak değerlendirilir.

Grade 2 hepatosteatoz: Karaciğer derinini görüntülemeyi engelleyecek kadar eko artışı mevcut olup sağ diyafragma seçilebiliyor ancak damar sınırları belirgin değildir.

Grade 3 hepatosteatoz: Sonografik dalgaların diyafragmaya kadar ulaşamaması nedeniyle derin yapılar ve diyafragmanın da değerlendirilemez (92).

Sonoelastografi: Temelinde ultrasonografi tekniklerinin kullanıldığı meme, karaciğer, kas gibi dokuların sertliğini ölçen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Hastalığın şiddeti, steatoz derecesi ve hepatik fibrozisinin değerlendirilmesinde oldukça hassas olduğu düşünülmektedir. Ancak görüntüleme tekniğinin pahalı olması, erişilebilirlik ve yaygınlığının kısıtlı olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Başlıca çeşitleri strain elastografi, geçici elastografi (transient elastografi) ve shear wave elastografidir (SWE). Bunların arasında kullanım yaygınlığı en çok olan, daha çok kalitatif veriler sunan strain elastografidir. Tetkiki yaparken kuvvet gerektirdiğinden değerlendirme uygulayıcıya göre değişmektedir. Shear wave elastografi (SWE) kuvvete bağlı olmayan, uygulayıcılar arasında farklılık yaratmayan, karaciğerin Doppler USG ile incelenmesine olanak veren, karaciğer elastikiyetini kantitatif ölçen elastografi çeşididir (93).

Bilgisayarlı tomografi (BT): Hepatosteatozu saptayabilen diğer bir yöntem BT olup fibrozis ve inflamasyonu saptamada duyarlılığı düşüktür (38). Karaciğer ile dalak arasındaki yoğunluk farkındaki artış ve karaciğer yoğunluğundaki azalış tomografiye göre karaciğer yağlanması olarak değerlendirilebilir. Görüntülemede kontrast madde kullanılması durumunda kantitatif bir sonuç elde etmek mümkündür (94).

Manyetik rezonans (MR): MR karaciğer yağlanmasının derecesini gösterebilme yeteneğine sahip olması ve radyasyon içermemesi sayesinde, NAFLD tetkik ve takibinde USG' den sonra en sık tercih edilen yöntemdir. Tanı koymada kullanılan özellikli tetkik manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)'dir. Yağlanmanın minimal olması durumunda bile MRG ve MRS, tanı ve değerlendirmede oldukça anlamlı bilgiler sunabilmektedir. Bu yöntemlerin gelecekte biyopsiye eşdeğer olacağı

düşünülse de erişim ve yaygınlıktaki sınırlılık nedeniyle tanı koymada kısıtlamaya neden olur (95).

2.2.6.2. Histopatolojik değerlendirme

Alkolik olmayan yağlı karaciğer histopatolojik açıdan steatoz, fibrozis, inflamasyon, hepatosit balonlaşması, nekroz, apopitoz gibi bulgular ile karakterizedir.

Steatoz: Hepatositlerde lipid birikimi %5'den fazla ise steatoz varlığından söz edilir.

Lobüler İnflamasyon: Zon 3 etrafında görülen, daha çok nötrofil ve lenfositlerin hakim olduğu inflamatuar görüntü.

Hepatosit Balonlaşması: Mallory-Denk cisimciklerinin varlığıyla hücrelerin şişmesi NASH için oldukça anlamlıdır.

Fibrozis: Perisinüzoidal fibrozis hastalığın erken döneminde görülürken, süreç ilerledikçe portal alanlarda da görülmeye başlar ve sonunda siroza dönüşebilir (96).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit tanısında kullanılan başlıca histopatolojik skorlama sistemleri şunlardır:

1. Brunt Skoru (1999): Steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşmasını kapsayan hastalık aktivitesini (0-3 arası), subjectif düzeyde gösteren (hafif, orta, şiddetli) ancak fibrozisi evreleyen (0-4 arası) sistem olup Tablo 6'te anlatılmıştır (97).

2. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) (2005): Steatoz (0-3), lobüler inflamasyon (0-3) ve hepatosit balonlaşması (0-2) ile evreleme yapılan ve puanları toplayarak 0-8 arasında bir skor oluşturan sistemdir. NAS skoruna ek olarak fibrozis evresini de değerlendirmek amacıyla NASH CRN fibrozis evresi dahil edilmiş karaciğer hasarının hem aktivite hem de hastalık evresine göre kapsamlı sınıflama yapar ve bu nedenle klinik ve araştırma ortamlarında güvenilir kabul edilmektedir. NAS Tablo 7'da gösterilmiş olup NAS skoru ≥5 ise NASH tanısı koymak mümkünken; NAS skorunun düşük olması steatohepatiti dışlamaz (98).

3. SAF Skoru (Steatoz-Aktivite-Fibrozis) (2012): Steatoz (S0-S3), aktivite (A0-A4) ve fibrozis (F0-F4) değerlendirmesini ayrı ayrı yapar. Tablo 8'de SAF Skoru paramaetreleri gösterilmiş olup, FLIP algoritmasıyla birleştirilerek standardize edilmiş bir tanı sistemini hedefler (99).

NAS ve SAF skorları; NASH teşhisini kuvvetlendiren ancak tanıyı koymak için mutlak patolog yorumu gerektiren skorlama sistemleridir. Fibrozis evresi ise NAFLD' nin en önemli risk belirleyici göstergesidir. Fibrozisin evre 3'ten fazla olması kronik karaciğer hastalığı ve HCC riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. SAF ve NAS skorları karşılaştırıldığında, çalışmalarda SAF skorunun tanı koymada daha net skorlama yaptığı gösterilmiştir (99).

Tablo 6. Brunt Skoru (97)

Skor	Tanım
0	Fibrozis yok
1	Perisinüzoidal veya perisellüler fibrozis (zon 3)
2	Perisinüzoidal + periportal fibrozis
3	Köprüleşen (bridging) fibrozis
4	Siroz

Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) (98)

DERECE		
Steatoz	**Lobüler inflamasyon (X20 büyütmede)**	**Hepatosit balonlaşması (X20 büyütmede)**
0: < %5 hepatosit	0: Yok*	0: Yok
1: %5-%33 hepatosit	1: <2 alanda odak*	1: Nadir balonlaşmış hücre
2: %34-%65 hepatosit	2:2-4 alanda odak*	2: Seyrek balonlaşmış hücre
3: > %66 hepatosit	3: >4 alanda odak*	

*görüntü başına

Tablo 8. Non Alkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH-CRN) Evreleme Sistemi (98)

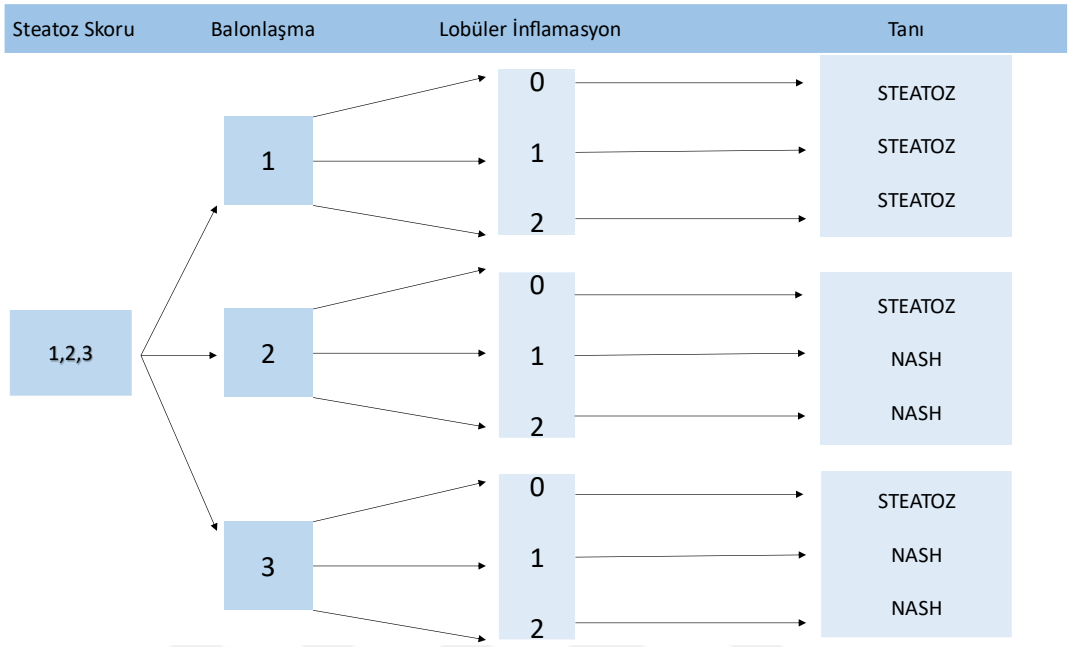
EVRE: Tanımlama
0: Yok
1a: Hafif, zon3perisinüzoidal 1b: Orta, zon3perisinüzoidal 1c: Portal/periportal fibrozis
2: Zon 3, perisinüzoidal fibrozis ve portal/periportal fibrozis
3: Köprüleşen fibrozis
4: Siroz

Tablo 9. Steatoz Aktivite ve Fibrozis (SAF) Skorlaması (99)

Steatozis		
S0:<%5 yağ birikimi		
S1: %5-%33 yağ birikimi		
S2: %34-%65 yağ birikimi		
3S: >%66 yağ birikimi		
Aktivite	**Lobüler inflamasyon**	**Hepatosit balonlaşması**
A0: Balonlaşma: 0 + İnflamasyon: 0	0: Yok	0: Yok
A1: 1+1 (hafif aktivite)	1:<2/X20	1: Kümelenmiş sitoplazma
A2: 1+2 veya 2+1	2: >2/X20	2: Balonlaşmış hepatositler
A3: 2+2 (orta aktivite)		
A4: Şiddetli aktivite (özellikle ileri NASH için tanımlayıcı)		
Fibrozis		
0: Yok		
1: Zon 3 perisinüzoidal veya sadece portal		
2: Zon 3+periportal fibrozis		
3: Köprüleşen (bridging) fibrozis		
4: Siroz		

NAFLD ve NASH değerlendirmesini objektif olarak yapmak ve kliniğe adapte etmek için oluşturulmuş algoritmalar mevcuttur. Bunlardan SAF skorunun temel

alındığı FLIP algoritması; steatoz, balonlaşma ve inflamasyonun dahil edildiği standardize bir histopatolojik sınıflama sağlamakta olup Şekil 5'te gösterilmiştir (100).



