T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATOSTEATOZ GELİŞİMİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslıhan Ayşe Büber

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA HEPATOSTEATOZ GELİŞİMİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslıhan Ayşe Büber

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Derya Öztürk Engin
Uzm. Dr. Özge Çaydaşı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Hepatit B Virüsü 3
2.1.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı 3
2.1.2. Genom Organizasyonu 3
2.1.3. Viral Partiküller 3
2.1.4. Proteinler ve Fonksiyonları 4
2.1.5. Replikasyon Döngüsü 4
2.2. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi 5
2.3. Hepatit B Virüsünün Doğal Seyri ve Evreleri 5
2.4. Hepatit B Virüsü Tanı Testleri 7
2.5. Kronik HBV Enfeksiyonunda Non-invaziv Tanı Testleri 9
2.6. Kronik HBV Enfeksiyonunun Karaciğer Histopatolojisi 9
2.7. Kronik Hepatit B Tedavisi 11
2.8. Gebelik ve HBV 14
2.9. Tedavi Kesme Kriterleri 15
2.10. HBV Enfeksiyonundan Korunmada Neler Yapılmalıdır? 15
2.10.1.Aşılama 15
2.10.2.Pasif Bağışıklama 16
2.10.3.Kan Ve Vücut Sıvıları Ile Bulaşın Önlenmesi 16
2.10.4.Cinsel yolla bulaşın önlenmesi 16
2.10.4.Anneden bebeğe geçişin engellenmesi 16
2.10.5.Toplum sağlığı önlemleri 16
2.11. Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı 17
2.11.1. Yağlı Karaciğer Hastalığında Histopatolojik Özellikler 19

2.11.2. NAFLD Morfolojik Tanı sınıflaması 20
2.11.3. Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Hepatit B Virüsü 20
3. GEREÇ VE YÖNTEM 22
3.1. Tanımlamalar 22
3.2. Dahil Edilme Kriterleri 24
3.3. Hariç Tutma Kriterleri 24
3.4. Etik Kurul Onayı 24
3.5. Araştırma Verilerinin Analizi.....24
4. BULGULAR.....26
4.1. Ultrasonografi- Patoloji Uyumu 26
5. TARTIŞMA.....35
6. SONUÇLAR.....43
KAYNAKLAR.....44
ÖZGEÇMİŞ.....54

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benden her türlü desteklerini, hoşgörülerini ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve hocam sayın Prof. Dr. Derya Öztürk Engin'e,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocam sayın Doç. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ'a,

Beraber çalıştığım, tezime destek veren, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan başta Uzm. Dr. Özge Çaydaşı olmak üzere değerli uzmanlarıma,

Patoloji laboratuvarını kullanmama olanak sağlayan Prof. Dr. Dilek Yavuzer hocama ve preparatların yeniden değerlendirilmesinde özveriyle emek harcayan Uzm. Dr. Dilek Yılmaz'a,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık eden Dr. Candan Bayri, Dr. Merve Türkmen ve Dr. Dilara Ekinci başta olmak üzere, klinikteki tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Bugüne kadar bana büyük emekler vermiş olan canım annem Seval Büber'e, kıymetli babam Süleyman Büber'e, biricik kardeşim Mustafa Kağan Büber'e,

Sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslıhan Ayşe Büber

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği
AFP : Alfa-fetoprotein
ALT : Alanin amino transferaz
APRI : AST/Platelet oranı indeksi
AST : Aspartat amino transferaz
ccc DNA : Kapalı, kovalen ve sirküler deoksiribo nükleik asit
DNA : Deoksiribonükleik asit
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EASL : Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
ETV : Entekavir
FIB-4 : Fibrozis skor indeksi
HbA1c : Hemoglobin A1c testi
HBcAg : Hepatit B çekirdek antiijeni
HBcrAg : Hepatit B çekirdek ilişkili antijen
HBeAg : Hepatit B e-antijeni
HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni
HBV : Hepatit B virüsü
HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HSK : Hepatoselüler karsinom
IFN : İnterferon
KHB : Kronik hepatit B
LDL : Düşük dansiteli lipoprotein
MASH : Metabolik disfonksiyonla ilşkili steatohepatit
MASLD : Metabolik disfonksiyonla ilşkili steatotik karaciğer hastalığı
NA : Nükleozid/ nükleotit analogları
NAFLD : Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH : Non-alkolik steatohepatit
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
pgRNA : Pregenomik ribonükleik asit
qHBsAg : Kantitatif HBsAg
rcDNA : Gevşek sirküler DNA

SLD : Steatotik karaciğer hastalığı

TAF : Tenofovir alafenamid fumarat

TDF : Tenofovir disoproksil fumarat

TG : Trigliserit

TSH : Tiroit stimulan hormon

USG : Ultrasonografi

VHSD : Viral Hepatit Savaşım Derneği

VKİ : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Hepatit B virüsü (HBV).....5
Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri 7
Şekil 3. Akut hastalıkta serolojik bulgular 9
Şekil 4. SLD (steatotik karaciğer hastalığı)'nin alt tipleri 18
Şekil 5. Steatoz/ NASH ayrımı 19
Şekil 6.USG'nin hepatosteatoz tespitindeki performansı, ROC eğrisi 27
Şekil 7. Tedavi tipine göre steatoz oranları.....32

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri 7
Tablo 2. Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi 10
Tablo 3. Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda tedavi yanıtı 13
Tablo 4. Peg-IFN alfa kullanan hastalarda tedavi yanıtı 13
Tablo 5. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar 14
Tablo 6. Sekonder hepatik steatozun yaygın nedenleri 18
Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) 20
Tablo 8. Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) Skoru 20
Tablo 9. Hastaların virolojik parametrelere göre dağılımı 28
Tablo 10. Fibrozis derecelendirmesi 28
Tablo 11. Steatoz derecelendirmesi 28
Tablo 12. Fibrozis ve steatoz derecelerine göre hasta dağılım tablosu 28
Tablo 13. HBV DNA düzeylerine göre steatoz varlığı 28
Tablo 14. HBV DNA düzeylerine göre fibrozis derecesi 29
Tablo 15. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri 29
Tablo 16. İlaç gruplarının steatoz ile ilişkisi 30
Tablo 17. Biyokimyasal parametrelerin steatoz ile ilişkisi 31
Tablo 18. Patoloji parametrelerinin steatoz ile ilişkisi 32
Tablo 19. Multivaryant modelde istatistiksel anlamlı değişkenler 32
Tablo 20. Hastalarda serokonversiyon durumu dağılımı 34

ÖZET

Amaç: Kronik hepatit ve yağlı karaciğer hastalığı kronik karaciğer hastalığının önemli nedenleri arasında yer alır. Bu çalışmanın amacı, kronik hepatit B (KHB) hastalarında hepatosteatoz prevalansını belirlemek, steatoz gelişimine etki eden metabolik, virolojik ve klinik faktörleri değerlendirmek ve ultrasonografinin (USG) steatoz tanısındaki performansını histopatolojik bulgularla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Nisan 2021 ile Şubat 2024 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılmış 120 KHB hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, metabolik parametreleri (vücut kitle indeksi, bel çevresi, glukoz, HbA1c, lipid profili), virolojik göstergeleri (HBsAg, HBeAg, HBV DNA) ve histopatolojik olarak steatoz dereceleri değerlendirildi. USG ile steatoz tanısı olan 118 hastada USG–biyopsi uyumu analiz edildi. Steatoz için risk faktörleri lojistik regresyon analizleri ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastalarda histopatolojik olarak steatoz prevalansı %31,7 olarak saptandı. Steatoz varlığı yaş, bel çevresi, LDL ve HbA1c ile anlamlı ilişki gösterdi (p < 0,05). Lojistik regresyonda ileri yaş, artmış bel çevresi, yüksek LDL ve HbA1c düzeyleri bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. USG'nin steatoz tanısındaki duyarlılığı %71,1, özgüllüğü %60,0 idi. Yanlış negatif vakaların büyük kısmı <%5 yağlanmaya sahipti. Steatoz ile fibrozis, HBV DNA düzeyi, HBeAg durumu ve HBsAg/HBeAg serokonversiyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Antiviral tedavi altındaki hastalarda steatozun kısa dönem virolojik yanıt üzerine etkisi gözlenmedi.

Sonuç: KHB hastalarında hepatosteatoz önemli bir klinik sorun olup metabolik disfonksiyonla güçlü şekilde ilişkilidir. USG, orta düzeyde tanısal doğruluk sağlamakla birlikte minimal steatozu saptamada yetersizdir. Steatozun viral replikasyon ve erken tedavi yanıtı üzerine belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Metabolik faktörlerin yönetimi KHB hastalarının takibinde kritik öneme sahiptir ve daha fazla hastanın dahil olduğu prospektif çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, hepatosteatoz, ultrasonografi, biyopsi, metabolik risk faktörleri.

ABSTRACT

Aim: Chronic hepatitis B and fatty liver disease are important causes of chronic liver disease. This study aimed to determine the prevalence of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B (CHB), identify metabolic, virological, and clinical factors associated with steatosis, and assess the diagnostic performance of ultrasonography (USG) compared with histopathology.

Materials and Methods: Our study was conducted at the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, University of Health Sciences, between April 2021 and February 2024. A total of 120 CHB patients who underwent liver biopsy were included. Demographic data, metabolic parameters (BMI, waist circumference, glucose, HbA1c, lipid profile), virological markers (HBsAg, HBeAg, HBV DNA), and histological steatosis grades were evaluated. In 118 patients with available USG, diagnostic accuracy parameters were calculated. Risk factors for steatosis were analyzed using logistic regression. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: The prevalence of histologically confirmed steatosis was 31,7%. Steatosis was significantly associated with older age, increased waist circumference, higher LDL cholesterol, and elevated HbA1c ($p < 0.05$). Multivariate analysis identified age, waist circumference, LDL, and HbA1c as independent predictors. The sensitivity and specificity of USG for detecting steatosis were 71.1% and 60.0%, respectively. Most false-negative USG cases had < 5% steatosis. No significant association was found between steatosis and fibrosis, HBV DNA level, HBeAg status, or HBsAg/HBeAg seroconversion. Steatosis did not influence early virological response to antiviral therapy.

Conclusion: Hepatic steatosis is a common condition in CHB patients and is strongly associated with metabolic dysfunction. Although USG provides moderate diagnostic accuracy, it is limited in detecting minimal steatosis. Steatosis does not appear to affect viral replication or short-term antiviral treatment response. Management of metabolic factors is critical in the follow-up of CHB patients, and prospective studies including more patients are needed.

Keywords: Chronic hepatitis B, hepatic steatosis, ultrasonography, liver biopsy, metabolic dysfunction.

1. GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, akut ya da kronik seyir gösterebilen ve ciddi karaciğer hastalıklarına yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde yaklaşık 254 milyon kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde alınan enfeksiyonların yaklaşık %95'i kronikleşirken, erişkin dönemde gelişen enfeksiyonlarda bu oran %5 civarındadır (1). Kronik HBV enfeksiyonu, HBV'ye maruz kalan bireylerde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması olarak tanımlanır (2).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda siroz gelişme riski % 2-3 iken, hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riski siroz olmayanlarda % 1'in altında, sirozlu hastalarda ise yılda %2-3 olarak tahmin edilmektedir (3).

Karaciğeri etkileyen bir diğer önemli hastalık grubunu metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) ve metabolik disfonksiyona bağlı steatohepatit (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) oluşturmaktadır. Son yıllarda bu hastalıkların görülme sıklığı dünya genelinde hızlı bir şekilde artmaktadır. MASLD prevalansının 1990–2006 döneminde yaklaşık %25 civarında iken, 2016–2019 arasında %38.2'ye kadar yükseldiği bildirilmektedir (4).

Hepatik steatoz, abdominal obezite, dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci gibi kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir (5). MASLD tanısı için biyokimyasal testler, radyolojik görüntüleme ve patolojik incelemeyle doğrulanmış karaciğer yağlanmasına ek olarak obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ya da hipertansiyon gibi en az bir kardiyometabolik risk faktörünün bulunması gerekmektedir.

MASH ise MASLD'nin ilerlemiş formu olup; histolojik olarak steatoza ek olarak hepatoselüler balonlaşma ve lobüler inflamasyonun varlığı ile tanımlanır (6). MASLD'nin dünya çapında artış göstermesi, kronik HBV enfeksiyonu ile hepatosteatozun birlikteliğini klinik açıdan önemli bir sorun haline getirmiştir. Kronik HBV enfeksiyonunda hepatosteatoz görülme sıklığının ileri yaş, yüksek trigliserit düzeyi ve diğer metabolik parametrelerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7).

Literatürde, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatosteatozun siroz ve HSK gelişim riskini artırabileceği, ayrıca steatozun erken dönemde tanınmasının klinik açıdan önemli olduğu bildirilmiştir (8). Bununla birlikte, hepatosteatozun bazı durumlarda HBV

replikasyonunu baskılayabileceği ve HBsAg kaybı olasılığını artırabileceğine dair veriler de mevcuttur (9).