Şekil 5. FLIP Tanı Algoritması

2.2.7. Tedavi

MASLD tedavisinde temelde yaşam tarzı değişiklikleri önerilirken son dönemde gereklilik durumunda farmakoterapi de önerilere eklenmiştir. Temel tedavi olan kilo verme basamağında en önemli unsur karaciğer sağlığına katkısı kanıtlanan Akdeniz diyeti ve haftalık 150 dakikadan çok olması koşuluyla yapılması gereken yüksek yoğunluklu egzersizlerdir. %5-10 oranında kilo kaybının karaciğer hasarında anlamlı derecede azalma sağladığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Farmakolojik tedavide ise GLP-1 reseptör agonistlerinin inflamasyon, steatoz, nekroz ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörlerinin karaciğer yağlanmasını azaltmada GLP-1 agonistlerinden daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Lipid düşürücü tedaviler MASLD' lı bireylerde karaciğer histolojisini ve biyokimyasal belirteçleri iyileştirebildikleri, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkili oldukları için öneriler arasında yer almaktadır.

Mart 2024'te FDA tarafından onaylanan selektif tiroid hormon β-reseptör (THR-β) agonisti resmetirom, siroz gelişmemiş MASH hastalarının tedavisi için

ruhsat almış; THR-β5'in kısmi bir agonisti olarak lipofajiyi ve hepatik yağ asidi β-oksidasyonunu teşvik ederek karaciğer yağını azaltmak suretiyle MASLD tedavisinde önemli bir boşluğu doldurmuştur (101,102).

MASLD ve Hepatit B Virüsü

MASLD ve HBV arasındaki ilişkiyi iki yönde inceleyebiliriz. Birinci aşamada bu birlikteliğin kliniğe olan etkisi, ikinci aşamada ise serokonversiyon üzerindeki etkisi değerlendirilebilir. Karaciğer; Kupffer hücreleri, NK hücreleri (natural killer cells), $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücreleri gibi özel hücrelere sahip olması nedeniyle bağışıklık sistemi açısından ayrı bir öneme sahip nadir bir organdır.

Hepatik steatoz, endoplazmik retikulum düzeyinde oksidatif stres oluşturarak hepatositlerden HBV yüzey antijeninin (HBsAg) salınımını engelleyebilir. Bu nedenle yapılan çeşitli çalışma ve meta-analizde hepatosteatoz ile HBeAg pozitifliği arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise, karaciğerde yağlanmayı baskılayan adiponektin düzeylerindeki artışın, HBV DNA replikasyonunu artırdığı; bu doğrultuda adiponektin ile HBV arasında pozitif, yağlanma ile replikasyon arasında ise ters bir korelasyon olduğu ileri sürülmüş ve desteklenmiştir (103).

HBsAg kaybı sürecinde konağın bağışıklık sisteminin durumu da belirleyici bir faktördür. Obezite ve karaciğer steatozu, $CD8^+$ T hücrelerini aktive ederek HBsAg kaybında etkili olabilir. HBV enfeksiyonu ile MASLD'nin eşzamanlı varlığına dair yapılmış bir çalışma, karaciğer yağlanmasının proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırarak HBV belirteçlerinde azalma ya da farklılaşmaya yol açabileceğine dikkat çekmiştir.

HBsAg düzeylerindeki bu çeşitlilik, konağın bağışıklık sisteminden kaçabilen, karaciğer hastalığının ilerlemesini hızlandıran ve hatta hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimine neden olabilen HBV varyantlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI VE İLKELER

Bu çalışma; Helsinki Bildirgesi'nde tanımlanan ve İyi Klinik Uygulamalarında tanımlanan ilkelere bağlı kalacak şekilde gerçekleşmiştir. Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.12.2024 tarihinde yapılan toplantıda 2024/12/10/096 numaralı karar ile onaylanmıştır (EK-1).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde, 01 Ocak 2023 ile 01 Ocak 2025 tarihleri arasında muayene edilen hastalardan; kronik hepatit B tanısı almış, farmakolojik tedavi başlanması uygun görülüp bu nedenle karaciğer tru-cut biyopsisi yapılmış olan, 18 yaş üzerindeki erişkin bireylere ait hasta dosyalarının retrospektif analizi yapılmıştır. Araştırma kapsamında, ilgili hasta kayıtları detaylı biçimde incelenmiş; histopatolojik, biyokimyasal ve radyolojik parametreler sistematik olarak kaydedilerek analiz edilmiştir

Araştırma kronik hepatit B tanılı ve antiviral tedavi başlanması planlanan erişkin hastalarda, hepatik steatozu bulunan bireyler ile bulunmayan bireylerin karşılaştırılmasına dayalı olarak retrospektif, kesitsel tasarımda yürütülmüştür.

Çalışmada, hepatik steatozu olan ve olmayan iki grup arasında karaciğer histolojik skorları, görüntüleme bulguları ve laboratuvar parametrelerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplaması, minimum klinik anlamlılık düzeyi için etki büyüklüğü 0,5 (Cohen's d), %5 tip I hata (α) ve %80 güç (1–β) kriterleri temel alınarak yapılmış ve her iki grupta en az 32 hasta olacak şekilde toplam 64 hastanın dahil edilmesi hedeflenmiştir. Fiili çalışmada ise toplam 68 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI VE ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza Ocak 2023-Ocak 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde Kronik Hepatit B tanısı alan ve farmakolojik tedavi başlanması planlanarak karaciğer

tru-cut biyopsi yapılan erişkin 85 hasta taranmış, kriterleri karşılayan 68 hasta dahil edilmiştir. Hastaları kapsayacak şekilde protokol numaraları ve demografik bilgileri elde edilerek kayıt altına alınmıştır.

Biyopsilerin değerlendirilmesi patoloji anabilim dalında, aynı patoloji uzmanı tarafından yapılmıştır. Hepatit B ile ilgili değerlendirmede Ishak skorlama sistemi kullanılmış olup hepatit aktivite indeksi ve fibrozis evresi belirlenmiş; hepatik steatoz ile ilgili değerlendirmede ise NAFLD aktivite skoru (NAS)'na göre steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşması alt bileşenlerinin toplamı kullanılarak skor belirlenmiştir. NAS skoru ≥5 olan hastalar "kesin NASH", 3–4 puan alanlar "olası NASH", <3 puan alanlar ise "NASH ile uyumlu değil" şeklinde sınıflandırılır. Bu skorlama sisteminde fibrozis yer almadığı için, fibrozis evresi ayrıca NASH CRN evreleme sistemi ile değerlendirilmiştir. Fibrozis skoru 0–4 aralığında olup; 0 fibrozis yokluğunu, 4 ise sirozu ifade etmektedir.

Karaciğer yağlanmasının radyolojik değerlendirmeleri aynı radyoloji uzmanı tarafından, Samsung (Güney Kore) marka V8 model Renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile ve merkez frekansı 3.5 MHz olan multifrekans konveks batın prob kullanılarak hastalar supin pozisyonda iken subkostal yöntemle yapılmıştır. Sonografik sınıflamaya göre; Derece 1 yağlanma, karaciğer parankiminde homojen ve diffüz ekojenite artışı ile tanımlanmış; Derece 2, derin dokularda akustik atenuasyonun eşlik ettiği olgular için kullanılmış; Derece 3 ise artmış atenuasyon nedeniyle posterior yapılarının seçilemediği durumlar için belirlenmiştir.

Kardiyometabolik risk faktörü tayini için yapılan kan basınç ölçümleri oturur pozisyonda, en az 10 dakikalık dinlenme sonrası, her iki koldan, geleneksel cıvalı sfigmomanometrelerle, Korotkoff Faz I ve Faz V sesleri kullanılarak gerçekleştirildi. Daha yüksek ölçüm yapılan kolda ikinci kez ölçüm yapıldı. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı (SBP ve DBP) ölçümleri, ölçümler en az üç dakika arayla hesaplandı. Boy ölçümü; stadiometre ile baş, omuzlar, sırt, kalçalar, baldırlar ve topuklar stadiometreye temas ederek, ayaklar hafif aralık ve ayakkabısız, dik pozisyonda Frankfort düzlem sağlanarak yapıldı. Kilo ölçümü Tanita BC 418 vücut kompozisyon analiz cihazı (Tanita Corporation of America, Illinois, ABD) kullanılarak kaydedildi ve vücut kitle indeksi (VKİ), Quetlet indeksi (ağırlık/boy^2,

kg/m²) kullanılarak hesaplandı. Bel çevresi ölçümleri göğüs kafesi ile ön üst iliak omurga tepesi arasındaki en küçük çevreden, hasta ayakta dururken ve hafif ekspirasyon sırasında ölçüldü kayıt altına alındı.

Biyokimyasal belirteç tetkikleri için hastanemiz biyokimya laboratuvarında 12 saatlik gece açlığının ardından alınan venöz kan örnekleri santrifüj edildi (2500 rpm) ve serumlar ayrıldı. Glukoz, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve trigliserid, enzimatik yöntemlerle ölçüldü. 75 gr oral glikoz verildikten 2 saat sonra tokluk kan şekeri (TKŞ) bakıldı. İnsülin, elektrokemilüminesans immünolojik testi (ECLIA) (Roche E170) kullanılarak ölçüldü. İnsülin duyarlılığı, Homeostasis Model Assessment (HOMA) yöntemiyle değerlendirildi. HOMA-IR skoru, sabah açlık glukozu (mg/dL) ile açlık insülin düzeyinin (μU/mL) çarpımının 405'e bölünmesiyle hesaplandı. Elde edilen değerin 2,5 ve üzeri olması insülin direnci açısından anlamlı kabul edildi.Çalışmada kardiyometabolik risk faktörlerinin varlığı; açlık kan şekeri (AKŞ) ≥100 mg/dL , OGTT sonrası 2.saat kan şekeri ≥140mg/dL , HbA1c ≥%5,7, tip 2 diyabetes mellitus tanısı ile disglisemi; trigliserid düzeyinin ≥150 mg/dL olması veya lipid düşürücü tedavi kullanımı ile hipertrigliseridemi; erkeklerde HDL kolesterol düzeyinin ≤40 mg/dL, kadınlarda ≤50 mg/dL olması ile plazma HDL düşüklüğü; kan basıncının sistolik≥130 mmHg veya diastolik ≥85 mmHg ölçülmesi veya antihipertansif tedavi kullanımı ile kan basıncı yüksekliği kriterleri tanımlanmıştır. Bu parametrelerden sayısal eşik değerleri karşılayanlar kardiyometabolik risk faktörü olarak değerlendirilmiş; bu bireylerde hepatik yağlanmanın da eşlik etmesi durumunda MASLD tanısı konulmuştur.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME VE HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Çalışmaya alınma kriterleri:

- ✓ Kronik HBV tanısı almak,
- ✓ Erişkin yaşta (18 yaş üzeri) olmak,

- ✓ -Dünya Sağlık Örgütü (WHO), NIAAA (ABD Ulusal Alkol Suistimali ve Alkolizm Enstitüsü) kriterlerine göre düşük riskli alkol kullanımı (kadınlar için 20 g/gün, erkekler için 30 g/gün miktarından az) sınıfında olmak,

olarak değerlendirildi. Dahil edilen bireylerin dosyaları retrospektif olarak taranarak kronik Hepatit B tanısına ait tetkikleri yapılmış, biyopsi sonucu raporlanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri:

- ✓ 18 yaşından küçük olmak,
- ✓ Kronik Hepatit B için antiviral tedavi alıyor olmak,
- ✓ HDV RNA pozitifliği saptanması,
- ✓ Anti HCV testinin pozitif olması,
- ✓ Gebe olmak,
- ✓ Kadınlar için >20 g/gün, erkekler için >30 g/gün sınırından daha fazla alkol kullanıyor olmak,
- ✓ Enteral / parenteral beslenme desteği almak,

olarak gösterilmiş ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin çözümlenmesinde; sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken, ortalama±standart sapma, minimum-maksimum değerleri veya medyan (%25-%75) çeyreklik değerleri, kategorik değişkenleri tanımlarken ise frekans ve yüzde değerleri verilmiştir.

Ultrason ile kanıtlanmış hepatik steatoz durumu ile kategorik değişkenler arasında ilişki değerlendirmede ki-kare test veya ki-kare exact test istatistiği kullanılmıştır.

Ultrason ile kanıtlanmış hepatik steatoz durumuna göre sürekli değişkenler arasında fark değerlendirmede Student’s t test veya Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır.

Hepatit B fibroz, NAS skoru, NASH CRN ile Biyokimya değerleri arasında ilişki değerlendirmede Spearman's krelasyon test istatistiği kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

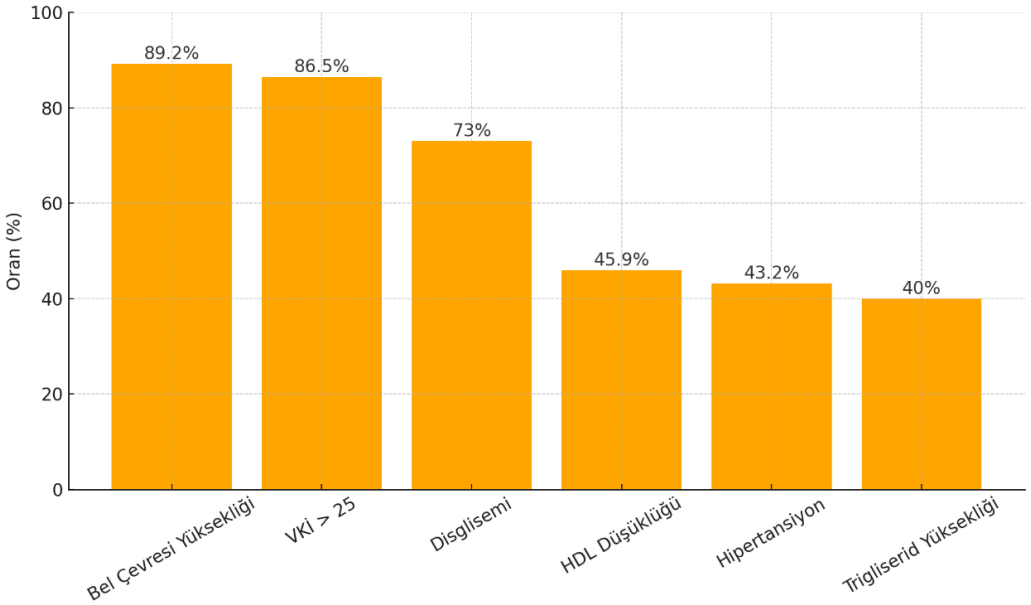
Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 25. version istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

01.01.2023-01.01.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş hastalardan kronik hepatit B tanısı almış, karaciğer tru-cut biyopsisi yapılmış olan, 18 yaş ve üzerindeki erişkin bireylere ait hasta dosyaları taranarak yürütülmüştür. Dahil edilen hastaların %45,6'sı erkek (n=31), %54,4'ü kadın (n=37). Ortalama yaş 45,9 ± 12,8 yıl, medyan yaş 44,5 yıl (min: 20 – max: 77) olarak hesaplanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

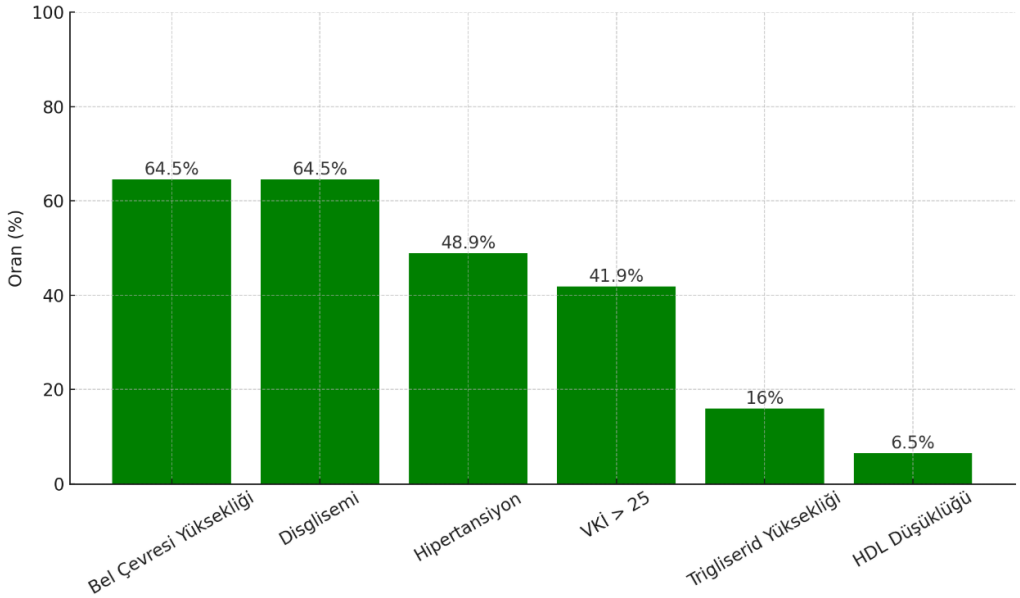
Tablo 10. Hasta Tanımlayıcı Özellikleri Dağılımı (n=68)

Özellikler		**Mean±SD**	**Medyan(Min-Max)**
Yaş(yıl)		45,9±12,8	44,5(20-77)
VKI (kg/m²)		28,08±5,02	27,84(17,09-40,69)
Bel çevresi (cm)		96,22±15,45	97,5(60-125)
		N	**%**
Cinsiyet	Erkek	31	45,6
	Kadın	37	54,4
Disglisemi		40	58,8
Hipertrigliseridemi	(*≥150mg/dL veya tanı)	17	25
Plazma HDL düşüklüğü	Erkek (≤40 mg/dL)	13	41,9
	Kadın (≤50 mg/dL)	9	24,3
Kan Basıncı Yüksekliği*	(** ≥130/85 mmHg veya tanı)	29	42,6



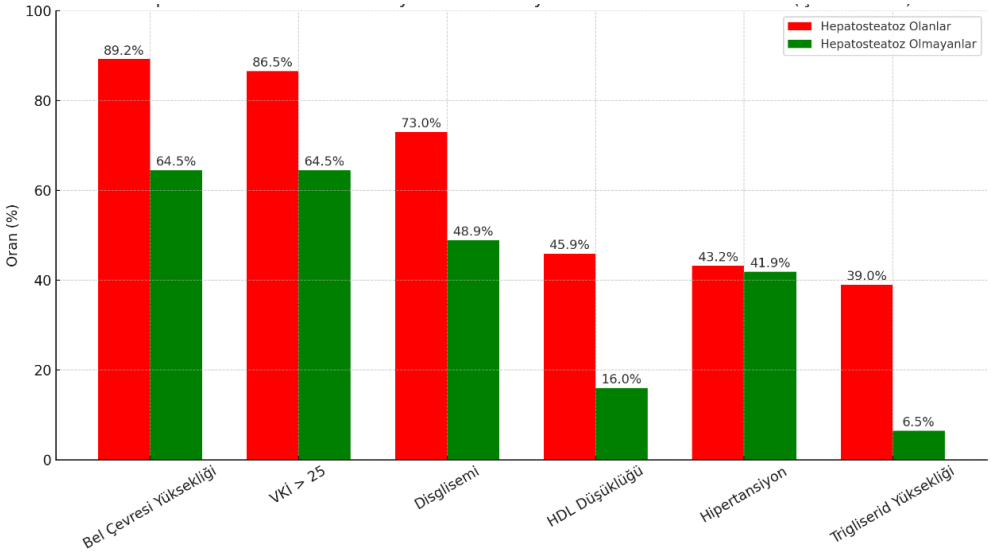
Şekil 6. Hepatosteatoz Olan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Oranları

Hepatosteatoz olan hasta grubunda en sık gözlenen kardiyometabolik risk faktörü artmış bel çevresi idi. Hipertrigiseridemi ise bu grupta en az görülen risk faktörü oldu.



Şekil 7. Hepatosteatoz Olmayan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Oranları

Hepatosteatoz olmayan hasta grubunda en sık gözlenen kardiyometabolik risk faktörü artmış bel çevresi idi. Hipertansiyon varlığı ise bu grupta sıklığı en az olan risk faktörü oldu.