Literatürde, kronik HBV enfeksiyonu ile MASLD birlikteliğinin hastalığın seyrini nasıl etkilediği tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve bu iki hastalığın etkileşimine ilişkin veriler hâlen yetersizdir. Bu tez çalışmasının amacı, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda hepatosteatozun sıklığını ve gelişimine etki eden faktörleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

2.1.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsine ait, hepatotropik özelliği olan bir DNA (Deoksiribonükleik asit) virüsüdür (10). Hepatositlere yüksek afinite göstermesi nedeniyle karaciğer dokusunda yoğun replikasyon gerçekleştirir. Virion, dış yüzeyinde lipid zarfa gömülü üç yüzey proteini büyük (L), orta (M) ve küçük (S) taşır. İç kısımda ise ikozahedral simetriye sahip kapsid bulunur (11).

2.1.2. Genom Organizasyonu

HBV genomu kısmen çift zincirli, halkasal DNA yapısındadır ve yaklaşık 3.2 kb uzunluğa sahiptir. Genom üzerinde örtüşen dört açık okuma çerçevesi (ORF) bulunur.

- **S geni (PreS1/PreS2/S)**: L, M ve S yüzey proteinlerini kodlar.
- **C geni (precore/core)**: Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) ve sekresyon formu olan HBe antijeninin (HBeAg) sentezini sağlar.
- **P geni**: Polimeraz enzimini kodlar; bu enzim terminal protein, ters transkriptaz ve RNaz H bölgelerinden oluşur.
- **X geni**: HBx proteini üretir, sinyal yolaklarının düzenlenmesi, transkripsiyon ve DNA onarım mekanizmaları üzerinde etkilidir (12,13).

2.1.3. Viral Partiküller

HBV ile enfekte bireylerin serumunun elektron mikroskopu altında incelenmesiyle üç morfolojik form gözlenir (14):

1. Dane parçacıkları: 42-47 nm ikozahedral simetrik nükleokapsidleri içerir, bulaşıcıdır.

2. Filamentöz partiküller: 20 nm uzunluğunda, bulaşıcı olmayan yapılar, nükleokapsidi yoktur.

3. Sferik partiküller: Yaklaşık 20 nm çapında, enfektivitesi olmayan küresel yapılar, nükleokapsidi yoktur.

Olgun virionlara kıyasla çok daha fazla üretilen filamentöz ve küresel partiküller, bağışıklık sistemini yanıltarak kronikleşmeye katkıda bulunabilir. Ayrıca HBsAg, yalnızca

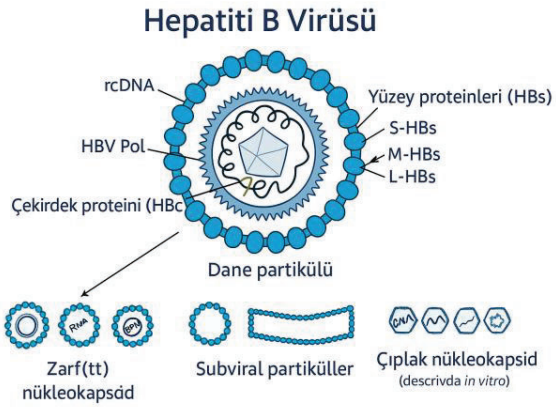
cccDNA'dan değil, konak genomuna entegre olmuş HBV dizilerinden de sentezlenebilir (15, 16).

2.1.4. Proteinler ve Fonksiyonları

- **Yüzey proteinleri (S, M, L)**: S (small) proteini virionun zarfının ve subviral HBsAg partiküllerinin ana bileşenidir (17). M proteini (middle) yüzey antijen oluşumu ile virüsün konak hücreye bağlanmasını sağlar (18). L (large) proteinin PreS1 bölgesi, hepatosit zarındaki sodyum taurokolat ko-taşıyıcı polipeptit (NTCP) reseptörüne bağlanarak enfeksiyonun başlatılmasını sağlar. Bu üç proteinin N-terminal bölgelerindeki farklılıklar, fonksiyonel çeşitliliğe neden olur (19).
- **Çekirdek proteinleri**: HBcAg, kapsidin yapısal bileşeni iken; HBeAg immün tolerans gelişimine katkı sunar. HBeAg'nin azalması, yüksek replikasyon evresinden düşük replikasyon evresine geçişin göstergesi olabilir (13, 15).
- **Polimeraz**: 845 aminoasitten oluşur; terminal protein bölgesi replikasyonu başlatır, ters transkriptaz RNA'dan DNA sentezini gerçekleştirir, RNaz H bölgesi ise pregenomik RNA (pgRNA)'yı parçalar (12).
- **HBx proteini**: Viral replikasyonun sürdürülmesinde rol oynar, ayrıca hücresel sinyal yolakları ve onkojenik süreçler üzerinde etkilidir (13).

2.1.5. Replikasyon Döngüsü

HBV, hepatositlere endositoz yoluyla girer. Sitoplazmada açığa çıkan nükleokapsid çekirdeğe taşınır ve gevşek sirküler DNA (rcDNA), yüksek stabiliteye sahip kovalent kapalı sirküler DNA (cccDNA) formuna dönüştürülür. cccDNA, tüm viral RNA transkriptlerinin sentezinde şablon görevi görür. PgRNA, kapsid proteinleriyle paketlenerek ters transkripsiyon sonucu rcDNA'ya dönüştürülür. Yeni oluşan DNA ya virionların üretiminde kullanılır ya da çekirdeğe taşınarak cccDNA rezervuarını güçlendirir. Hepatosit çekirdeğinde uzun süre kalıcı olan cccDNA, kronik enfeksiyonun ve reaktivasyonun temel biyolojik nedenidir (20).



Şekil 1. Hepatit B virüsü (HBV) (21)

2.2. Hepatit B Virüsü Epidemiyolojisi

HBV, akut hepatite yol açabilen ve kronikleşmesi durumunda siroz ya da HSK gelişimine neden olabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verilerine göre her yıl 1,2 milyon yeni vaka görülmektedir. 2022 yılında Hepatit B 'ye bağlı siroz ve HSK nedenli ölüm sebebinin 1,1 milyon olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ Batı Pasifik Bölgesi'nde 97 milyon, Afrika Bölgesinde 65 milyon, Güneydoğu Asya Bölgesi'nde 61 milyon, Doğu Akdeniz Bölgesi'nde 15 milyon, Avrupa Bölgesi'nde 11 milyon ve Amerika Bölgesi'nde beş milyon kişinin HBV ile enfekte olduğunu bildirmektedir (1).

HBsAg seropozitifliği, dünya genelinde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bazı bölgeler <%2 oranlarıyla düşük endemisite grubunda yer alırken, bazı bölgelerde ise >%8 oranlarına ulaşan yüksek endemisite söz konusudur (22). Türkiye HBV seroprevelansı %2-8 arasında olup orta endemisiteye sahip ülkeler arasındadır (23).

Sosyoekonomik koşullardaki iyileşme, aşılama programlarının uygulanması ve etkili antiviral tedavilerin kullanıma girmesi, birçok bölgede hepatit B prevalansının azalmasına katkı sağlamaktadır (22).

2.3. Hepatit B Virüsünün Doğal Seyri ve Evreleri

Kronik HBV enfeksiyonu, viral replikasyon ile konağın bağışıklık yanıtı arasındaki etkileşime dayalı dinamik bir süreçtir. Bu enfeksiyon her zaman kronik hepatit gelişimi ile sonuçlanmaz. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri beş farklı evrede incelenir. Bu evrelerin değerlendirilmesinde HBeAg durumu, HBV DNA düzeyi, alanin amino transferaz (ALT) aktivitesi ve karaciğerde inflamasyonun varlığı dikkate alınır (24).

Faz 1: HBeAg pozitif kronik enfeksiyon evresidir. Önceden immün toleran faz olarak tanımlanan bu dönemde, HBV antijenlerine karşı bağışıklık yanıtı oluşmadığından hepatosit hasarının bulunmadığı kabul edilir. ALT düzeyleri normal seyrederken, HBV DNA düzeyi oldukça yüksektir (22).

Faz 2: HBeAg pozitif kronik hepatit evresidir. Önceden immün temizlenme fazı olarak adlandırılan bu dönemde bağışıklık sistemi olgunlaştıkça HBV antijenlerine karşı immün yanıt gelişir. Hepatosit hasarı başladığından ALT seviyeleri yükselir. Enfekte hücre sayısının azalması ve interferonlar gibi sitokinlerin HBV replikasyonunu baskılaması sonucunda HBV DNA düzeyi giderek düşüş gösterir (22).

Faz 3: HBeAg negatif kronik enfeksiyon evresidir. Önceden inaktif faz olarak adlandırılan bu dönemde, immün temizlenme sürecinin sonunda bağışıklık sistemi HBV replikasyonunu baskılar ve HBV DNA düzeyleri belirgin şekilde azalır. HBV antijen ekspresyonunun düşmesiyle immün yanıt zayıflar. ALT değerleri normal sınırlarda seyreder ve HBV DNA düşük düzeyde kalır. Ancak immün temizlenme süreci uzun ve şiddetli geçmişse, inaktif faza girildiğinde ileri derecede karaciğer hasarı oluşmuş olabilir ve bu durum siroz gelişimine yol açabilir (22).

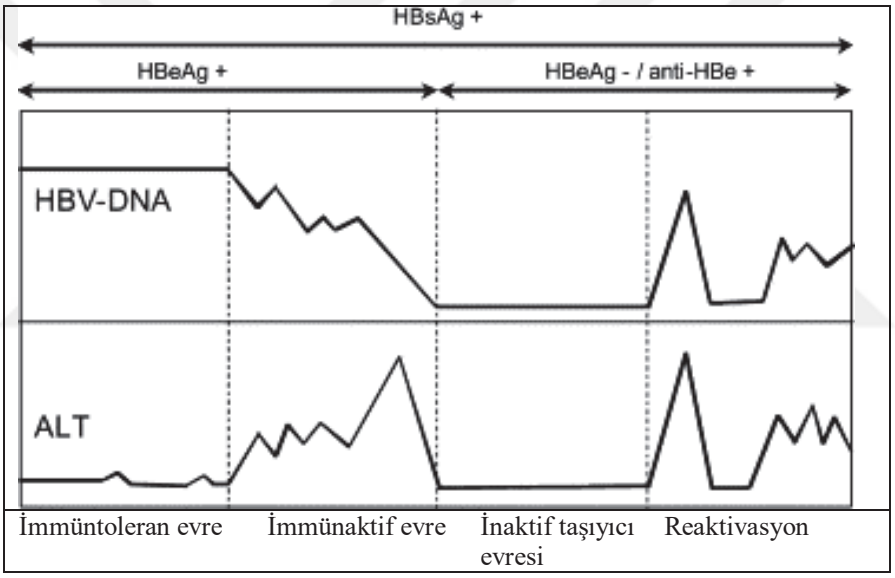
Faz 4: HBeAg negatif kronik hepatit evresidir. İnaktif fazı takiben, HBV'nin antijenik yapısında meydana gelen değişiklikler nedeni ile viral replikasyonda yeniden artış görülebilir. İmmün yanıt sonucunda ALT düzeyleri yükselir. Bu süreçte karaciğer dokusunda tekrar hücresel hasar ve inflamasyon gelişir. Hastalık bu dönemde baskılanma ve alevlenme ile dalgalı bir seyir gösterebilir (22).

Faz 5: HBsAg negatif evredir. HBsAg'nin kaybolması ve anti-HBc pozitifliği ile birlikte saptanabilir veya saptanamayan düzeylerde anti-HBs varlığıyla karakterizedir. Literatürde okkült (gizli) HBV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. ALT düzeyleri normal sınırlarda seyreder. HBV DNA çoğunlukla saptanamaz. Karaciğerde HBV DNA cccDNA formunda bulunabilir. HBsAg kaybı öncesinde siroz gelişmişse, bu hastaların HSK riski açısından takip edilmeleri gerekir. Ayrıca immünosupresyon varlığında HBV reaktivasyonu ortaya çıkabilir (24).

Tablo 1. Kronik hepatit B enfeksiyonunun doğal seyri

	HbeAg pozitif		HbeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HbsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HbeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	10^4–10^7 IU/ml	<2.000 IU/ml	>2.000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek*
Karaciğer hastalığına progresyon	Yok / minimal	Orta / şiddetli	Yok	Orta / şiddetli
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit

*Sürekli ya da aralıklı olarak yüksek olabilir. 22 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.