Şekil 8. Hepatostetoz Olan ve Olmayan Hastalarda Kardiyometabolik Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Tablo 11. Biyokimya Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68)

	Mean±SD	**Medyan (Min-Max)**
HOMA-IR	4,99±6,8	2,87(0,24-43,06)
HbA1c (%)	5,96±1,37	5,55(4,40-12,80)
İnsülin (µIU/Ml)	14,98±13,68	11,75(1,3-100)
Glukoz(mg/dL)	119,98±76,92	101(58-546)
T.Kolesterol (mg/dL)	192,67±39,98	184,5(136-330)
LDL (mg/dL)	115,49±31,36	109,5(56-187)
HDL (mg/dL)	53,29±15,21	51(23-95)
Trigliserid (mg/dL)	130,69±113,28	97(49-784)
ALT (U/L)	49,47±50,04	30,5(7-250)
AST (U/L)	36,34±30,33	27(11-172)
GGT (U/L)	32,44±32,31	25(7-246)
ALP (U/L)	74,5±19,78	73,5(15-120)
T.Bilirubin (mg/dL)	0,61±0,25	0,55(0,20-1,60)
D.Bilirubin (mg/dL)	0,19±0,09	0,20(0,08-0,50)
Albumin (g/dL)	4,51±0,30	4,5(3,80-5,40)
Hb (g/dL)	14,17±1,57	14(9,5-17)
PLT (x10³/µL)	211,69±56,16	209,5(107-380)
HBV DNA (IU/mL)	35376168,25±124409459,7	92600(2000-797x10^6)
AFP (ng/mL)	6,11±9,49	3,90(0,90-72)

Hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 11'da incelenmiştir.

Tablo 12. Karaciğer Yağlanması Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68)

Özellikler		**N**	**%**
Hepatik Steatoz (USG)	yok	34	50
	var	34	50
Hepatik Steatoz Grade(USG)	0	34	50
	1	28	41,2
	2	6	8,8
	3	-	-
Hepatik Steatoz (Histopatoloji)	yok	56	82,4
	var	12	17,6
NAS SKOR	0	56	82,4
	1	-	-
	2	-	-
	3	5	7,4
	4	5	7,4
	5	2	2,9
NASH CRN FİBROZSKOR	0	56	82,4
	1	4	5,9
	2	4	5,9
	3	4	5,9
	4	-	-
Ishak Fibrozis Skoru	0	2	2,9
	1	11	16,2
	2	37	54,4
	3	8	11,8
	4	7	10,3
	5	2	2,9
	6	1	1,5
		Mean±SD	**Medyan (Min-Max)**
HAİ		5,94±2,74	6(2-13)

Hastaların %50'sinde USG ile steatoz saptanmış olup, en sık Grade 1 yağlanma izlenmiş, Grade 3'e rastlanmamıştır. Histopatolojik değerlendirmede hastaların %17,6'sında hepatosteatoz saptanmıştır. NAS skoruna göre olguların %17,6'sı NASH açısından riskli (skor ≥3) bulunmuş; NASH CRN evrelemesinde fibrozis saptananların oranı %17,6'dır. İshak skoru ile en sık evre 2 (%54,4) izlenmiş, ileri evre fibrozis (≥ evre 4) oranı %14,7'dir.

Tablo 13. Hepatit B Serolojisi Tanımlayıcı İstatistikleri (n=68)

		N	**%**
HBsAg	var	68	100
Anti-HBs	yok	61	89,7
	var	7	10,3
HBeAg	yok	54	79,4
	Var	14	20,6
Anti-HBe	Yok	9	13,2
	Var	59	86,8
		Mean±SD	**Medyan (Min-Max)**
HBV DNA (IU/mL)		35376168,25±124409459,7	92600(2000-797x10^6)

Hepatit B seroloji tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde anti-HBs %10,3'ünde, HBeAg %20,6'sında, Anti-HBe %86,8'inde var idi. HBV DNA miktarı en düşük 2000 IU/mL, en yüksek 797x10^6 IU/mL iken ortalama HBV DNA ve sapması ise 35376168.25±124409459.7 IU/mL olup medyan HBV DNA 92600 IU/mL olarak hesaplandı.

Tablo 14. USG ile Hepatosteatoz Doğrulanmasına Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68)

		HS Yok n=34	**HS Var n=34**	
Özellikler		**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**
Yaş (yıl)		47,9±12,4	43,2±10,6	0.13†
VKI (kg/m²)		26,93±4,99	29,22±4,87	0.07†
		n (%)	**n (%)**	
Cinsiyet	Erkek	15(44,1)	16(47,1)	0.81†††
	Kadın	19(55,9)	18(52,9)	
Disglisemi	Yok	18(52,9)	10(29,4)	**0.04**†††
	Var	16(47,1)	24(70,6)	
Kan Basıncı Yüksekliği	Yok	14(41,2)	17(50)	0.47†††
	Var	20(58,8)	17(50)	
Hipertrigliseridemi	Yok	30(88,2)	21(61,8)	**0.01**†††
	Var	4(11,8)	13(38,2)	
Anti-HBs	Yok	30(88,2)	31(91,2)	0.99††††
	Var	4(11,8)	3(8,8)	
HBeAg	Yok	26(76,5)	28(82,4)	0.77††††
	Var	8(23,5)	6(17,6)	
Anti-HBe	Yok	5(14,7)	4(11,8)	0.99††††
	Var	29(85,3)	30(88,2)	
		Mean±SD	**Mean±SD**	**p değeri**
		Medyan(Q1-Q3)	**Medyan(Q1-Q3)**	
HBV DNA (IU/mL)		91000 (15519-15900000)	94200 (11000-1795000)	0.35††
AFP (ng/mL)		4,1(1,70-6,25)	3,70(1,75-7,35)	0.96††

†Student'st test, ††Mann-Whitney U test †††Ki-kare test ††††Ki-kare exact test, Q1-Q3: %25-%75 çeyreklik, p<0.05 anlamlı

USG ile hepatosteatoz varlığına göre yapılan karşılaştırmada; hepatosteatoz olan hastalarda VKİ ortalaması daha yüksek bulunmuş olup bu fark anlamlılık sınırında yer almıştır (29,22±4,87 vs. 26,93±4,99; p=0.07). Disglisemi, steatoz olan bireylerde %70,6 oranında saptanırken, steatoz olmayanlarda %47,1 oranında izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.04). Benzer şekilde, hipertrigliseridemi varlığı hepatosteatoz grubunda %38,2 iken, diğer grupta %11,8 oranında izlenmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0.01).

Tablo 15. USG Hepatosteatoz Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68)

		Erkek			**Kadın**		
		HS Yok n=15 n=34	**HS Var n=16**		**HS Yok n=19**	**HS Var n=18**	
Özellikler		**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**	**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**
Bel çevresi (cm)		97,73±10,75	101,87±13,34	0,37†	87,42±17,87	99,22±14,07	**0,03†**
		n(%)	**n(%)**		**n(%)**	**n(%)**	
HDL Düşüklüğü	yok	14(93,3)	8(%50,0)	**0,001††**	17(89,5)	12(66,7)	0,06†††
	var	1(6,7)	8(%50,0)		2(10,5)	6(33,3)	

†Student's t test, ††Ki-kare test, †††Ki-kare exact test,

Kadınlarda hepatosteatoz varlığı ile bel çevresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.03) ve steatoz olan kadınlarda bel çevresi ortalaması daha yüksek bulunmuştur; erkeklerde ise bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.37). HDL düşüklüğü erkeklerde hepatosteatoz varlığında anlamlı olarak daha sık izlenmiş (p=0.001), kadınlarda ise bu ilişki anlamlılık sınırında bulunmuştur (p=0.06).

Tablo 16. Biyopsiyle Doğrulanmış Hepatosteatoz Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68)

		HS Yok n=56	HS Var n=12	
Özellikler		**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**
Yaş		45,08±12,7	47,92±13,2	0.49†
VKI		27,18±4,77	32,26±4,09	**0.001†**
		n(%)	**n(%)**	
Cinsiyet	Erkek	25(44,6)	6(50)	0.74†††
	Kadın	31(55,4)	6(50)	
Disglisemi	Yok	28(50)	0(0)	**0.002††††**
	Var	28(50)	12(100)	
Kan Basıncı Yüksekliği	Yok	27(48,2)	4(33,3)	0.34†††
	Var	29(51,8)	8(66,7)	
Hipertrigliseridemi	Yok	44(78,6)	7(58,3)	0.14††††
	Var	12(21,4)	5(41,7)	
Anti-HBs	Yok	51(91,1)	10(83,3)	0.59††††
	Var	5(8,9)	2(16,7)	
HBeAg	Yok	45(80,4)	9(75)	0.68††††
	Var	11(19,6)	3(25)	
Anti-HBEAG	Yok	8(14,3)	1(8,3)	0.69††††
	Var	48(85,7)	11(91,7)	
		Medyan(Q1-Q3)	**Medyan(Q1-Q3)**	
HBV DNA (IU/mL)		78000 (13500-1800432)	996500 (6217,5-19150000)	0.90††
AFP (ng/mL)		4,05(1,78-6,35)	3(1,62-8,68)	0.72††

†Student'st test, ††Mann-Whitney U test †††Ki-kare test ††††Ki-kare exact test, Q1-Q3: %25-%75 çeyreklik, p<0.05 anlamlı

Biyopsi ile hepatosteatoz saptanan hastalarda VKİ, saptanmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.001). Ayrıca bu grupta disglisemi oranı %100 iken, steatoz olmayan grupta %50 olarak tespit edilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.002). Hipertrigliseridemi ve kan basıncı yüksekliği

steatozu olan grupta daha sık görülse de bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.14 ve p=0.34). Cinsiyet, serolojik belirteçler (Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe), HBV DNA düzeyi ve AFP medyan değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 17. Biyopsi HS Durumuna Göre Özelliklerde Fark/İlişki Değerlendirilmesi (n=68)

		Erkek			**Kadın**		
		HS Yok n=25 n=34	**HS Var n=6**		**HS Yok n=31**	**HS Var n=6**	
Özellikler		**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**	**Mean±SD**	**Mean±SD**	**p değeri**
Bel çevresi (cm)		98±12,86	107,67±9,09	0.09†	90,58±16,83	106,5±11,2	**0.03†**
		n(%)	**n(%)**		**n(%)**	**n(%)**	
HDL Düşüklüğü	yok	19(76)	3(50)	0.32†††	25(80,6)	4(66,7)	0.59†††
	var	6(24)	3(50)		6(19,4)	2(33,3)	

†Student's t test, ††Ki-kare test, †††Ki-kare exact test,

Biyopsi ile hepatosteatoz saptanan hastalarda VKI ortalaması 32,26±4,09 iken, steatoz saptanmayanlarda 27,18±4,77 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Disglisemi, steatozu olan tüm hastalarda (%100) mevcutken, olmayanlarda %50 oranında saptanmış olup fark anlamlı bulunmuştur (p=0.002). Hipertrigliseridemi steatoz grubunda %41,7, diğer grupta %21,4 oranında izlenmiş; kan basıncı yüksekliği ise sırasıyla %66,7 ve %51,8 oranlarında gözlenmiş, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.14 ve p=0.34).

Tablo 18. NASH CRN Fibrozis Evresi ile Biyokimyasal Parametrelerin İlişki Değerlendirmesi

	Fibroz Evresi	
	r	**p değeri**
HbA1c	0.20	0.10
HOMA-IR	0.04	0.73
Glukoz	0.26	**0.003**
T.Kolesterol	0.02	0.89
LDL	0.02	0.87
HDL	-0.09	0.44
Trigliserid	0.09	0.48
ALP	0.07	0.60
GGT	0.17	0.16
AST	0.09	0.48
ALT	0.17	0.16
T.Bilirubin	0.03	0.79
D.Bilirubin	-0.001	0.99
Albümin	-0.002	0.95
INR	0.11	0.39
PT	0.20	0.11
Aptt	0.02	0.88
Hb	0.11	0.37
PLT	-0.25	**0.04**
HBV DNA	0.14	0.26
HAİ	0.18	0.13
AFP	-0.04	0.78

Spearman korelasyon test,p<0.05 anlamlılık

NASH CRN skoru fibrozis evresi ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizinde; glukoz düzeyi ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanırken (r=0,26; p=0,003), trombosit değeri ile ise negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Diğer parametrelerle anlamlı ilişki izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 19. ISHAK Skoru ile Değerler Arasında İlişki Değerlendirmesi

	ISHAK Skoru	
	r	p değeri
HbA1c	0.21	0.10
HOMA-IR	0.01	0.93
Glukoz	0.15	0.24
T.Kolesterol	0.08	0.51
LDL	0.04	0.72
HDL	0.07	0.58
Trigliserid	0.05	0.71
ALP	0.31	**0.02**
GGT	0.27	**0.026**
AST	0.53	**<0.001**
ALT	0.47	**0.001**
T.Bilirubin	0.12	0.33
D.Bilirubin	0.14	0.24
Albümin	-0.21	0.08
INR	0.21	0.09
PT	0.13	0.29
Aptt	0.02	0.89
Hemoglobin	0.25	0.06
PLT	-0.37	**0.001**
HBV DNA	0.40	**0.002**
HAİ	0.71	**<0.001**
AFP	0.20	0.09

Spearman korelasyon test,p<0,05 anlamlılık

ISHAK fibroz skoru ile biyokimyasal ve serolojik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde HAİ skoru (r=0.71, p<0.001), AST (r=0.53, p<0.001), ALT (r=0.47, p=0.001), HBV DNA düzeyi (r=0.40, p=0.002), ALP (r=0.31, p=0.02) ve GGT (r=0.27, p=0.026) düzeyleri fibroz skoru ile anlamlı pozitif korelasyon

göstermektedir. PLT değeri ise fibroz skoru ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir (r=-0.37, p=0.001).

Tablo 20. NAS Skoru ile Değerler Arasında İlişki Değerlendirmesi

	NAS Skoru	
	r	p değeri
HbA1c	0.26	**0.03**
İnsülin	0.04	0.72
HOMA-IR	0.13	0.29
Glukoz	0.36	**0.003**
T.Kolesterol	0.03	0.80
LDL	-0.07	0.58
HDL	-0.12	0.34
Trigliserid	0.17	0.16
ALP	0.11	0.37
GGT	0.27	**0.04**
AST	0.07	0.55
ALT	0.15	0.21
T.Bilirubin	-0.04	0.73
D.Bilirubin	-0.03	0.79
Albümin	-0.08	0.54
INR	0.06	0.64
PT	0.13	0.31
aPTT	-0.02	0.89
Hemoglobin	0.07	0.56
PLT	-0.14	0.23
HBV DNA	0.05	0.69
HAİ	0.18	0.14
AFP	-0.04	0.75

Spearman korelasyon test,p<0.05 anlamlılık

NAS skoru ile yapılan korelasyon analizinde glukoz (r=0.36, p=0.003), HbA1c (r=0.26, p=0.03) ve GGT (r=0.27, p=0.04) düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Diğer tüm biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile NAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 21. Kardiyometabolik Risk Faktörleri ile Fibroz Fark/İlişki Değerlendirmesi

Kardiyometabolik Risk Faktörü	**NASH CRN Skoru r değeri**	**NASH CRN Skoru p değeri**	**ISHAK Fibroz Skoru ile r değeri**	**ISHAK Fibroz Skoru p değeri**
Disglisemi	0.39	**0.004**	0.16	0.20
VKİ	0.42	**<0,001**	0.13	0.32
Artmış Bel Çevresi	0.33	**0.006**	0,14	0.27
Trigliserid Yüksekliği	0.14	0.18	0.04	0.70
Düşük HDL	-0,10	0.38	-0.04	0.76
Hipertansiyon	0.13	0.26	0.26	0.07

Spearman korelasyon test,p<0.05 anlamlılık

NASH CRN fibroz skoru ile disglisemi (r=0.39, p=0.004), VKİ (r=0.42, p<0.001), artmış bel çevresi (r=0.33, p=0.006) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Trigliserid yüksekliği (r=0.14, p=0.18), düşük HDL (r=-0.10, p=0.38), hipertansiyon (r=0.13, p=0.26) ve USG'da HS (r=0.23, p=0.06) ile NASH CRN fibroz skoru arasında korelasyon izlenmekle birlikte, bu ilişkiler anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 22. Kardiyometabolik Risk Faktörleri ile Karaciğer Fonksiyon Testleri Arasındaki İlişki

Karaciğer Enzimleri	Disglisemi	VKİ yüksekliği	Artmış bel çevresi	Trigliserid yüksekliği	Düşük HDL	Hipertansiyon
ALT (p)	0.45	0.18	0.92	0.23	0.15	0.92
ALT (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
AST (p)	0.98	0.13	0.41	0.09	0.31	0.82
AST (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
GGT (p)	0.03	0.63	0.06	0.23	0.92	0.81
GGT (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
ALP (p)	0.15	0.66	0.40	0.93	0.45	0.90
ALP (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
Albümin (p)	0.27	0.56	0.72	0.26	0.60	0.65
Albümin (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
INR (p)	0.26	0.55	0.65	0.24	0.77	0.71
INR (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
aPTT (p)	0.57	0.84	0.17	0.86	0.61	0.45
aPTT (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
PT (p)	0.87	0.67	0.56	0.42	0.23	0.85
PT (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10
Total Bilirubin (p)	0.13	0.55	0.88	0.58	0.37	0.84
Total Bilirubin (r)	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.10

Spearman korelasyon test,$p<0.05$ anlamlılık

Disglisemi ile GGT ($p=0.03$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Artmış bel evresi ile GGT arasındaki ilişki anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Diğer karaciğer fonksiyon testleri ile disglisemi, VKİ yüksekliği, trigliserid yüksekliği, düşük HDL ve hipertansiyon gibi kardiyometabolik risk faktörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit B (KHB) genel olarak viral hepatit ve karaciğer sirozu ile ilişkilendirilen bir enfeksiyon hastalığı olarak nitelendirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar KHB' nin yalnızca viral replikasyon ve immün yanıtla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleriyle de ilişkili olduğunu ortaya koymuş; KHB hastalarında karaciğer yağlanmasının yanı sıra glukoz regülasyonunda bozukluk, dislipidemi ve abdominal obezite gibi metabolik bozuklukların sıklığının arttığını bu nedenle ilerleyen dönemde hastalığın doğal seyrinin değişebildiğini göstermiştir. Bu nedenle takiplerde KHB yalnızca virolojik değil, aynı zamanda metabolik komponentlerle seyreden kompleks bir hastalık olarak ele alınmalıdır.

Literatürde hepatik steatozla ilgili çalışmalar çoğunlukla kardiyometabolik risk faktörleriyle birlikte tek bir yönteme (biyopsi ya da USG) odaklanmaktadır. Bu çalışma KHB hastalarında kardiyometabolik risk faktörlerinin biyokimyasal parametreler, ultrasonografi ve biyopsisi verilerini karşılaştırmayı amaçlanmıştır.

Kronik hepatit B hastalarının rutin izleminde, karaciğer parankim yapısının değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografi (USG), pratikliği, noninvaziv oluşu ve yaygın erişilebilirliği nedeniyle en sık başvurulan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Yu ve arkadaşları 2022 yılında, 1527 KHB hastası ile yaptığı çalışmada hepatosteatoz tanısını USG ile koymuş ve metabolik risk faktörleri ile ilişkisi değerlendirmiştir. Bu çalışmada hastaların %31,6'sında hepatosteatoz saptamış; hepatosteatoz varlığı ile vücut kitle indeksi, insülin direnci, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi kardiyometabolik sorunların anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (105). Sayar ve arkadaşlarının (2023), tedavi almayan 255 KHB hastasının karaciğer parankimini USG ile değerlendirdikleri çalışmada hepatik steatoz prevalansının %44,4 olduğunu bunun da özellikle serum trigliserit düzeyiyle yakından ilişkili olduğunu raporlamışladır. Bu oran, hepatik steatozun Türk popülasyonu için bildirilen yaklaşık %19,9'luk prevalansından anlamlı olarak daha yüksektir (106).

Ancak, bazı çalışmalarda bu ilişki net olarak gösterilememiştir. Chen ve arkadaşlarının 2023 yılında karaciğeri USG ile değerlendirdikleri çalışmada, KHB

hastalarında hepatosteatoz ile kardiyometabolik risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış, özellikle yüksek HBV DNA düzeyinin bu etkiyi sınırladığı belirtilmiştir (107).

Çalışmamızda USG ile hepatosteatoz oranı %50 olarak saptanmıştır. Hepatosteatozu olan bireylerde disglisemi ve hipertrigliseridemi, kadınlarda artmış bel çevresi, erkeklerde düşük HDL düzeyi ile hepatosteatoz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca, VKİ de steatoz ile ilişkilendirilmiş olup anlamlılık sınırında bulunmuştur.