Şekil 2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri (25)

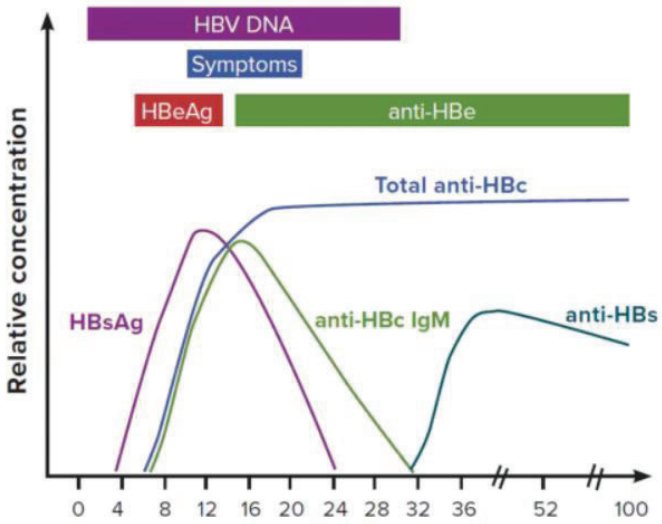
2.4. Hepatit B Virüsü Tanı Testleri

- **HBsAg:** Akut hepatit B enfeksiyonu HbsAg'nin negatif olması durumunda büyük olasılıkla dışlanır. HbsAg sonucunun pozitif olması hastanın HBV ile enfekte olduğunu gösterir. HbsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif kalması durumunda kronik HBV enfeksiyonu tanısı konulur (26).
- **Anti-HBs:** Hastanın HBV'ye karşı geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılanma sonucu bağışıklık kazandığını gösterir**.** Kronik hepatit B **(**KHB) hastalarında %1'in altında bir oranla hem HbsAg hem de Anti-Hbs pozitifliği birlikte olabilir (26).

- **Anti-HBc IgM:** Pencere döneminde HBsAg ve anti-HBs negatifken tek serolojik belirteç olarak anti-HBcIgM saptanabilir. HBV ile kronik enfekte bazı olgularda anti-HBcIgM yıllarca pozitif kalabilir. HBsAg pozitifliği ve anti-HBcIgM negatifliği, enfeksiyonun kronik olduğunu düşündürür (26).
- **Kantitatif HBsAg (qHBsAg):** HBsAg düzeylerinin kantitatif ölçümü, kronik hepatit B hastalık seyrinin ve tedavisinin izlenmesinde giderek daha önemli bir biyobelirteç haline gelmektedir (27). HBV DNA yükünün <2000 IU/mL olması ve HBsAg düzeyinin <1000 IU/mL olmasının HBeAg-negatif hastalarda daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür (28). Antiviral tedavi süresince kantitatif HBsAg takibi, HbsAg kaybına ulaşmak için gerekli tedavi süresini ve tedavi sonrası kalıcı yanıt ihtimalini öngörmede yol gösterici olabilir (22).
- **HBeAg ve Anti-HBe antikoru:** HBsAg pozitif hastalarda HBeAg varlığının gösterilmesi, genellikle aktif viral replikasyonun sürdüğünü ve bulaştırıcılığın yüksek olduğunu gösterir (29). Erişkinlerde, ALT düzeyi yüksek olan olgularda HBeAg serokonversiyonu yıllık %10–15 oranında meydana gelmektedir (30).
- **Anti Hbc antikoru:** Anti-HBc antikoru, kişinin HBV ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Hepatit B aşılaması anti-HBc pozitifliğine yol açmaz (2). Anti-HBc antikorlarının pozitifliği yaşam boyu sürebilir. Akut hepatit B enfeksiyonunun ardından Anti-HBc IgM antikoru altı ay boyunca pozitif kalırken, Anti-HBcIgG daha geç dönemde ortaya çıkar ve ömür boyu kalıcı hale gelir. Kronik HBV enfeksiyonunda anti-Hbc IgM düşük düzeylerde pozitif tespit edilebilir (32).
- **HBV DNA:** Virüsün genomik replikasyonunun bir göstergesi olup, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Konvensiyonel kalitatif HBV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin ardından kantitatif hibridizasyon PCR yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde kantitatif real-time PCR**,** yaklaşık <10 IU/mL'den 100 milyon IU/mL'ye kadar daha geniş bir aralıkta kullanılmaktadır (29).

Akut HBV enfeksiyonunun erken evrelerinde, HBsAg düzeyleri tespit eşiğinin altına düşebilir ve yanlış negatif sonuçlar görülebilir. HBV DNA pozitifken HBsAg'nin henüz saptanamadığı 'pre-HBsAg' pencere dönemi haftalarca sürebilir. İmmünsüpresif durumlarda görülen persistan veya reaktif HBV enfeksiyonlarında HBsAg düzeyleri düşük

seyredebilir. Bu nedenle, nükleik asit testlerinin bulunmadığı koşullarda, tespit eşiği 0.05 IU/mL'nin altında olan yüksek duyarlılıklı HBsAg testleri tanısal açıdan değerli olabilir (22).



Şekil 3. Akut hastalıkta serolojik bulgular (34)

2.5. Kronik HBV Enfeksiyonunda Non-invaziv Tanı Testleri

KHB enfeksiyonunda karaciğer hasarının değerlendirilmesinde biyopsi altın standart olarak kabul edilse de non-invaziv tanı yöntemleri son yıllarda güvenli ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle ön plana çıkmıştır. Non-invaziv yöntemler, serum biyokimyasal testleri ve görüntüleme temelli elastografi olarak iki grupta incelenir. Serum biyokimyasal testleri Aspartat amino transferaz (AST)/Trombosit Oran İndeksi (APRI) ve Fibrozis-4 indeksi (FİB-4) fibrozis derecesi hakkında bilgi verir. FIB-4> 1,45 veya APRI >0,5 ileri fibroz olasılığının yüksek olduğunu düşündürür (22,24).

FIB-4 ve APRI testleri aşağıda verilmiştir.

FIB-4 = (Yaş [yıl] × AST [U/L]) / (Trombosit [10^9/L] × √ALT [U/L]) (34)

APRI = [(AST / AST üst normal sınır) / Trombosit (10^9/L)] × 100 (35)

2.6. Kronik HBV Enfeksiyonunun Karaciğer Histopatolojisi

Kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğerde lenfosit ağırlıklı inflamasyon ve buna eşlik eden hepatosit hasarı en belirgin histolojik bulgulardır. Hücre ölümü, hepatosit kaybı (spotty nekroz) ya da daha geniş alanları içeren yaygın ve köprüleşen nekroz şeklinde gelişebilir. Portal inflamasyonun parankime ilerlemesiyle oluşan interfaz nekrozu fibrozis

sürecinin başlangıcı olarak kabul edilir. Hepatositlerde balonlaşma, asidofilik cisimcikler ve hafif yağlanma saptanabilir. Hastalığın evresine göre akut dönemde lobüler, kronik fazda portal-periportal değişiklikler baskındır (36).

Knodell ve arkadaşlarının 1981'de geliştirdikleri skorlama kronik hepatitlerin sayısal olarak değerlendirilmesine imkan sağlamıştır. Günümüzde ise İshak ve arkadaşlarının 1995 yılında geliştirdiği Modifiye Knodell/Histolojik Aktivite indeksi (HAİ) skorlama sistemi kullanılmaktadır. Periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon, fokal nekroz ve portal inflamasyon değerlendirilerek elde edilen puanların toplamı, histolojik aktivite indeksi HAİ olarak adlandırılır ve karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini göstermektedir. Portal genişleme, fibröz köprüleşmeler, nodüller, yaygınlıklarına göre derecelendirilir. Bu skorlama sistemi kapsamında HAİ en fazla 18 puan üzerinden değerlendirilir: 1–6 puan aralığı hafif, 7–12 aralığı orta ve 13–18 aralığı şiddetli inflamasyonu göstermektedir. Fibrozis ise altı evrede sınıflandırılmakta olup, özellikle 5. ve 6. evreler sirotik dönemi temsil etmektedir. Modifiye HAİ derecelendirme skoru tabloda verilmiştir (37).

Tablo 2. Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi

A. Periportal veya periseptal interfaz hepatiti

Derece	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4

B. Konfluent nekroz

Derece	Skor
Yok	0
Fokal konflüent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6

C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptosiz ve fokal inflamasyon

Derece	Skor
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük büyütmede)	4

D. Portal inflamasyon

Derece	Skor
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

E. Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz

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

(Kaynak 37'den alınmıştır.)

2.7. Kronik Hepatit B Tedavisi

KHB tedavisinin amacı; yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini artırmak, HCC ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonları önlemektir. Tedavi başarısını değerlendirmede HBV DNA'nın kalıcı baskılanması, ALT normalizasyonu ve HBsAg kaybı gibi biyokimyasal ve virolojik belirteçler kullanılmaktadır. Ayrıca tedavinin ek hedefleri arasında HBeAg pozitif hastalarda anti-HBe serokonversiyonu (HBV DNA <2000IU/mL ile birlikte), karaciğer fibrozisinin gerilemesi, HBV ile ilişkili karaciğer dışı bulguların düzelmesi, yaşam kalitesinin artırılması, HBV bulaşının ve reaktivasyonunun önlenmesi yer almaktadır (22).

Pegile interferon-α (PEG-IFNα) ve nükleoz(t)id analogları (NA'lar), hepatosit çekirdeğinde bulunan cccDNA'yı ve konak genomuna entegre olmuş viral DNA'yı yok edemedikleri için tam bir kür sağlayamamaktadır. Bundan dolayı günümüzde alternatif hedef "fonksiyonel kür" olup HBV DNA ve HBsAg'nin kalıcı olarak saptanamaz hale gelmesi veya HbsAg serokonversiyonunun gelişmesi ile nitelendirilmektedir (38).

2025 EASL Klinik Uygulama Rehberi'ne göre, HbsAg pozitif serumda HBV DNA saptanabilir düzeyde olan bireyler tedaviye aday olarak değerlendirilir. HBV DNA düzeyi, serum ALT düzeyi, karaciğer fibrozis evresi ve HCC gelişme riskine bakılarak tedavi endikasyonuna karar verilir (22).

1. HBeAg pozitif veya HBeAg negatif KHB'li hastalarda, HBV DNA düzeyinin ≥2.000 IU/ml'nin üzerinde olması ve ALT düzeyinin normal üst sınırından

yüksek olması ve/veya anlamlı fibrozis varlığında antiviral tedavi verilmelidir (güçlü öneri).

2. Sirozu olan hastalarda, ALT düzeyi ne olursa olsun, HBV DNA saptanabilir ise tedavi verilmelidir (güçlü öneri).
3. Karaciğer biyopsisinde Metavir fibroz skoru F3'ün üzerinde olan veya karaciğer sertlik ölçümü (LSM) >8 kPa olarak saptanan ileri evre karaciğer hastalığı bulunan hastalarda, HBV DNA saptanabilir ise viremi düzeyi ve ALT seviyesinden bağımsız, tedavi başlanabilir (zayıf öneri).
4. HBV DNA düzeyi sürekli 2.000 IU/ml'nin altında ve ALT düzeyi sürekli normal üst sınırın üzerinde olan hastalarda tedavi başlanabilir. Ancak bu durumda, karaciğer hastalığına neden olabilecek diğer nedenlerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (zayıf öneri).
5. HBeAg pozitif kronik enfeksiyonu bulunan ve HCC riski artmış bireylerde tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri).
6. HBeAg pozitif ya da negatif kronik enfeksiyonu bulunan ve HBV ilişkili ekstrahepatik bulguları olan hastalara tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri).
7. İmmünsüpresif tedavi planlanan veya immün yetmezliği bulunan HBeAg pozitif ya da negatif kronik enfeksiyonlu bireylere, hepatit gelişimini önlemek amacıyla antiviral tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri).
8. Seçilmiş HBeAg pozitif ya da negatif kronik enfeksiyonu olan bireylerde, HBV bulaşını önlemek amacıyla tedavi başlanabilir (zayıf öneri).
9. HBV DNA düzeyi ≥ 200.000 IU/ml'nin üzerinde olan gebelerde, anneden bebeğe geçişi önlemek amacıyla antiviral tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri).
10. HBeAg negatif kronik enfeksiyonu olan ve hepatoselüler karsinom (HCC) riski yüksek olan bireylere tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri) .

Kronik hepatit B'de tedavi yanıtları virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak sınıflandırılabilir. Tedavi yanıtları tedavi süresince ve tedavi sonrasında farklı zaman noktalarında değerlendirilebilir. Virolojik yanıt tanımları, tedavinin zamanlamasına ve kullanılan tedavi türüne göre değişiklik gösterebilir (22).