Kronik hepatit B hastalarında parankim değerlendirilmesinde biyopsi, altın standart yöntem olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Duvnjak ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada biyopsi ile saptanan steatozun abdominal obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (108). Thomopoulos ve arkadaşları (2006) ise KHB hastalarının biyopsilerinde hepatosteatoz görülme sıklığının %18 oranında olduğunu, bu sonucun VKİ ve açlık glukoz düzeyi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (109). Baclig ve arkadaşlarının 2018 yılında KHB' li hastalarda yaptığı çalışmada ise biyopsiyle saptanan hepatik steatozun VKİ, açlık glukozu ve lipid profili gibi metabolik parametrelerle anlamlı ilişkili olduğu, bu durumun KHB hastalarında metabolik disfonksiyonun karaciğer yağlanmasına katkı sağlayabileceğini bildirilmiştir (110). Wang ve arkadaşları ise, antiviral tedavi alan hastalarda dahi biyopside steatozun varlığının sürdürdüğünü, bunun da metabolik risklerin steatozun primer belirleyicisi olduğunu çalışmalarında belirtmişlerdir (111).

Ancak Fernandez ve arkadaşları 2024'de yaptığı çalışmada, KHB hastalarında histopatolojik olarak saptanan steatozun, yalnız kardiyometabolik parametrelerle ilişkili olmadığını; özellikle genetik (PNPLA3 ve TM6SF2), inflamatuvar ya da çevresel faktörlerin de bu tabloya dahil edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (112). Wu ve arkadaşları, 2016 yılında yaptıkları deneysel çalışmada HBx proteininin, karaciğer hücrelerinde fatty acid binding protein 1 (FABP1) sentezini artırarak lipid birikimini teşvik ettiğini ve bu mekanizma ile HBV'nin steatoz gelişimine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (113).

Çalışmamızda hastaların karaciğer biyopsilerinde hepatosteatoz görülme oranı %17 saptanmış, kardiyometabolik parametreler açısından bu hastalarda anlamlı farklılıklar izlenmiştir. Hepatosteatozu olan hastalarda VKİ anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, bu durum karaciğer yağlanması ile obezite arasındaki ilişkinin histolojik düzeyde de desteklendiğini göstermektedir. Ayrıca disglisemi; biyopsi ile hepatosteatoz saptanan grupta %100 oranında iken, steatoz saptanmayanlarda %50 oranında görülmüş ve disglisemi ile biyopsideki steatoz arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Bu da karaciğer yağlanmasının glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla güçlü şekilde ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Ultrasonografi ve biyopsi ile saptanan hepatik steatoz oranı karşılaştırıldığında; biyopsinin daha hassas ve spesifik olduğu, ancak ultrasonografinin non-invaziv, pratik ve yaygın olarak kullanılan bir yöntem olduğu görülmektedir. Cusi ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladığı derleme çalışmasında; USG'nin hepatik steatozu saptamadaki doğruluğunun oldukça yüksek olduğu ve klinik uygulamada ilk basamak tarama yöntemi olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, biyopsi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, USG'nin özellikle orta ve ileri dereceli yağlanmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığı da vurgulanmıştır (114). Shi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada USG ile biyopsi arasında orta-yüksek düzeyde uyum olduğunu göstererek, klinik pratikte USG' nin güvenilirliğin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (107).

Ferraioli ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı derleme çalışmasında USG'nin hafif steatoz varlığında düşük performans gösterdiği, bu durumda diğer non-invaziv tarama yöntemlerinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulamışlardır. Bu çalışmada hafif yağlanma için sensitivitenin yaklaşık %65 olduğu, orta-ağır steatozda bu oranın daha da artabileceği (duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %84,8 ve %93,6) ancak subjektif bir değerlendirme payı olması nedeniyle tanı değerinin sınırlı olduğu ifade edilmiştir (115).

Çalışmamızda USG'nin biyopsiye göre hepatosteatoz tanısındaki doğruluğu değerlendirildi. Histopatoloji ile 12 hastada steatoz saptanırken, USG ile 34 hastada saptandı. Bunlardan 9'u hem biyopside hem USG'de pozitif idi. Bu verilere göre USG'nin duyarlılığı %75, özgüllüğü %55,4 bulundu. Çalışmamızda, USG'nin hepatik

steatozu tespit etmede duyarlılık ve özgüllük açısından sınırlı bir yöntem olduğu görüşünü destekler nitelikte sonuca varıldı.

Kronik hepatit B hastalarında kardiyometabolik risk faktörleri ve İSHAK fibrozis evresi birlikte ele alındığında, fibrozisin yalnızca viral replikasyonla değil, aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleriyle de ilişkili olabileceği birçok çalışmada belirtilmiştir. Haifeng ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada, KHB hastalarında fibrozis derecesinin HBV DNA düzeyleriyle birlikte obezite ve insülin direnci gibi metabolik parametrelerle de korele olduğu raporlanmıştır (116).

Dandan Peng ve arkadaşlarının 2008 yılında KHB hastalarında karaciğer fibrozisinin viral ve metabolik faktörlerle olan ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada steatozlu KHB hastalarının VKİ'ni steatozu olmayanlardan yüksek saptamış ancak bu faktörlerin fibrozisin şiddeti ile ilişkili olmadığını raporlamışlardır (117).

McMahon ve arkadaşlarının (2014) yaptığı çalışmada 38 KHB hastasının karaciğer biyopsisi değerlendirilmiş, HBV DNA düzeyi ≥20.000 IU/ml olan bireylerin %61'inde ISHAK skoru orta ve ileri düzeyde fibrozis (Ishak ≥2) ile uyumlu tespit edilmiştir. Buna karşın HBV DNA düzeyi hiçbir zaman bu seviyeye gelmemiş hastalarda ise ileri fibrozis seviyesi çok daha düşük oranda (%5) saptanmıştır. Bu nedenle KHB hastalarında histolojik fibrozis için HBV DNA seviyesinin anlamlı bir risk belirteci olduğunu belirtmişlerdir (118).

Çalışmamızda kardiyometabolik risk faktörleriyle ISHAK fibrozis skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hepatosteatoz saptanan 37 hastanın %21,6 'sında fibrozis skoru 3 ve üzeri olarak belirlendi. Steatozu olmayan 31 hastanın ise %32,3'ünde ileri fibrozis saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda ISHAK skoru ile HBV DNA düzeyi ve HAİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

Steatozla birlikte seyreden karaciğer fibrozisi, NASH CRN sınıflamasında tanımlandığı üzere, perisinüzoidal fibrozis ile karakterize olur ve ilerleyen evrelerde portoportal ya da portoseptal köprüleşme ile lobüler alana doğru yayılım gösterir. Chen

ve arkadaşlarının 2022 yılında KHB hastalarının karaciğer biyopsilerini inceledikleri çalışmada, MAFLD varlığının NASH–CRN skorunu artırarak fibrozis evresini anlamlı düzeyde yükselttiği gösterilmiştir (119). Friedman ve arkadaşlarının (2024) MAFLD üzerine yaptıkları derlemede ise insülin direnci, obezite ve dislipidemi gibi metabolik faktörlerin, NASH–CRN skorunu oluşturan hem aktivite hem de fibrozis bileşenlerini artırdığı belirtilmiştir (120).

Çalışmamızda NASH–CRN fibrozis skoru ile disglisemi, VKİ ve artmış bel çevresi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup literatürde metabolik risk faktörlerinin fibrozis gelişiminde belirleyici rol oynadığına dair bulgularla uyumludur.

Kardiyometabolik risk faktörleri karaciğer metabolizmasını etkileyerek fonksiyon bozukluklarına yol açtığından, karaciğer fonksiyon testleri ile olan ilişki hastalıkların seyri ve tedavi planlamasında giderek önem kazanmaktadır. Diao ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları çalışmada karaciğer enzimlerinin (özellikle ALT, AST) KHB ve NAFLD'de karaciğer hücre hasarını göstermede önem taşıdıklarını ifade etmişlerdir (103). Feng ve arkadaşlarının 2023'te yaptığı çalışmada GGT düzeylerinin yalnızca karaciğer hasarını değil, aynı zamanda oksidatif stres, insülin direnci ve metabolik disfonksiyonla da ilişkili olduğunu göstermiş ve bu enzimin MASLD tanısında klinik değeri olabileceğini öne sürmüşlerdir (121). Liang ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada KHB ve MASLD birlikteliği olan hastalarda karaciğer inflamasyonu ile fibrozisinin daha şiddetli olmasına bağlı GGT'nin arttığı, bu nedenle GGT'nin KHB ve MASLD birlikteliğinde karaciğer hasarını yansıtan bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (122).

Mason ve arkadaşları tarafından yapılan derleme çalışmasında GGT'nin yalnızca karaciğer yağlanması ile değil aynı zamanda kolestatik karaciğer hastalıkları, obezite, kalp yetmezliği, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonla da ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmada GGT'nin KHB hastalarında steatoz veya MASLD tanısı için tek başına yeterli ve özgül bir biyobelirteç olamayacağı raporlanmıştır (123).

Çalışmamızda GGT ile disglisemi arasında anlamlı ilişki saptanırken, GGT ile artmış bel çevresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Bu durum, GGT'nin KHB'ye eşlik eden steatoz varlığıyla ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir. Diğer karaciğer fonksiyon testleri ile istatiksel anlamda ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda MASLD oranı, KHB tanısı alan bireylerde hem biyopsi hem de ultrasonografi verilerine dayanarak değerlendirildiğinde %52,6 olarak saptanmıştır. Bu oran, daha önce Türkiye genelinde bildirilen %38 düzeyinin üzerinde olup, HBV enfeksiyonlu bireylerde ek metabolik risklerin daha yoğun olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma Kronik hepatit B (KHB) hastalarında hepatik steatozun başta vücut kitle indeksi, bel çevresi, disglisemi ve hipertrigliseridemi olmak üzere kardiyometabolik risk faktörleriyle anlamlı ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Steatoz ile HBV DNA düzeyi ve serolojik belirteçler arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması bu süreçte konakçıya ait metabolik bozuklukların daha etkili olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızın çoğunda ileri derecede yağlanma bulunmaması ve inflamasyon varlığının ultrasonografik görüntüyü etkilemesi nedeniyle, USG ile tespit edilen hepatosteatoz oranı daha yüksek, ancak biyopsi ile saptanan oran daha düşük bulunmuştur. Buna karşın, noninvaziv oluşu, yaygın erişilebilirliği ve maliyet etkinliği nedeniyle USG, klinik pratikte ilk basamak değerlendirme aracı olarak önemini korumaktadır.

Çalışmamızda, hepatosteatoz varlığı ile ISHAK skorlama sistemine göre ileri evre fibrozis oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, HBV'ye bağlı fibroz progresyonunun yalnızca metabolik eşlikçilere bağlı olmayacağını, viral faktörlerin metabolik bozukluklardan bağımsız fibrotik süreci tetikleyebileceğini desteklemektedir.

Karaciğer fonksiyon testleri ile kardiyometabolik riskler arasında anlamlı farklılık saptanmamış olması, doğrudan hasta grubumuzun büyük ölçüde erken evre karaciğer hastalığı taşımasından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri, hepatosteatozun aynı hasta grubunda hem radyolojik (USG) hem de histopatolojik (biyopsi) yöntemlerle eş zamanlı değerlendirerek tanısal tutarlılığın değerlendirilmesine olanak sağlamış olmasıdır.

Çalışmanın retrospektif ve kesitsel nitelikte olması nedeniyle uzun dönemli takip verilerinin bulunmaması; fibrozis ilerleme süreci ve kardiyometabolik, hepatik komplikasyonlar gibi klinik sonuçların değerlendirilememesine neden olarak çalışmanın önemli bir sınırlılığı olarak öne çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, KHB'li

hastalarda genetik varyantlar ile yağlanma yatkınlığını ortaya koyacak analizler yapılamadığından genetik yatkınlığın steatoz gelişimine etkisi değerlendirilememiştir.

Biyopsinin invaziv bir işlem olması, 2024 yılı SUT kriterlerindeki değişiklikler ve veri eksiklikleri nedeniyle tüm biyopsi hastalarının çalışmaya dahil edilememesi, örneklem sayısının sınırlı kalmasına neden olmuştur.

Gelecekte yapılacak çalışmaların prospektif, çok merkezli ve daha geniş örnekleme sahip olacak şekilde planlanması; hastaların uzun dönemli takiplerinin yapılması; metabolik parametrelerin zaman içindeki değişimlerinin, karaciğer histolojisi ve noninvaziv görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi; ayrıca genetik belirteçlerin dahil edilmesi, bu alandaki bilgi birikimini daha da derinleştirecektir.

7. KAYNAKÇA

1. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. 2009 May;49(Suppl 5):S13–21. doi:10.1002/hep.22881

2. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jun 7;4:18035. doi:10.1038/nrdp.2018.35

3. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Life Sci*. 2021 Apr 15;271:119220. doi:10.1016/j.lfs.2021.119220

4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004

5. İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer yağlanması tanısında ve yağlanma miktarının belirlenmesinde radyolojik tanı yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014 Mar;18(1):112–18. Available from: https://guncel.tgv.org.tr/journal/48/pdf/100170.pdf

6. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi. Ankara: TKAD; 2021. Available from: https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafld-klinik-rehberi-2021.pdf

7. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023 Dec 1;79(6):1542–1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003

8. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Apr;12(2):351–66. doi:10.1128/CMR.12.2.351

9. Choi WM, Choi J, Lim YS. Hepatitis B: epidemiology, natural history, and diagnosis. In: *Comprehensive Guide to Hepatitis Advances*. 1st ed. Elsevier; 2023. p. 183–203. doi:10.1016/B978-0-323-98368-6.00007-0

10. 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 Oct 17;386(10003):1546–55. doi:10.1016/S0140-6736(15)61412-X

11. Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi: yayınların meta-analizi. In: Tabak F, Tosun S, editors. *Viral Hepatit*. 1st ed. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2013. p. 27–80.

12. World Health Organization. Hepatitis B [Internet]. 2024 Apr 9 [cited 2025 Feb 14]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b

13. Tosun S, Bozyaka İ, Ve E, Hastanesi A, Hastalıkları Ve Klinik E, Kliniği M, et al. VİRAL HEPATİTLERİN ÜLKEMİZDEKİ DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ.

14. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023 Mar 25;401(10381):1039–52. doi:10.1016/S0140-6736(22)01468-4

15. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1287–93. doi:10.1053/j.gastro.2007.02.055

16. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* [Internet]. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&id=8pKqDwAAQBAJ

17. Aktuğ-Demir N, Asan A, Ayaz C, Çelen MK, Köse Ş, Kuruüzüm Z, et al. Gebelikte Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu.

18. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;10(5):452–9. doi:10.1016/j.cgh.2011.10.041

19. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention. *Middle East J Dig Dis*. 2011;3(2):92–102. PubMed PMID: 25197539 [Internet]. [cited 2025 Feb 16]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25197539/

20. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021

21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B or C infections and breastfeeding. [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024 Feb 13 [cited 2025 Feb 16]. Available from: https://www.cdc.gov/breastfeeding-special-circumstances/hcp/illnesses-conditions/hepatitis-b-c.html

22. Eidelman AI. Breastfeeding and the use of human milk: an analysis of the American Academy of Pediatrics 2012 Breastfeeding Policy Statement. Breastfeed Med [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2025 Feb 16];7(5):323–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946888/

23. Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2025 Feb 17];38(11):1592–8. Available from: https://doi.org/10.1086/420935

24. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, eds. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel: Klinik El Kitabı. İstanbul: Content Ed Net; 2015.

25. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *Int J Med Sci* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2025 Feb 17];2(1):50–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968340/

26. Yılmaz H, Leblebicioğlu H. Hepatit B epidemiyolojisi ve korunma. *Turkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji - Özel Konular* [Internet]. 2010 [cited 2025 Feb 17];3(1):24–38. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-hepatit-b-epidemiyolojisi-ve-korunma-57714.html

27. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jan 7 [cited 2025 Feb 18];13(1):14–21. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i1.14

28. Michalak TI. The initial hepatitis B virus-hepatocyte genomic integrations and their role in hepatocellular oncogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Feb 19];24(19):11123. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms241911123

29. Börekçi G, Bekalp İ, Aras N. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarında MikroRNA'ların Rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2025 Feb 20];6(3):1–9. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/mersinsbd/issue/19534/207989

30. Arıkan A, Şanlıdağ T, et al. Hepatit B virusunun moleküler epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi* [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 20];29(1):1–7. Available from: https://doi.org/10.5152/kd.2016.14

31. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

32. Wei L, Ploss A. Core components of DNA lagging strand synthesis machinery are essential for hepatitis B virus cccDNA formation. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2025 Feb 20];5(5):715–26. Available from: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0678-0

33. Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ, et al. PD-1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 22 [cited 2025 Feb 20];7(6):e39179. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039179

34. Chang KM, Liu M. Chronic hepatitis B: immune pathogenesis and emerging immunotherapeutics. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2025 Feb 20];30:93–105. Available from: https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.004

35. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 11 [cited 2025 May 24];350(11):1118–29. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMra031087

36. Tülek N. Hepatit B infeksiyonlarının immünopatogenezi. *Flora* [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 22];24(1):1–10. Available from: https://www.floradergisi.org

37. Das A, Hoare M, Davies N, Lopes AR, Dunn C, Kennedy PT, et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection. *J Exp Med* [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2025 Feb 22];205(9):2111–24. Available from: https://doi.org/10.1084/jem.20072076Frontiers+3

38. Liu Y, Cheng LS, Wu SD, Wang SQ, Li L, She WM, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2025 Feb 22];130(11):907–19. Available from: https://doi.org/10.1042/CS20160069

39. World Health Organization, Zoratti M. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection: web annex 3.1: adult hepatitis C virus treatment systematic review*. Geneva: World Health Organization; 2018. (WHO/CDS/HIV/18.36). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277215/WHO-CDS-HIV-18.36-eng.pdf

40. Lok ASF, Lai CL. α-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 1989 Jan [cited 2025 Feb 23];9(1):110–5. Available from: https://doi.org/10.1002/hep.1840090119

41. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Lau DTY. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 Jan 14 [cited 2025 Feb 23];28(2):216–29. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i2.2

42. Akhan S, Aynıoğlu A, Çağatay A, Gönen İ, Günal Ö, Kaynar T, et al. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. *Klimik Derg* [Internet]. 2014 [cited 2025 Feb 23];27(1):2–18. Available from: https://doi.org/10.5152/kd.2014.26

43. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* [Internet]. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015 [cited 2025 Feb 23]. Available from: https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00001-0

44. Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2013 Feb [cited 2025 Feb 23];9(2):123–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647642/

45. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2025 Feb 23];48(2):335–52. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011

46. 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* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Feb 23];67(4):1560–99. Available from: https://doi.org/10.1002/hep.29800

47. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2025 Feb 23];67(2):370–98. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021

48. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Feb 23];10(1):1–98. Available from: https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4

49. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen HLA, Mutimer D, Pol S, et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2025 Feb 23];57(1):167–85. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010

50. Chu CM, Liaw YF, Pao CC, Huang MJ. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* [Internet]. 1989 Mar [cited 2025 Feb 25];9(3):452–6. Available from: https://doi.org/10.1002/hep.1840090319

51. Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2025 Feb 25];43(3):187–90. Available from: https://doi.org/10.1053/jinf.2001.0878

52. Yalçın K, Değertekin H, Alp MN, Tekeş S, Yıldız F, Kılınç N, et al. Tedavi edilmemiş kronik hepatit B'li hastalarda serum HBV DNA düzeylerinin HBeAg/anti-HBe durumu, karaciğer histolojisi, ALT düzeyleri ve yaşla korelasyonu. Turk Klin J Gastroenterohepatol [Internet]. 2003 [cited 2025 Feb 26];14(3):155–60. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-tedavi-edilmemis-kronik-hepatit-bli-hastalarda-serum-hbv-dna-duzeylerinin-hbeaganti-hbe-durumu-karaciger-histolojisi-alt-duzeyleri-ve-yasla-korelasyonu-35875.html

53. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 27];75(12):e14812. Available from: https://doi.org/10.1111/ijcp.14812

54. Danta M, Kim AY. Hepatobiliary Diseases. In: Magill AJ, Ryan ET, Solomon T, editors. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 28–34. Available from: https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4390-4.00004-7

55. Tabak F, Yurdaydın C, Kaymakoğlu S, Akarsu M, Akıncı EG, Akkız H, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Feb 28];28(Suppl 2):S73–83. Available from: https://doi.org/10.5152/tjg.2017.19