Tablo 3. Nükleoz(t)id analogu kullanan hastalarda tedavi yanıtı

Virolojik yanıt	Saptama limiti <10 IU/ml olan PCR testi ile kanda virusun tespit edilememesi
Kısmi virolojik yanıt	Tedaviye uyumlu hastada HBV DNA düzeyinde >1 $\log_{10}$ IU/ml azalma olmasına rağmen, 12. ayda HBV DNA'nın ölçülebilir seviyede bulunması
Primer yanıtsızlık	NA tedavisinin 12. haftasında HBV DNA'da <1 $\log_{10}$ IU/ml düşüş olması
Virolojik kırılma	Daha önceki en düşük düzeyden >1 $\log_{10}$ IU/ml artışın saptanması
Persistan viremi	TDF, TAF veya ETV tedavisi sırasında HBV DNA'nın azalma olmadan plato şeklinde olması veya 96. haftada pozitif bulunması
Persistan düşük düzey viremi	TDF, TAF veya ETV altında HBV DNA'nın <2000 IU/ml bulunması

NA: Nükleoz(t)id analoğu; ETV:Entekavir; TDF:Tenofovir disoproksil fumarat; TAF:Tenofovir alafenamid fumarat; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, 24 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 4. Peg-IFN alfa kullanan hastalarda tedavi yanıtı

Virolojik yanıt	Tedavinin 6. ayında ve bitiminde HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml'nin altında olması
Kalıcı virolojik yanıt	Tedavi tamamlandıktan en az 12 ay sonra HBV DNA seviyesinin 2000 IU/ml'nin altında kalması
Serolojik yanıt	HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon gelişmesi; HBsAg kaybı veya anti-HBs oluşması
Biyokimyasal yanıt	Serum ALT değerlerinin normal referans aralığına düşmesi
Histolojik yanıt	Fibrozis skorunda artış olmaksızın, nekroinflamatuvar aktivite skorunda en az 2 puanlık bir düzelme saptanması

ALT: Alanin amino transferaz; 24 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Kronik HBVtedavi stratejileri genellikle PegIFN veya nükleoz(t)id analoglarını (NA) içerir. NA'lar dünya genelinde en yaygın olarak tercih edilen seçenektir. Birinci basamak tedavinin direnç bariyeri güçlü olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid fumarat (TAF) veya entekavir (ETV) içeren antiviral ile olması önerilir (22).

Pegile interferon, özellikle genç, yüksek ALT düzeylerine sahip, HBV DNA'sı düşük–orta seviyelerde olan ve genotip A veya B ile enfekte HBeAg-pozitif hastalarda

tercih edilebilir. Bu şekilde HBeAg serokonversiyonu ile HBsAg kaybı olasılığını artırılmaya çalışılır. Ayrıca yüksek ALT düzeylerine, düşük–orta HBV DNA seviyelerine sahip olan, genotip A veya B ile enfekte HBeAg-negatif hastalarda; tedavinin süreli olmasını tercih eden ve PegIFN'e uygun klinik profile sahip hastalarda kullanılabilir. Bu tedavinin temel amacı, HBsAg kaybı veya HBsAg düzeylerinde belirgin bir azalma sağlayarak fonksiyonel kür şansını artırmaktır (22).

Aşağıdaki tabloda kullanılan ilaçlar ve dozları belirtilmiştir.

Tablo 5. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçlar

Entekavir (nükleozit)	0,5 mg günlük/ lamivudin dirençli olgularda günlük 1 mg
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF, nükleotid)	Günlük 300 mg
Tenofovir alafenamid (TAF, nükleotid)	Günlük 25 mg
Lamivudin (3TC, nükleozit)	Günlük 100 mg
Adefovir dipivoksil (nükleotid)	Günlük 10 mg
Telbivudin (LdT, nükleozit)	Günlük 600 mg
Peginterferon alfa-2a	135-180 µg-haftada bir kez/48 hafta
Peginterferon alfa-2b	1.5 µg/kg haftada bir kez/48 hafta

(24 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Entekavir'in klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkisi baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, nazofarenjit, yorgunluk, baş dönmesi, üst karın ağrısı ve mide bulantısı idi. Ayrıca KHB tedavisinde kullanılan etkili tedaviler arasında mitokondriyal toksisiteye yol açan en masum antiviral ajandır. NA'larla tedavi sonrasında laktik asidoz, mitokondriyal toksisite sonucu ortaya çıkabilir. Tenofovire bağlı böbrek bozuklukları, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve kemik yoğunluğunda azalma yan etkileri görülebilir (39).

2.8. Gebelik ve HBV

Lamivudin, ETV ve adefovir, FDA tarafından "Kategori C" ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Tenofovir ve telbivudin ise "Kategori B" ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu ilaçların gebeliğin ilk trimesterinde kullanıldığında dahi fetal malformasyon riskini artırmadığı bildirilmiştir. Gebelikte önerilen antiviral ilaç tenofovirdir. Tedavi endikasyonu varsa ya da anne-bebek arasındaki perinatal bulaşı önlemek için tedavi başlanması ya da sürdürülmesi önerilir (22).

2.9. Tedavi Kesme Kriterleri

EASL Hepatit B kılavuzuna göre aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar tedavi kesilmesi açısından değerlendirilebilir (22).

1. HBV tedavisi deneyimli hekimle birlikte yakın izlem koşulu sağlanmadan kesilmemelidir. Tedavi kesilirken HBsAg düzeyi, HBeAg durumu, eşlik eden hastalıklar, HBV DNA baskılanma süresi, fibrozis evresi ve hastanın tercihi dikkate alınmalıdır (güçlü öneri).
2. En güvenli kesme ölçütü HBsAg kaybı olduğunda Anti-Hbs serokonversiyonu olsun ya da olmasın eşlik eden risk faktörü yoksa NA kesilebilir (güçlü öneri).
3. HbsAg pozitif hastalarda tedavi kesimi düşünüldüğünde HbsAg düzeylerine bakılmalı (güçlü öneri).
4. HBeAg-pozitif, ileri evre karaciğer hastalığı yoksa HBeAg/anti-HBe serokonversiyonuve HBV DNA'nın negatifliği görüldükten ≥ 12 ay sonra yakın izlem sağlanabiliyorsa NA kesilebilir (zayıf öneri).
5. HBeAg negatif ileri evre karaciğer hastalığı olmayan seçilmiş hastalarda, HBV DNA en az 3-4 yıldır tespit edilemiyorsa, HBsAg seviyesi düşükse, tedavi kesildikten sonra hasta yakın takip edilebilecekse NA tedavisi HBsAg kaybından önce kesilebilir (zayıf öneri).
6. HBsAg düzeyine ek olarak, Hepatit B çekirdek ilişkili antijen (HBcrAg) ve HBV RNA düzeyleri, tedaviyi kesmeden önce hasta sınıflandırmasında kullanılabilir (zayıf öneri).

2.10. HBV Enfeksiyonundan Korunmada Neler Yapılmalıdır?

Hepatit B virüsü (HBV) dünya genelinde mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı problemi olmakla beraber uygun aşılama ve koruyucu önlemler ile büyük oranda önlenebilir (1,22).

2.10.1.Aşılama

HBV'ye karşı en etkili korunma yöntemi aşılamadır. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde tüm yenidoğanlara aşı yapılması önerilmektedir (1). Standart aşılama şeması 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozdan oluşmaktadır (40).

Sağlık çalışanları, diyaliz hastaları, damar içi madde kullanan bireyler ve yüksek riskli cinsel davranışları olan kişiler de mutlaka aşılanmalıdır (41). Aşı sonrası anti-HBs düzeyinin 10 IU/L'nin üzerinde olması koruyuculuk için yeterlidir (32).

2.10.2. Pasif bağışıklama

Aşılanmamış bireylere maruziyetten sonra ilk 24 saat içinde hem hepatit B immünoglobulini (HBIG) hem de hepatit B aşısı uygulanmalıdır. HBIG ile hepatit B aşısı aynı anda ancak farklı enjeksiyon bölgelerine yapılabilir (32).

Özellikle HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde hem HBIG hem de aşı yapılması önerilmektedir. HBV enfeksiyonuna duyarlı sağlık çalışanlarına iğne batması gibi kazara maruziyetlerde HBIG ile birlikte aşılama yapılması gereklidir (32,42).

2.10.3. Kan ve vücut sıvıları ile bulaşın önlenmesi

Kan ve kan ürünleri mutlaka HBV açısından taranmalıdır (43). Sağlık çalışanları riskli hastalara temas ederken standart önlemleri almalıdır (106).

2.10.4. Cinsel yolla bulaşın önlenmesi

Korunmasız cinsel ilişki HBV bulaşında önemli bir faktör olduğundan prezervatif kullanımı bulaş riskini azaltır (44).

2.10.4. Anneden bebeğe geçişin engellenmesi

Tüm gebeler HBV açısından taranmalıdır (42). HBsAg pozitif gebelerin bebeklerine doğumda hem HBIG hem de aşı uygulanması önerilmektedir (22). Viral yükü yüksek olan gebelerde üçüncü trimesterden itibaren tenofovir tedavisi başlanarak dikey bulaş riski azaltılabilir (2).

2.10.5. Toplum sağlığı önlemleri

HBV taşıyıcılarının aile bireyleri ve yakın temaslıları taranmalı ve aşılanmalıdır. Topluma yönelik farkındalık ve eğitim programları bulaşın kontrol altına alınmasında ve aşılamanın yaygınlaştırılmasında önemlidir (45).

2.11. Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

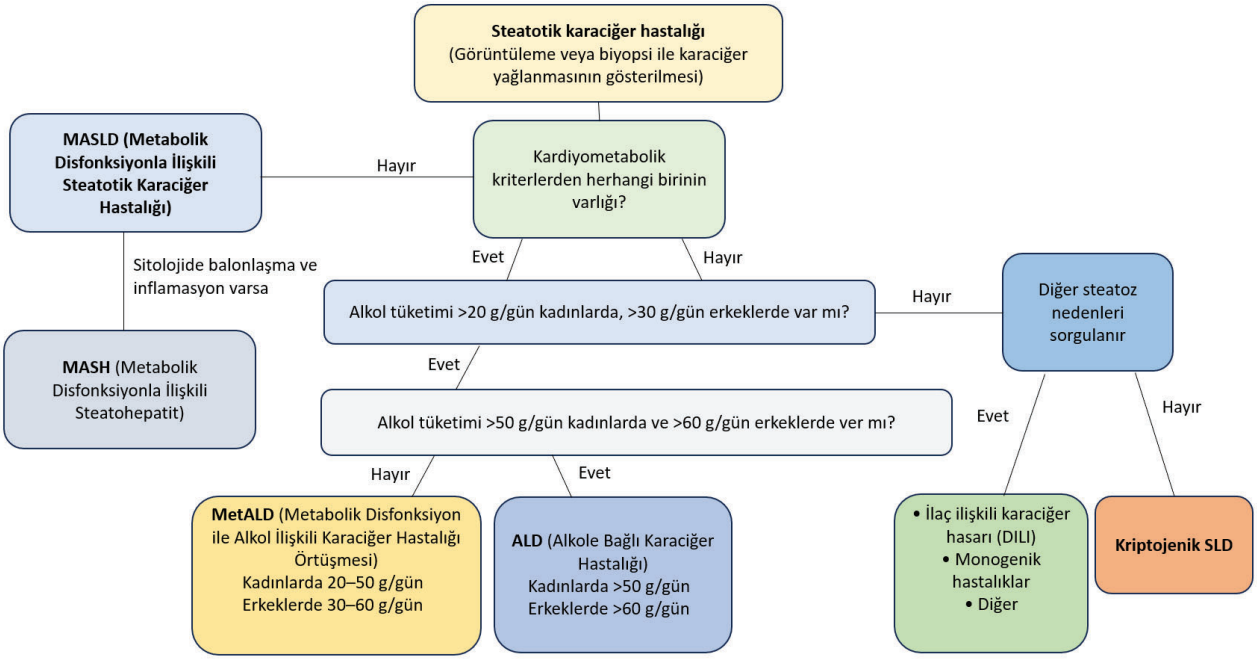
Kılavuzlara göre, MASLD terimi, daha önce non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak adlandırılan klinik tablonun güncellenmiş halidir (6). Yeni sınıflamada, steatotik karaciğer hastalığı (SLD) kavramı, karaciğer yağlanmasıyla seyreden tüm olguları kapsayan bir üst başlık olarak tanımlanmıştır. SLD'nin alt tipleri arasında MASLD**,** MASH, metabolik ve alkol etkenlerinin birlikte rol oynadığı MetALD**,** alkole bağlı olmayan diğer nedenlerle gelişen steatotik karaciğer hastalıkları ve nedeni belirlenemeyen (kriptogenik) SLD yer almaktadır. MASLD tanısının konulabilmesi için aşağıdaki koşulların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (6).

1. Karaciğer yağlanmasının varlığı görüntüleme yöntemleri veya karaciğer biyopsisi ile saptanmalıdır.
2. Kardiyometabolik risk faktörlerinden en az birinin bulunması: Obezite/fazla kilolu olma, tip 2 diyabet/prediyabet, insülin direnci, dislipidemi veya hipertansiyon gibi metabolik bozukluklardan en az birinin mevcut olması gereklidir.
3. Zararlı düzeyde alkol tüketiminin dışlanması gereklidir. Alkol alımı, kadınlarda <20 g/gün, erkeklerde <30 g/gün altında olmalıdır.

MASLD geniş bir klinik yelpazeye sahiptir ve üç evreyi kapsar (6):

1. Yalnız steatoz (MASL): İnflamasyon olmaksızın karaciğer yağlanmasının varlığı.
2. Steatohepatit (MASH): İnflamatuvar yanıtın eşlik ettiği aktif karaciğer hasarı.
3. İleri evre fibrozis veya siroz: Uzun süreli inflamasyon sonucu gelişen dokunun yeniden yapılanması süreci

MASLD spektrumunun inflamatuvar formu olan MASH, histolojik incelemede hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyon bulgularının varlığıyla tanımlanır. Bu tablo, ilerleyen dönemlerde fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimi açısından klinik önem taşımaktadır (6).