56. MacSween RNM, Burt AD, Portmann B, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, et al. *Pathology of the liver* [Internet]. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002 [cited 2025 Jun 18]. Available from: https://research.birmingham.ac.uk/en/publications/pathology-of-the-liver-4th-edition

57. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2025 Feb 28];22(6):696–9. Available from: https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6

58. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Dec 7 [cited 2025 Mar 2];20(45):16820–30. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16820

59. Poynard T, Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, et al. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat* [Internet]. 1997 May 1 [cited 2025 Mar 2];4(3):199–208. Available from: https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.1997.00141.x

60. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Mar 2];38(2):518–26. Available from: https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346

61. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Jan [cited 2025 Mar 3];93(1):44–8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00444.x

62. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/154590

63. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*. 2016 Mar;65(4):807–13. doi:10.1136/gutjnl-2015-309260

64. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz RS. Characterization of focal liver lesions (FLL) with acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry. *Ultraschall Med* [Internet]. 2010 Jul 22 [cited 2025 Mar 3];31(4):405–9. Available from: https://europepmc.org/article/med/20652853

65. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Mar 3];150(3):626–637.e7. Available from: https://www.gastrojournal.org/action/showFullText?pii=S0016508515017345

66. Lu LG, Zeng MDe, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol.* 2003 Nov;9(11):2574–9. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4656544/

67. Cui XW, Friedrich-Rust M, De Molo C, Ignee A, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF. Liver elastography, comments on EFSUMB elastography guidelines 2013. *World J Gastroenterol.* 2013 Oct 14;19(38):6329–36. doi:10.3748/wjg.v19.i38.6329. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i38.6329

68. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):169–84. doi:10.1055/s-0033-1335205

69. Palumbo E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):355–7. doi:10.1590/S1413-86702008000500011

70. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):808–16. doi:10.1056/NEJMoa020681

71. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2025 Mar 6];66(12):2715–25. Available from: https://doi.org/10.1093/jac/dkr388

72. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clin Ther. 2006;28(2):184–203. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014929180600052X

73. World Health Organization. *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals*. Geneva: World Health Organization; 2016. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/world-heatlth-statistics-2016.pdf

74. Pipitone RM, Ciccioli C, Infantino G, La Mantia C, Parisi S, Tulone A, et al. MAFLD: a multisystem disease. Ther Adv Endocrinol Metab [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Mar 8];14. Available from: https://doi.org/10.1177/20420188221145549

75. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328–57. doi:10.1002/hep.29367

76. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2025 Mar 19];31(Suppl):S32–50. Available from: https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0431

77. Değertekin B, Tözün 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 Mar;32(3):302–8. doi:10.5152/tjg.2021.20111

78. Gadiparthi C, Spatz M, Greenberg S, Iqbal U, Kanna S, Satapathy SK, et al. NAFLD epidemiology, emerging pharmacotherapy, liver transplantation implications and the trends in the United States. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Jun 28;8(2):215–21. doi:10.14218/JCTH.2020.00014

79. Liu M, Cao B, Luo Q, Song Y, Liu K, Wu D. Association between serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among Chinese children with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 8;15:1474384. doi:10.3389/fendo.2024.1474384

80. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):894–903. doi:10.1002/hep.23759

81. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). *The Journal of Turkish Family Physician*. 2011 Jun 18;2(2):50–7. Available from: https://turkishfamilyphysician.com/makaleler/derleme/hepatosteatoz-yagli-karaciger-hastaligi/

82. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842–5. doi:10.1016/S0016-5085(98)70599-2

83. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology*. 2021 Feb;73(2):833–42. doi:10.1002/hep.31518

84. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1341–50. doi:10.1056/NEJMra0912063

85. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004 Jul 15;114(2):147–52. doi:10.1172/JCI22422

86. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(5):1288–95. doi:10.1016/0016-5085(94)90516-9

87. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286–92. doi:10.1053/jhep.2003.50229

88. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Sep;54(3):1082–90. doi:10.1002/hep.24452

89. Munteanu M, Tiniakos D, Anstee Q, Charlotte F, Marchesini G, Bugianesi E, et al. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct 1;44(8):877–89. doi:10.1111/apt.13770

90. Miyata H, Miyata S. Speculation of the time-dependent change of FIB-4 index in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:5323061. doi:10.1155/2018/5323061

91. Boonchai P, Kositamongkol C, Jitrukthai S, Phothirat S, Mepramoon E, Nimitpunya P, et al. Clinical differences and non-alcoholic fatty liver disease-related factors of lean and non-lean patients with metabolic syndrome. *J Clin Med*. 2022;11(9):2445. doi:10.3390/jcm11092445

92. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer yağlanması ve non-alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenterol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 19];26(2):99–103. Available from: https://guncel.tgv.org.tr/journal/37/pdf/100014.pdf

93. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276(3):845–61. doi:10.1148/radiol.2015150619

94. Johnston RJ, Stamm ER, Lewin JM, Hendrick RE, Archer PG. Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements. *Abdom Imaging*. 1998;23(4):409–15. doi:10.1007/s002619900370

95. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486–501. doi:10.1002/hep.29302

96. Makalesi A, Tuncel F, Duman AA, Bozkurt İ, Çalıkoğlu A, Gürelik M, et al. Kronik viral hepatitli olgularda kombine non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı ve önemi. *Mersin Univ Saglık Bilim Derg*. 2021;14(1):77–86. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/mersinsbd/issue/60905/883097

97. 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. doi:10.1002/hep.24127

98. Leow WQ, Wing-Hung Chan A, Giovanni Mendoza PL, Lo R, Yap K, Kim H. Non-alcoholic fatty liver disease: the pathologist's perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29:302–18. doi:10.3350/cmh.2022.0329

99. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37(Suppl 1):85–9. doi:10.1111/liv.13301

100. 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. doi:10.1002/hep.25889

101. Gülşen A, Doğan İ. Hepatit B ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit birlikteliği: güncel yaklaşım. *Güncel Gastroenterol*. 2023;25(3):133–44. Available from: https://guncel.tgv.org.tr/journal/86/pdf/100672.pdf

102. Suvarna R, Shetty S, Pappachan JM. Efficacy and safety of Resmetirom, a selective thyroid hormone receptor-β agonist, in the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):1–14. doi:10.1038/s41598-024-70242-8

103. Diao Y, Tang J, Wang X, Deng W, Tang J, You C. Metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, and chronic hepatitis B: a narrative review. *Infect Dis Ther*. 2022;12(1):53. doi:10.1007/s40121-022-00693-5

104. Fernandez CJ, Alkhalifah M, Afsar H, Pappachan JM. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic viral hepatitis: the interlink. *Pathogens*. 2024;13(1):68. doi:10.3390/pathogens13010068

105. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Wu WJ, Hu JT, Huang YW. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance, and Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 1;14(23):6012. doi:10.3390/cancers14236012

106. Sefa Sayar M, Bulut D, Acar A. Evaluation of hepatosteatosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Arab J Gastroenterol*. 2023 Feb 1;24(1):11–5. doi:10.1016/j.ajg.2022.10.003

107. Shi MY, Wong C, Lee TP. Effect modification of hepatitis B viral load on the association between metabolic risk factors and hepatic steatosis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan 25;8:2. doi:10.21037/tgh-22-76

108. Duvnjak M, Lerotić I, Baršić N, Tomašić V, Jukić LV, Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 14;13(34):4539–50. doi:10.3748/wjg.v13.i34.4539

109. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: A study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;18(3):233–7. doi:10.1097/00042737-200603000-00008

110. Baclig MO, Reyes KG, Liles VR, Mapua CA, Dimamay MPS, Gopez-Cervantes J. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B: a study of metabolic and genetic factors. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2018;9(2):13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944810/

111. Hu D, Wang P, Wang X, Hu X, Huang D, Yan W, et al. The efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. *Heliyon*. 2024 Apr 15;10(7):e28653. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11000017/

112. Fernandez CJ, Alkhalifah M, Afsar H, Pappachan JM, Svicher V, Fernandez CJ, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic viral hepatitis: the interlink. *Pathogens*. 2024 Jan 10;13(1):68. doi:10.3390/pathogens13010068. Available from: https://doi.org/10.3390/pathogens13010068

113. Wu Y, Peng X, Zhu Y, Yan X, Chen W, Lin X. Hepatitis B Virus X Protein induces hepatic steatosis by enhancing the expression of liver fatty acid binding protein. *J Virol*. 2016 Feb 15;90(4):1729–40. doi:10.1128/JVI.02604-15

114. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – Availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2025 Jun 2];37(4):392–400. Available from: https://doi.org/10.1111/apt.12186

115. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2025 Jun 15];25(40):6053–62. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053

116. Lv H, Jiang Y, Zhu G, Liu S, Wang D, Wang J, et al. Liver fibrosis is closely related to metabolic factors in metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jun 2];13(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-28351-3

117. 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* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2025 Jun 15];23(7):1082–8. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05478.x

118. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Population-based longitudinal study of hepatitis B "e" antigen negative persons with chronic hepatitis B: level of HBV DNA and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jun 18];12(4):701–7. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.062

119. Chen X, Zhou J, Wu L, Zhu X, Deng H. MAFLD is associated with the risk of liver fibrosis and inflammatory activity in HBeAg-negative CHB patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:673–82. doi:10.2147/DMSO.S354586

120. Lv H, Jiang Y, Zhu G, Liu S, Wang D, Wang J, et al. Liver fibrosis is closely related to metabolic factors in metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1):1–10. doi:10.1038/s41598-023-28351-3. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-28351-3

119. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010 Winter;13(1):36–41. doi:10.1111/j.1751-7141.2009.00055.x. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2009.00055.x

120. Friedman SL. Hepatic Fibrosis and Cancer: The Silent Threats of Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jun 18];48(2):161–9. Available from: http://e-dmj.org/journal/view.php?number=2804
Available from: https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0240

121. Luo X, Li Z, Chen L, Zhang X, Zhu X, Wang Z, et al. Monocarboxylate transporter 1 in the liver modulates high fat diet induced obesity and hepatic steatosis in mice. *Metabolism* [Internet]. 2023 Jun;143:155537. Available from: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155537

122. Lv H, Jiang Y, Zhu G, Liu S, Wang D, Wang J, et al. Liver fibrosis is closely related to metabolic factors in metabolic associated fatty liver disease with hepatitis B virus infection. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 31];13(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-023-28351-3

123. Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Jun 1];13(1):36–41. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x