Şekil 4. SLD (steatotik karaciğer haltalığı)'nin alt tipleri (6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.)

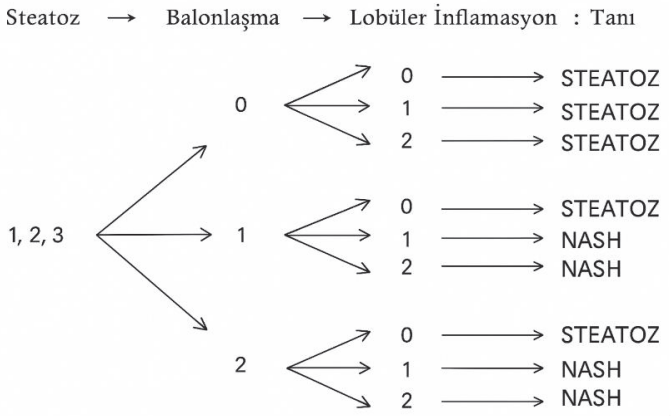
Tablo 6. Sekonder hepatik steatozun yaygın nedenleri (46)

Makroveziküler Steatoz
Aşırı alkol tüketimi
Hepatit C (genotip 3)
Wilson hastalığı
Lipodistrofi
Açlık
Parenteral beslenme
Abetalipoproteinemi
İlaçlar (mipomersen, lomitapid, amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler)
Mikroveziküler Steatoz
Reye sendromu
İlaçlar (valproat, antiretroviral ilaçlar)
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
HELLP sendromu
Doğumsal metabolizma bozuklukları (lesitin-kolesterol asiltransferaz eksikliği, kolesterol ester depolama hastalığı, Wolman hastalığı gibi)

2.11.1. Yağlı Karaciğer Hastalığında Histopatolojik Özellikler

Histopatolojik inceleme, yağlı karaciğer hastalığı tanısında ve evrelemesinde altın standart yöntemdir. Mikroskopik olarak tipik bulgular; zon 3'te (sentrilobüler) steatoz**,** lobüler inflamasyon**,** hepatositte balonlaşma ve fibrozis şiddetinin değerlendirilmesini içerir (47, 48). Şekil 4'te gösterilmiştir.

Asidofilik cisimcikler, demir birikimi, vakuollü nükleuslar, Mallory-Denk cisimcikleri ve balonlaşmış hepatositlerde megamitokondriler de diğer histolojik bulgulardandır (49).



Şekil 5. Steatoz/ NASH ayrımı (51 nolu kaynaktan alınmıştır.)

Yağlı karaciğer hastalığında, nekroinflamatuvar lezyonların değerlendirilmesi için patologlar tarafından iki temel sistem kullanılmaktadır: Bu sistemler Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı (NASH CRN:Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network) tarafından geliştirilen NAFLD Aktivite Skoru (NAS) ve Avrupa Yağlı Karaciğer İlerlemesinin Önlenmesi Konsorsiyumu (FLİP: European Fatty Liver Inhibition of Progression) tarafından önerilen Steatoz–Aktivite–Fibrozis (SAF: Steatosis Activity Fibrosis) sistemidir. Her iki yöntem de benzer histolojik bulguları temel alır, ancak ölçütleri ve kullanım amaçları farklılık göstermektedir. NAS, klinik çalışmalarda biyopsilerin karşılaştırılmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiş olup tanısal bir modelden bağımsızdır. Buna karşın SAF hem klinik araştırmalarda hem de tanı koyma sürecinde kullanılabilecek şekilde tasarlanmıştır (46).

NAS skoru derecelendirme amacıyla kullanılırken, SAF skoru hem derecelendirme hem evreleme için kullanılabilir (50, 51).

Tablo 7. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) (50)

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler inflamasyon (x200 büyütme)
0	<%5	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (az sayıda, perisantral)	<2 odak
2	%33-66	Belirgin (çok sayıda, dağınık)	2-4 odak
3	>%66		>4 odak

NAS: Yağlanma derecesi, balonlaşma derecesi, lobüler inflamasyon derecesi bakılır. NAS skorunun değeri 0-8 arasındadır.

Tablo 8. Steatoz-Aktivite-Fibrozis (SAF) Skoru (51):

Derece	Yağlanma	Balonlaşma Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (x20 büyütme)	Fibrozis
0	<%5	Yok	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (klasik olmayan)	2 veya daha az odak/lobül	Perisinozoidal veya periportal
2	%34-66	Belirgin (klasik)	>2 odak/lobül	Perisinozoidal ve portal/periportal
3	>%67			Köprüleşme
4				Siroz

SAF Skoru S0, 1, 2, 3 (Steatoz için 0-3 puan arası alabilir),
A0,1, 2, 3, 4 (Aktivite için; balonlaşma dejenerasyonunda 0-2 puan, lobüler inflamasyonda 0-2 puan alabilir)
F0, 1, 2, 3 ,4(Fibrozis için 0-4 puan arası alabilir)

2.11.2. NAFLD Morfolojik Tanı Sınıflaması (105)

Steatoz (Basit yağlanma): Perisantral dağılım gösteren makrosteatoz (≥%5)

(NASH): Makrosteatoz, inflamasyon ve balonlaşma dejenerasyonu izlenir. Morfolojik bulgular perisantral dağılım gösterir.

Siroz: Makrosteatoz ve diğer steatohepatit tanı kriterlerinin izlendiği ileri fibrozis.

2.11.3. Yağlı Karaciğer Hastalığı ve Hepatit B Virüsü

Son yıllarda yapılan araştırmalar, KHB enfeksiyonuna MAFLD eşlik etmesinin hastalığın seyrini ve tedavi yanıtlarını etkileyebileceğini göstermektedir. KHB ve MAFLD birlikteliğinin; karaciğer fibrozisi, siroz gelişimi ve HSK gelişimi üzerinde rolü bulunmaktadır. KHB hastalarında MAFLD varlığının klinik seyir üzerine etkilerininin incelendiği bir çalışmada, orta şiddetli yağlanmaya sahip hastalarda HBsAg ve HBeAg seroklarens oranlarının daha yüksek olduğu, ayrıca HCC gelişme riskinin 1,77 kat arttığını bildirmiştir (52).

KHB hastalarında hepatosteaz görülme oranı %31.4 ile %47.8 arasında değişmektedir (55, 64). NAFLD'nin eşlik ettiği KHB olgularında, yalnızca KHB enfeksiyonu bulunan hastalara kıyasla karaciğer inflamasyonunun daha belirgin olduğu bildirilmektedir (53). Steatozun karaciğer enzimlerinde bozulmaya yol açabileceği bilinmektedir. Ancak fibrozise ilerleyiş ile ilgili olarak yapılan çalışmaların sonuçlarında farklılık bulunmaktadır (54, 55).

Genellikle KHB ve yağlı karaciğer hastalığı (FLD), her ikisi de kötü prognozlu ileri karaciğer hastalıklarına ilerleyebilen yaygın kronik karaciğer hastalıklarıdır. Bazı çalışmalarda KHB'ye eş zamanlı FLD'nin olmasının daha fazla karaciğer fibrozu ve anormal karaciğer fonksiyonlarına neden olduğunu ve KHB'nin ilerlemesini kötüleştirebileceğini ve siroz, HCC ve ölüm riskini artırabileceğini göstermiştir. Ancak bazı çalışmalarda da FLD'nin HBV DNA ve HBsAg seviyelerini düşürerek ve karaciğer fibrozunun gelişimini azaltarak, KHB'nin hastalık seyrine olumlu etkisi olabileceğini öne sürmektedir (54).

Sonuç olarak mevcut veriler, KHB'ye eşlik eden steatozun uzun dönem prognoz üzerine etkisinin heterojen olduğunu göstermektedir. Bu konuda yapılacak çalışmaların da literatüre önemli katkısı olacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Nisan 2021 ile Şubat 2024 tarihleri arasında yapıldı. Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya tedavi naif olan, 18 yaş ve üzeri 120 hasta alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara-alkol bağımlılığı, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ), AST, ALT, albümin, protein, TG (trigliserit), kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), lökosit, trombosit, lenfosit, TSH (tiroit stimulan hormon), T4, bilirubin, glukoz, HbA1c (Hemoglobin A1c testi), HBV DNA düzeyi, HbsAg, HbeAg, Anti Hbe, AFP (alfa-fetoprotein) değerleri ve karaciğer ultrasonografisi sonuçları retrospektif olarak hastane veri tabanı kullanılarak kaydedildi.

HAI ve fibrozis değerlendirilmesi Modifiye Knodell skorlamasına göre yapıldı (37). MASLD ve MASH tanımları EASL-EASD-EASO Yağlı Karaciğer Yönetim Kılavuzuna göre belirlendi (55). Hastalara verilen antiviral tedaviler, HBsAg serokonversiyonu ve klinik sonuçları kaydedildi. Hastalar biyopsi sonrası 12 ay boyunca takip edilerek serokonversiyon açısından değerlendirildi.

3.1. Tanımlamalar

Hastalara karaciğer biyopsisinin yapıldığı gün ultrasonografisi çekildi. Ultrasonografi sonuçlarına göre derecelendirme yapıldı (59):

- Grade 0: Normal parankim
- Grade 1: Hafif ekojenite artışı
- Grade 2: Orta derecede heterojenitede artış, portal damar sınırlarının silinmesi
- Grade 3: Belirgin ekojenite artışı, vasküler yapılarda belirgin silinme

Patoloji preparatları, rutin değerlendirmenin yanı sıra bu konuda deneyimli bir patolog tarafından yeniden incelendi.

Steatozun derecelendirilmesi (50)

- Steatoz yok: %0 yağlanma
- Skor 0: < %5 yağlanma (minimal)
- Skor 1: %5-%33 yağlanma (hafif)
- Skor 2: > %33-%66 yağlanma(orta)

- Skor 3: > %66 yağlanma (ciddi)

Fibrozisin derecelendirilmesi (36):

- F0: Fibrozis yok
- F1: Hafif fibrozis
- F2: Orta fibrozis
- F3: Ciddi fibrozis
- F4: Siroz

Lobüler inflamasyonun derecelendirilmesi (50):

- Skor 0: odak yok
- Skor 1: < 2 odak
- Skor 2: 2-4 odak
- Skor 3: > 4 odak

Hepatosteatoz/steatoz: Tanı için minimal, hafif veya daha fazla yağlanmaya kuşkulu balonlaşmış hücreler ve minimal veya daha fazla lobüler inflamasyon eşlik etmesi olarak değerlendirildi (51).

Steatohepatit/NASH: Hafif veya daha fazla yağlanmaya; balonlaşmış hücrelerin, minimal veya daha fazla lobüler inflamasyonun eşlik etmesi olarak tanımlandı (51).

HBeAg serokonversiyonu: HBeAg kaybı ve anti-HBe pozitifliğinin görülmesi olarak tanımlandı (22).

HbsAg serokonversiyonu (fonksiyonel kür): HBsAg kaybının görülmesi ve viral yükün saptanamaz düzeye inmesi olarak tanımlandı (22).

Vücut kitle indeksi (VKİ) sınıflaması: (6)

Sınıf	BMI (kg/m²)	Tanım
<18.5	Zayıf	Düşük vücut ağırlığı
18.5–24.9	Normal	Sağlıklı kilolu
25.0–29.9	Fazla kilolu	Pre-obez
30.0–34.9	Sınıf I Obezite	Hafif obez
35.0–39.9	Sınıf II Obezite	Orta dereceli obez
≥40.0	Sınıf III Obezite (Morbid Obezite)	İleri dereceli obez

Çalışmamızda obezite sınırı olarak ≥30 kg/m² kabul edildi.

Metabolik sendrom tanısı: Aşağıdaki beş bileşenden en az üçünün bulunması ile tanımlanmaktadır (77).

1. **Abdominal obezite:** Erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
2. **Hipertrigliseridemi:** Trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması
3. **Düşük HDL düzeyi:** Erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL
4. **Hipertansiyon:** Kan basıncının sistolik ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 85 mmHg olması
5. **Bozulmuş açlık glukozu:** Açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dL olması

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üzeri
2. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan tedavi naif biyopsi yapılan
3. Bilinen başka karaciğer patolojisi olmayan hastalar

3.3. Hariç Tutma Kriterleri

1.18 yaş altı
2. Daha önce karaciğer biyopsisi yapılan veya tedavi başlanmış olan hastalar
3. Alkole bağlı veya diğer nedenlerden dolayı kronik karaciğer hastalığı olanlar
4. Gebeler

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2025/116).

3.5. Araştırma Verilerinin Analizi

Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 28 (SPSS Inc., 2021) programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler ise dağılımlarına göre ortalama ± standart sapma ve medyan (IQR 25-75) olarak verildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma sahip veriler için Student's t-testi, normal dağılımdan sapma gösteren veriler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p <0,05 olarak belirlendi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Pearson Ki-kare ve Fisher'ın exact testi uygulandı. Olası karıştırıcı değişkenlerin (bel çevresi, HbA1c, LDL, trigliserit, yaş,

hipertansiyon, cinsiyet, ALT, 6.ay HBV DNA ve 12. ay HBV DNA düzeyi) etkisini kontrol etmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerin değerlendirilmesinde Wilcoxonsigned-rank testi yapıldı. Zaman etkisi ve virolojik yanıt-hepatosteatoz ilişkisini değerlendirmek için 6. ve 12. aylarda iki GEE (binomiyal-logit) modeli kuruldu. Hasta içi tekrarlar 'exchangeable korelasyon' ile analiz edildi. Modeller HBV-DNA düzeyleri ve klinik kovaryantlara göre düzeltildi; sonuçlar OR, %95 GA ve *p* değeri ile sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 120 kronik hepatit B hastasının yaş ortalaması 45.98±12.36 (medyan:46, minimum-maksimum:21-79) olarak hesaplandı. Katılımcıların 62 (%51,6)'si erkekti. Hastaların 38 (%31,7)'inde steatoz olduğu belirlendi. Steatozu olan hastaların 3 (%7,8)'ünde NASH/MASH olduğu saptandı. Hastaların ortalama VKİ:26.74±5.01 (n:113) olarak hesaplandı, 23 (%20.35) hasta obez idi.

4.1. Ultrasonografi- Patoloji Uyumu

Çalışmaya dahil edilen 120 hepatit B hastasının 118 (%98.3)'inde hem ultrasonografi (USG) hem de patoloji verisi vardı. İki hastada (%1.7) ayrıntılı USG sonucuna ulaşılamadı.

USG ve patoloji bulguları

USG sonuçları (n=118)

- Grade 0 (steatoz yok): 59 hasta (%50.0)
- Grade 1 yağlanma: 45 hasta (%38.1)
- Grade 2 yağlanma: 14 hasta (%11.9)

Patoloji sonuçları (n=120)

- Steatoz yok: 82 hasta (%68.3)
- Minimal steatoz: 20 hasta (%16.7)
- Hafif steatoz): 11 hasta (%9.2)
- Orta derecede steatoz: 6 hasta (%5.0)
- Şiddetli steatoz: 1 hasta (%0.8)

Patolojik incelemede steatoz varlığı %31.7 (38/120) iken, USG'de steatoz %50 (59/118) hastada saptandı.

USG-patoloji uyumu

USG ve patoloji sonuçları karşılaştırıldığında:

- Gerçek negatif (her ikisinde de steatoz yok): 48 hasta (%40.7)
- Gerçek pozitif (her ikisinde de steatoz var): 27 hasta (%22.9)
- Yanlış negatif (USG negatif, patoloji pozitif): 11 hasta (%9.3)
- Yanlış pozitif (USG pozitif, patoloji negatif): 32 hasta (%27.1)

USG tanısal performans ölçütleri

USG'nin patolojiye göre tanısal performansı:

- Sensitivite: %71.1 (27/38)

- Spesifisite: %60.0 (48/80)
- Pozitif prediktif değer (PPV): %45.8 (27/59)
- Negatif prediktif değer (NPV): %81.4 (48/59)
- Tanısal doğruluk: %63.6 (75/118)

Korelasyon analizi

USG ve patoloji dereceleri arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı:

- Korelasyon katsayısı (r): 0.436
- *p* değeri: <0.0001
- Cohen's Kappa: 0.271

Bu sonuçlar, USG ve patoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak orta düzeyde bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Cohen's Kappa değeri (0.271) ise düşük düzeyde bir uyum olduğunu işaret etmektedir.

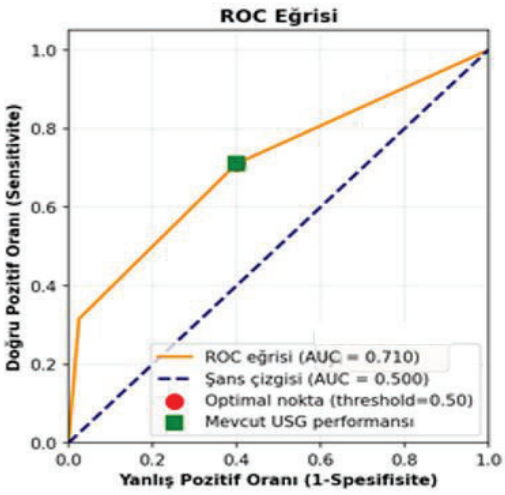
Yanlış negatif vakaların analizi

USG'de steatoz saptanmayan ancak patolojide steatoz tespit edilen 11 vakanın (%18.6) detaylı incelemesinde:

- 10 vakada (%90.9) minimal steatoz (<5%)
- 1 vakada (%9.1) hafif steatoz (5-33%)

Bu vakaların klinik özellikleri:

- Ortalama BMI: 28.9 ± 5.1 kg/m²
- Ortalama yaş: 46.6 ± 10.2 yıl
- Diyabetes mellitus varlığı: %27.3 (3/11)
- Ortalama ALT: 52.0 ± 48.6 U/L



Şekil 6.USG'nin hepatosteatoz tespitindeki performansı, ROC eğrisi

Tablo 9. Hastaların virolojik parametrelere göre dağılımı

Viroloji Parametresi	Değer	n	(%)
HbsAg	Pozitif	120	100.00
Anti Hbs	Pozitif	1*	0.83
	Negatif	119	99.17
HbeAg	Pozitif	12	10.00
	Negatif	108	90.00
Anti Hbe	Pozitif	112	93.33
	Negatif	8	6.67
HBV DNA(IU/ml)	<2000	1	0.83
	2000-20000	50	41.67
	>20000	69	57.50

*Bir hastada hem HbsAg hem Anti Hbs pozitifti. Hastanın HBV DNA düzeyinin 1778122 IU/mL olması nedeni ile biyopsi yapılmıştı.

Tablo 10. Fibrozis derecelendirmesi

Fibrosis Derecesi	n	(%)
F0	8	6,6
F1	37	30,8
F2	60	50
F3	7	5,8
F4	8	6,6

Tablo 11. Steatoz derecelendirmesi

Steatoz Derecesi	n	(%)
Steatoz yok	82	68,3
S0	20	16,6
S1	11	9,16
S2	6	5
S3	1	0,8

Tablo 12. Fibrozis ve steatoz derecelerine göre hasta dağılım tablosu

Steatoz Grubu	Hafif Fibrozis (F0-F2) n (%)	İleri Fibrozis (F3-F4) n (%)	Toplam Hasta
Minimal (S0-S1)	90 (88.2)	12 (11.8)	102
Belirgin (S2-S3)	15 (83.3)	3 (16.7)	18
TOPLAM	105	15	120

Steatoz şiddetinin fibrozis üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla hastalar minimal steatoz (S0-S1) ve belirgin steatoz (S2-S4) olarak iki gruba ayrılmıştır. Yapılan Mann-Whitney U analizi sonucunda, belirgin steatozu olan grubun fibrozis skorları ile

minimal steatozu olan grubun skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.198$).

Tablo 13. HBV DNA düzeylerine göre steatoz varlığı

Karaciğer biyopsisi yapıldığında serum HBV DNA düzeyi (IU/ml)	Steatoz (+)	Steatoz (-)	TOPLAM n (%)
<2000 IU/ml	0	1	1 (0,83)
2000-20000 IU/ml	16	34	50 (41,6)
>20.000 IU/ml	22	47	69 (57,5)
TOPLAM	38	82	120

Çok degişkenli olmayan analizlerde, steatozis derecesi ile karaciğer biyopsisi yapıldığında gündeki serum HBV DNA düzeyi (IU/ml) arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi. Test sonuçlarına göre χ^2 değeri 3,9211 (serbestlik derecesi: 8, $p = 0,8642$) olarak bulundu. *P* değerinin 0,05'ten büyük olması, steatozis derecesi ile HBV DNA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdi.

Tablo 14. HBV DNA düzeylerine göre fibrozis derecesi

Karaciğer biyopsisi yapıldığında serum HBV DNA	F0-F2	F3-F4	TOPLAM n (%)
<2000 IU/ml	0	1	1 (0,83)
2000-20000 IU/ml	49	1	50 (41,6)
>20.000 IU/ml	56	13	69 (57,5)
TOPLAM	105	15	120

Univariate analizlerde, fibrozis derecesi ile karaciğer biyopsisi yapıldığın gün alınan serum HBV DNA düzeyi (IU/ml) arasındaki ilişki için ki-kare testi ($\chi^2 = 25,9254$, sd = 8, $p = 0,0011$) ve Spearman korelasyon analizi (r = 0,2100, $p = 0,0213$) yapıldı. Sonuçlara göre iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

Tablo 15. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Kategori	Steatoz(-)	Steatoz(+)	Toplam	*p*
Cinsiyet				120 (%100)	**0.734**
	Kadın Erkek	41 (%70.7) 41 (%66.1)	17 (%29.3) 21 (%33.9)	58 (%48.3) 62 (%51.6)	
Yaş		44.04±12.26[a]	50.18±11.65[a]		**0.011***[b]
Bel çevresi		86.34±16.02[a]	99.08±12.55[a]		**<0.001*****[b]
Vücut kitle indeksi		25.52±4.60[a]	29.37±4.91[a]		**<0.001*****[b]
Diyabetes mellitus, n (%)		82 (%68)	38 (%32)	120 (%100)	**<0.001*****[a]

	Yok	79 (%96)	28 (%74)	107 (%89)	
	Var	3 (%4)	10 (%26)	13 (%11)	
Hipertansiyon, n (%)		82 (%68)	38 (%32)	120 (%100)	0.074[a]
	Yok	75 (%91)	30 (%79)	105 (%88)	
	Var	7 (%9)	8 (%21)	15 (%12)	
Tiroit hastalığı, n (%)		82 (%68)	38 (%32)	120 (%100)	0.235[a]
	Yok	81 (%99)	36 (%95)	117 (%98)	
	Var	1 (%1)	2 (%5)	3 (%2)	
Metabolik sendrom n (%)		82 (%68)	38 (%32)	120 (%100)	0.125[a]
	Yok	74 (%90)	29 (%76)	103 (%86)	
	Var	7 (%9)	8 (%21)	15 (%12)	
	Bilinmiyor	1 (%1)	1 (%3)	2 (%2)	
Sigara kullanımı		82 (%68)	38 (%32)	120 (%100)	0.293[a]
	Kullanmıyor	48 (%59)	22 (%58)	70 (%58)	
	Kullanıyor	14 (%17)	3 (%8)	17 (%14)	
	Bilinmiyor	20 (%24)	13 (%34)	33 (%28)	
Alkol kullanımı		81 (%68)	38 (%32)	119 (%100)	0.542[a]
	Kullanmıyor	57 (%70)	23 (%61)	80 (%67)	
	Sosyal içici	4 (%5)	2 (%5)	6 (%5)	
	Bilinmiyor	20 (%25)	13 (%34)	33 (%28)	

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; [a] Fisher's Exact Test, [b] Student t test

Yapılan univariate analize göre steatozu olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yaşlı olduğu belirlendi ($p = 0.011$). Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bel çevresi daha kalın ve VKİ daha fazla olan grupta steatozun daha fazla olduğu belirlendi ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Diyabet mellitus (DM), steatoz olan grupta istatististiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık olduğu belirlendi (p <0.001). Hipertansiyon (HT) ve metabolik sendromda artış eğilimi olsa da anlamlı değildi ($p = 0.074$ ve $p = 0.125$).

Tablo 16. İlaç gruplarının steatoz ile ilişkisi

İlaç Grubu	Hasta Sayısı	Steatoz (+)	Steatoz (-)	*p* değeri
Antihipertansif	9	3 (%33.3)	6 (%66.7)	1.000
Antidiyabetik	3	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0.235
Antihiperlipidemik	1	0 (%0.0)	1 (%100.0)	1.000
Statin	8	5 (%62.5)	3 (%37.5)	0.108
Diğer İlaçlar	14	1 (%7.1)	13 (%92.9)	0.02

Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ile steatoz gelişimi açısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde yoktu (Fisher'ın exact testi, $p = 0.019$).

Tablo 17. Biyokimyasal parametrelerin steatoz ile ilişkisi

Değişken	Steatoz (-)	Steatoz (+)	*p*
Glukoz	96.86±21.14[a]	109.08±42.68[a]	**0.041***[a]
HbA1c düzeyi	5.30 (IQR:0.60)[c]	5.60 (IQR:0.90)[c]	**<0.001*****[c]
LDL kolesterol	96.58±32.35[a]	117.16±31.44[a]	**0.002****[a]
Total kolesterol	169.65±39.17[a]	188.08±32.35[a]	**0.015***[a]
HDL koleterol	52.57±17.12[a]	46.16±10.86[a]	**0.040***[a]
Trigliserit	102.78±56.22[a]	124.08±44.27[a]	**0.047***[a]
VLDL	20.93±12.25[a]	25.16±8.90[a]	0.070[a]
Protein düzeyi	6.90±0.90[a]	7.26±0.56[a]	**0.031***[a]
Albumin	4.42±0.30[a]	5.61±6.93[a]	0.119[a]
Platelet	212756.10±64403.93[a]	239421.05±50036.00[a]	**0.026***[a]
Lökosit sayısı	6937.24±1901.12[b]	7750.00±2546.17[b]	0.085[b]
Lenfosit sayısı	2146.70±644.84[b]	2301.29±896.71[b]	0.344[b]
apTT sonucu	29.12±7.87[a]	27.16±3.01[a]	0.182[a]
AFP düzeyi	2.74±1.75[a]	3.40±1.84[a]	0.071[a]
TSH düzeyi	1.91±1.03[a]	1.67±1.05[a]	0.239[a]
Serbest T4	1.16±0.22[a]	1.21±0.19[a]	0.254[a]
AST düzeyi	34.37±32.00[a]	30.21±32.09[a]	0.509[a]
ALT düzeyi	45.51±52.18[a]	50.24±81.09[a]	0.702[a]
Total bilirubin	0.57±0.35[a]	0.55±0.31[a]	0.803[a]

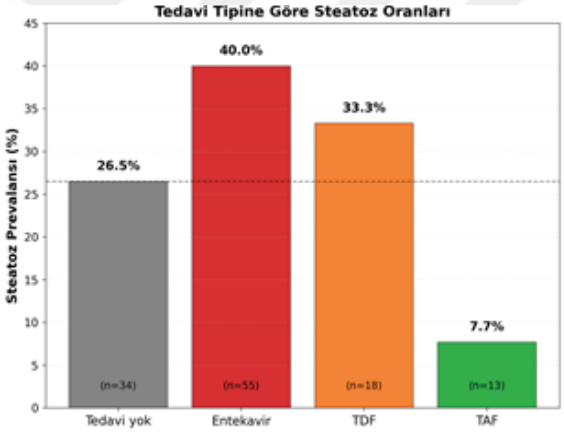
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; [a] Student t-test, [b] Welch t-test, [c] Mann-Whitney U testi; HbA1c: Hemoglobin A1c testi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, apTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AFP: Alfa-fetoprotein, TSH: Tiroit stimulan hormon, AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz

HbA1c ve glukozu yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde steatoz daha fazlaydı ($p < 0.001$, $p = 0.002$). Steatozu olan hastalarda total kolesterol ($p = 0.015$), LDL ($p = 0.002$), ve TG ($p = 0.047$) daha yüksek; HDL daha düşüktü ($p = 0.040$),

platelet ve total protein de yüksekti (p = 0.026 ve p = 0.031) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı.

Tablo 18. Patoloji parametrelerinin steatoz ile ilişkisi

Değişken	Kategori	Steatoz (-) n, %	Steatoz (+) n,%	Toplam n, %	*p*
Sitolojik balonlaşma		82 (68)	38 (32)	120 (100)	0.053
	Yok	80 (98)	33 (87)	113 (94)	
	Kuşkulu	2 (2)	4 (11)	6 (5)	
	Klasik	0 (0)	1 (3)	1 (1)	
Perisinuzoidal fibrozis		82 (68)	38 (32)	120 (100)	0.544
	Yok	71 (87)	35 (92)	106 (88)	
	Var	11 (13)	3 (8)	14 (12)	
Lobüler inflamasyon		82 (68)	38 (32)	120 (100)	0.902
	Yok	5 (6)	3 (8)	8 (7)	
	<2 odak	59 (72)	26 (68%)	85 (71)	
	2-4 odak	18 (22)	9 (24)	27 (22)	



Şekil 7. Tedavi tipine göre steatoz oranları

12 aylık takip sonrası tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($\chi^2(3)=5.67$, p = 0.129)

Tablo 19. Multivaryant modelde istatistiksel anlamlı değişkenler

Model	n	Değişken	OR	%95 GA	*p*
Model 1 (Temel)	120	LDL	1,018	1.002–1.034	0,0236
		HbA1c	3,084	1.120–8.492	0,0293
		Bel çevresi	1,038	1.003–1.074	0,0332
		AFP	1,32	1.001–1.739	0,0488

Bu çalışmada hepatik steatozu öngörmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Toplam 120 hastanın bel çevresi, HbA1c, LDL, trigliserit, yaş,

hipertansiyon, AFP, cinsiyet ve ALT değişkenlerini değerlendirildi. Analiz sonucunda yüksek LDL (OR=1.018, %95 GA: 1.002–1.034, p = 0.0236), yüksek HbA1c (OR=3.084, %95 GA: 1.120–8.492, p = 0.0293), artmış bel çevresi (OR=1.038, %95 GA: 1.003–1.074, p = 0.0332) ve yüksek AFP düzeyi (OR=1.320, %95 GA: 1.001–1.739, p = 0.0488) steatoz ile anlamlı ilişki olduğu belirlendi.

Hastaların 6. ay takip sonuçları için yapılan multivaryant analizde ise bel çevresi, HbA1c, LDL, trigliserit, yaş, hipertansiyon, AFP, cinsiyet ve ALT değerlerine ilave olarak HBV DNA'nın 6. ay düzeyi dahil edildi ve verisi olan 67 hastada uygulandı. Yapılan analiz sonucunda AFP (OR=1.522, %95 GA: 1.040–2.228, p = 0.0306) değerindeki artış, steatoz üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HBV DNA 6. ay düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (OR=1.504, %95 GA: 0.316–7.148, p = 0.6081).

Yapılan etkileşim analizinde bel çevresi × 6. ay virolojik yanıt (HBV DNA) etkileşim terimi sınırda istatistiksel düzeydeydi (p etkileşim = 0.089).

Hastaların 12. ay takip sonuçları için yapılan 3. multivaryant analizde ise 69 hastada uygulandı. Bu analiz sonucunda AFP (OR=1.500, %95 GA: 1.037–2.169, p = 0.0311) anlamlılığını koruduğu görüldü. Hastalardaki HBV DNA'nın 12. ay düzeyi ile stetatoz arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç yoktu (sırasıyla OR=0.282, %95 GA: 0.053–1.489, p = 0.1360).

Korelasyon analizlerine göre, HBV DNA 6. ay düzeyi, VKİ (r = –0.361, p < 0.001) ve bel çevresi (r = –0.282, p = 0.004) ile negatif korelasyon gösterirken, HDL ile pozitif ilişkiliydi (r = 0.202, p = 0.042). Hepatosteatoz varlığı, glukoz (r = 0.242, p = 0.015) ve HbA1c (r = 0.214, p = 0.031) ile pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca protein düzeyi ile pozitif (r = 0.206, p = 0.039) ilişkiliydi. Hepatit B süresi ise total kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdi (r = 0.222, p = 0.026).

Longitudinal analizlere göre ise, antiviral tedavinin 6. aydan 12. aya doğru virolojik baskılanmayı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığını göstermiştir (p = 0.005) (bu tedavilerin yararlı olduğunu göstermektedir). Başlangıçtaki metabolik faktörlerin (bel çevresi, HbA1c) zaman içindeki bu virolojik yanıt değişimini etkileyip etkilemediğini inceleyen Genelleştirilmiş Tahmin Denklemleri (GEE) modelinde, bu faktörlerin anlamlı bir prediktör olduğu saptanamadı (p > 0.05). Başlangıçtaki hepatosteatoz durumu ile gelecekteki virolojik yanıt paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p = 0.8229).

Farklı antiviral tedavi rejimlerinin (ETV, TDF, TAF) virolojik yanıt oluşturma hızları arasında bir fark olup olmadığını test etmek amacıyla modele dahil edilen zaman ve tedavi tipi etkileşim terimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TDF, ETV için p = 0.659; TAF, ETV için p = 0.467. Bu bulgu, incelenen tedavilerin 6. aydan 12. aya virolojik baskılanma sağlama hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi.

HBsAg serokonversiyonu %1.7, HBeAg serokonversiyonu %2.5 olarak saptandı. Serokonversiyon öncesi HbsAg pozitiflik süresi 11.5±8.8 yıldı. HBV enfeksiyonu süresi 30 yıl olan 49 aşındaki erkek hastada 6 aylık takiplerinde antiviral tedaviye rağmen siroz geliştiği belirlendi. Hastanın karaciğer biyopsisinde HAİ:5, fibrozis:3, FİB-4:1,99, HBV DNA: 4908 IU/mL olup, steatozu yoktu.

HBsAg serokonversiyonu steatoz olmayan grupta 1/82 (%1.2), steatoz olan grupta 1/38 (%2,6) idi (p = 0,535). Steatoz varlığı ile HBsAg serokonversiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (OR=2,19; %95 GA: 0,13–35,96).

HBeAg serokonversiyonu steatoz olmayan grupta 2/82 (%2,4), steatoz olan grupta 1/38 (%2,6) bulundu (p = 1,00). Steatoz ile HBeAg serokonversiyonu arasında anlamlı ilişki yoktu (OR=1,08; %95 GA: 0,09–12,30). Siroz gelişimi steatoz olmayan grupta 1/82 (%1,2) iken steatoz olan grupta olgu saptanmadı (0/38; p = 1,00).

Tablo 20. Hastalarda serokonversiyon durumu dağılımı

	n=120	%
HbsAg Serokonversiyon	2	1.67
HbeAg Serokonversiyon	3	2.5

Antiviral tedavi başlama/yanıt (6–12. ay HBV DNA negatifliği, HBeAg/anti-HBe serokonversiyonları, HBsAg serokonversiyonu) iki grup arasında benzerdi ($p \geq 0.36$). Siroz ve mortalite nadirdi ve farklılık göstermedi (p = 1.000).

5. TARTIŞMA

KHB ve yağlı karaciğer hastalığı, potansiyel olarak karaciğer sirozu ve HSK'ya yol açan kronik karaciğer hastalığının önemli nedenleridir. KHB ve yağlı karciğer hastalığı birlikteliği giderek yaygınlaşmakta olup, arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır (55). Hepatosteatozun KHB hastalarında ileri fibroz/siroz ile anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda, hepatosteatoz varlığında hepatoselüler karsinom riskinin artabileceğine yönelik bulgular bulunmaktadır (61). Literatürde KHB hastalarında steatoz prevelansının %31 ile %48 arasında olduğu belirlenmiştir (55, 64). Çalışmamızda steatoz prevalansının %31,6 olarak bulunması, literatürle uyumlu olup, bu sonuç KHB hastalarında hepatosteatozun yaygın olduğunu desteklemektedir.

Geleneksel hepatik steatozun subjektif değerlendirmesi için en yaygın görüntüleme yöntemidir ve orta ila şiddetli steatoz seviyelerini tespit etmede duyarlılığı %84,4 ve özgüllüğü %93,6 olarak bildirilmektedir (65). Kelly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 109 KHB hastasında karaciğer biyopsisinde steatoz varlığı ile USG sonuçları karşılaştırılmış. Biyopside steatoz saptanan olguların ultrasonografide steatozunun belirlenme duyarlılığı %60 olarak bildirilmiştir. USG'de steatoz saptanmaması, biyopside şiddetli steatozun varlığını %100 özgüllükle dışladığını bildirmiştir. Aynı çalışmada ultrasonografide şiddetli steatoz, karaciğer biyopsisinde şiddetli steatoz varlığını doğru bir şekilde öngördüğü; ancak steatoz dereceleri arasında ayrım yapmada yeterli olmadığı saptanmıştır (66). Ren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 203 KHB hastasında USG tabanlı LISA (Liver Steatosis Analysis) yöntemi kullanılarak steatoz değerlendirilmiş ve yöntemin duyarlılığı %76,1, özgüllüğü ise %96,2 olarak bildirilmiştir (67). Çalışmamızda USG'nin hepatik steatoz tespitindeki duyarlılığının %71, özgüllüğü %60 olarak belirlenmiştir. Sonuçlarımız, özellikle hafif steatozun saptanmasında USG'nin yanı sıra gerektiğinde başka testlerin gerekli olabileceği, ancak ileri derecede yağlanmanın değerlendirilmesinde USG'nin faydalı olabileceğini göstermektedir.

USG'nin, başka bir karaciğer hastalığı olmadığında karaciğer steatozunu belirlemede en iyi performansı gösterdiği, ancak hafif steatozun tespitine karşı nispeten duyarsız kaldığı bilinmektedir (107). Hastanın obezitesinin olmasının yanı sıra USG'yi yapan kişilerin tecrübesi ve kullanılan probun kalitesi USG sonuçlarını etkileyebilmektedir (108).

Çalışmamızda USG'nin özellikle minimal steatozların saptanmasında belirgin kısıtlılık gösterdiği ve yaklaşık dörtte bir oranında yüksek yanlış pozitiflik görüldüğü belirlendi. Yapılan bir meta-analizde de USG'nin yaygın kullanılan noninvaziv bir yöntem olmakla birlikte, steatozu belirlemede histopatolojik doğrulamanın altın standart olduğu belirtilmektedir (109).

Karaciğerde yağlanma erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Kadınlarda östrojenin karaciğerde yağlanmayı azalttığı, erkeklerde ise androjenin artırdığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra erkeklerde genellikle visseral yağlanmanın baskındır, visseral yağ dokusu insülin direncini artırarak hepatosteatoz riskini artırmaktadır. Erkeklerde alkol tüketimi, yüksek kalorili beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliğinin daha yaygın olması da steatoz gelişimine katkıda bulunmaktadır (68). Al-Busafi ve arkadaşlarının KHB hastalarında yaptıkları çalışmada, erkek hastalarda hepatosteatoz prevalansı %55,6, kadın hastalarda %39,2 olarak belirtilmektedir (55). Zheng ve arkadaşlarının KHB hastalarında yaptıkları çalışmada ise erkeklerde hepatosteatoz prevelansının %45.3, kadınlarda hepatosteatoz prevelansının %54.7 olduğu saptanmıştır (69). Ülkemizde Korkmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya 340 inaktif hepatit B taşıyıcısı dahil edildi. Abdominal USG bulgularında 177 (%52) hastada hepatik steatoz belirlendi. Steatoz belirlenen hastaların %48'i kadın, %52'si erkekti (56). Çalışmamızda erkek hastaların %33.9'unda steatoz belirlenirken, kadınların %29.3'ünde steatoz saptandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda aralarındaki farklılığın anlamlı olmadığı belirlendi.

Yaşlanmayla birlikte metabolik sendromun artması, hepatosteatoz sıklığının yaşla birlikte artmasına neden olmaktadır (71). Sayar ve arkadaşlarının 255 KHB hastası ile yaptıkları çalışmada steatozun yaşla birlikte artığı belirtilmektedir (7). Tuncer ve arkadaşlarının 457 tedavi naif KHB hastasıyla yaptıkları çalışmada ise ileri yaşın steatoz gelişimi için anlamlı olduğu gösterilmiştir (73). Çalışmamızda tek değişkenli analize göre ileri yaşta steatozun daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

KHB hastalarında VKİ arttıkça steatozun artmasının nedeninin metabolik disfonksiyon olduğu belirtilmektedir (71). Çalışmamızda hastaların %20.35'i obez olarak değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda hepatosteatozu olan hastalarda VKİ'nin ve bel çevresi ölçümünün olduğu daha yüksek olduğu saptanmıştır. Multivariate analize göre de steatozu olan hastalarda bel çevresi ölçümünün fazla olması istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Çalışma sonucumuz literatür ile uyumludur. Yapılan bir meta analizde KHB'de alkol dışı yağlı karaciğer hastalığının yaygınlığı araştırılmış,

hepatosteatoz sıklığı obez olan grupta %63.8 ise obez olmayan grupta ise %36.2 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bel çevresinin hepatosteatoz için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (69). Başka bir çalışmada da KHB hastalarında VKİ'nin NAFLD için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir (73).

Diyabetik hastalarda, insülin direncine bağlı olarak hepatik lipogenez artar ve fazla lipid yükü uzaklaştıramayıp hepatosteatoza neden olmaktadır (74). DM, KHB hastalarında hepatik steatoz gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (73, 57). KHB hastalarında yapılan bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda yağlı karaciğer görülme olasılığının 2.6 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir (55). Mak ve arkadaşlarının KHB ve tip 2 DM'si olan hastalarda yaptıkları çalışmada ise karaciğer fibrozisine gidişte HbA1c düzeyinin bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir (75). Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analize göre DM, steatozlu hastalarda daha fazla saptanmış olup, multivaryant analiz sonucunda da HbA1c düzeyi steatoz gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çalışmamız, KHB hastalarında glisemik kontrolün önemini göstermektedir.

Hepatosteatoz, hepatositlerde lipid damlacıklarının birikmesi olarak tanımlanmaktadır (76). Lipogenezin artması, VLDL aracılığıyla fazla yağın uzaklaştırılamaması ve fazla yağı hücrelerden alıp karaciğere taşıyan HDL'nin azalmasının hepatosteatozu artıran mekanizmalar olduğu belirtilmektedir (74). Çakır ve arkadaşlarının KHB hastaları ile yaptığı çalışmada steatozu olan grupta olmayan gruba göre TG ve LDL düzeyi daha yüksek, HDL düzeyi daha düşük olarak tespit edilmiştir (76). Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hepatosteatozu olan KHB hastalarında HDL düzeylerinin daha düşük, LDL ve TG düzeylerinin daha yüksek olduğu, ayrıca LDL, HDL ve TG düzeyinin yağlı karaciğer için öngörücü parametreler olduğu belirlenmiştir (73). Yapılan başka bir çalışmada ise yüksek LDL düzeyi yağlı karaciğer gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (55). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak steatozu olan grupta total kolesterol, LDL, TG düzeyleri daha yüksek HDL düzeyinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Multivaryant analizde ise LDL yüksekliği ile steatoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Metabolik sendrom tanısı için santral obezite, açlık kan şekeri yüksekliği, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü ve HT kriterlerinden en az üçünün olması gereklidir (77). Metabolik sendrom komponetlerinin KHB hastalarında hepatosteatoz görülmesini ve şiddetini artırdığı bilinmektedir (76, 69). Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda metabolik sendrom geliştiğinde fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom riskini artırdığı bildirilmektedir (58). Çalışmamızda metabolik sendromun hepatosteatoz gelişiminde

istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması vaka sayısının azlığına bağlı olabilir. Bununla birlikte metabolik sendrom komponenti olan artmış bel çevresi ve LDL yüksekliği steatoz için multivaryant analizde bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.

Literatürde hipertansiyon ile steatoz arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş, hipertansiyon steatoz gelişen grupta daha fazla saptanmıştır (53, 76, 78). Bu durumun temelinde, çoğunlukla eşlik eden insülin direncine bağlı hepatositlerde lipid birikimi ile renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu gelişen oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon yer almaktadır (79, 31). Hipertansiyonun, metabolik sendromun bir komponenti olması, yaşla birlikte hem steatozun hem de hipertansiyonun artmasının bu sonuca katkısı olabileceği düşülmüştür. Literatürün aksine çalışmamızda steatoz ile HT arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Sigara de novo lipogenezi artırıp, oksidatif strese bağlı hepatositte değişiklikler yapar. Steatohepatitten fibrozise gidişi kolaylaşır (80, 81). Tsochatzıs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KHB hastalarında yoğun alkol ve sigara kullanımının steatoz ile ilişkili olduğu ancak multivaryant analizde anlamlı olmadığı belirlenmiştir (82). Çalışmamızda sigara kullanımının literatür ile uyumlu olarak, steatoz gelişimine etki etmediği saptanmıştır.

Alkolün HBV replikasyonunu, oksidatif stresi ve sitotoksisiteyi artırıp, HBV'ye karşı bağışıklık yanıtını azaltıp hepatosteatozu artırdığı düşünülmektedir (83). Li ve arkadaşlarının fare deneyi çalışmasında hepatosteatozun, HBV ve etanolün birlikte uygulandığı grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (84). Çalışmamızda alkolün stetatoz gelişimini etkilemediği belirlenmiş olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hipotiroidi, beta oksidasyonu azaltıp lipogenezi artırarak hepatositlerde TG birikimine ve oksidatif strese bağlı fibrogenez artışına neden olabilir (85). Ding ve arkadaşlarının 1154 KHB hastasında yaptığı çalışmada, serum TSH düzeyinin steatoz saptanan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (86). Liu ve arkadaşlarının 361 kronik hepatit B hastasıyla yaptığı çalışmada ise yüksek serum TSH düzeyinin NASH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Mazo ve arkadaşlarının KHB'si olmayan 103 NAFLD hastasını dahil ettikleri çalışmada ise hipotiroidi ile steatoz gelişimi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (60). Çalışmamızda tiroit testlerindeki değişiklikleri ile hepatosteatoz arasında ilişki saptanmamıştır.

HBV'nin trombositlerle yakın bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. HBV, doğrudan kemik iliğini enfekte edebilir, trombosit üretimini inhibe edebilir ve monosit-makrofaj sistemini ve bağışıklık sistemini aktive ederek trombosit yıkımını hızlandırabilir. Aktive olmuş trombositler ise degranüle olabilir ve virüsleri temizlemeye yardımcı olmak için inflamatuvar medyatörleri serbest bırakabilir. Ayrıca trombositler karaciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ve hepatik fibrozu azaltmak için anti-fibrotik moleküller sağlayabilir. Ancak enfekte trombositler, HBV'ye özgü CD8+ T hücrelerini ve nonspesifik inflamatuvar hücreleri karaciğer parankimine toplayarak kronik inflamasyon, karaciğer fibrozu ve hepatik karsinomaya da neden olabilir (88). KHB ile uyumlu 256 hasta değerlendirilmiş, trombosit sayısının steatoz gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (91). Wang ve arkadaşlarının 223 NAFLD'si olan KHB'li çocuklarda yapılan çalışmalarında, steatozu olan grupta trombosit sayısının daha yüksek olduğu bulunmuştur. (90). Garjani ve arkadaşlarının 1305 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise USG ile karaciğerde steatoz değerlendirilmiş, hafif yağlı karaciğeri olan hastaların trombosit sayılarının, orta ve şiddetli yağlı karaciğeri olanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (72). Çalışmamızda ise steatozu olan hastalarda trombosit sayısının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Kronik hepatit B hastalarında, HBV'nin hepatositleri enfekte etmesi sonucunda hücresel hasar gelişir ve bunun bir yansıması olarak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlenir. Bununla birlikte, ALT ve AST düzeylerindeki artış yalnızca viral hasara bağlı olmayıp, hepatosteatoz varlığıyla da ilişkili olabilir (22). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında, HBV DNA düzeyi ≤ 2.000 IU/mL olan hastalar arasında NAFLD eşlik edenlerin ALT düzeylerinin yalnızca KHB enfeksiyonu olanlara göre daha yüksek olduğu; ancak HBV DNA'sı > 2.000 IU/mL olan grupta ALT yüksekliği açısından bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (92). Fang ve arkadaşlarının 201 KHB tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, eşlik eden steatoz varlığında ALT düzeylerinin steatoz olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (54). Bununla birlikte, literatürde steatoz varlığı ile ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (70, 94). Çalışmamızda steatozu olan ve olmayan gruplar arasında AST ve ALT seviyelerinde anlamlı farklılık gözlenmedi.

KHB'de hepatosteatoz, HBV replikasyonunu baskılayarak HBsAg seroklearens olasılığını artırabilir (95). Mak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 330 KHB hastasının 22 (%6.7)'sinde takip sırasında HbsAg seroklearansı geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hepatik steatozun, karaciğerin fibrozise ilerleme riskini arttırdığı, ancak paradoksal olarak

HBsAg seroklerans oranında 3 kat artış görüldüğü belirtilmiştir (63). Chu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbsAg serokonversiyonu olan 54 hasta ile HbsAg pozitifliği devam eden 108 hasta karşılatırılmış. Çalışmada orta-şiddetli derecede hepatik steatozu olanlarda HBsAg serokleransının HBsAg taşıyıcılarında göre anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir (96). Bacaksız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HBsAg serokonversiyonu hepatosteatozla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. HBsAg serokonversiyonu, hafif hepatosteatozu olan hastalarda orta ve şiddetli hepatosteatozu olan hastalara göre daha sık olarak tespit edilmiştir (97). Çalışmamızda serokonversiyon sadece iki hastada geliştiği saptanmış olup, steatozu olan ve olmayan gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Kronik HBV enfeksiyonunun metabolik değişiklikler üzerinde etkisi olduğu ve bunun NAFLD gelişimine yol açabileceği ve HBV kaynaklı inflamatuvar yanıtların ve moleküler yolların hepatik steatoz gelişiminde ağırlaştırıcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir (93).

Yi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HBV DNA'sı 2000 IU/mL üzeri olan 129 hasta ile HBV DNA 2000 IU/mL altında olan 143 hastanın karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada, hepatik steatoz ile hepatit B virolojisi arasında negatif bir korelasyon olduğunu ve KHB ile MAFLD birlikteliği olan hastalarda HBV ekspresyonunun azaldığını gösterilmiştir (9). Hui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steatozun azalmış HBV DNA seviyeleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür (98). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da steatozu olanlarda HBV DNA düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (70, 76). Çalışmamızda literatürden farklı olarak HBV DNA düzeyi ile steatoz arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır.

AFP normalde gebelerde fetal karaciğer ve yumurta kesesi tarafından üretilen bir glikoproteindir. Ancak AFP seviyelerinin hepatoselüler karsinom, akut veya kronik viral hepatit, kronik karaciğer hastalığı ve gonadal tümörlerde de arttığı bilinmektedir (99). Babalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yağlı karaciğeri olan hastaların serum AFP düzeyleri olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya KHB ile enfekte hastalar katılmamıştır. Karaciğer inflamasyonu veya fibrozisinin varlığı, şiddetli yağlı karaciğeri olan hastalarda artmış serum AFP düzeylerine neden olabileceği düşünülmüştür (99). Ülkemizde KHB hastalarında yapılan çalışmalarda ise steatoz olan ve olmayan gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (7, 76). KHB ve yağlı karaciğer

birlikteliğinde AFP düzeyi ve steatoz arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar yetersiz olup çalışmamızda bağımsız risk faktörü olarak saptanmasının literatüre katkı sunacağı düşünülmüştür. Bu konuda daha fazla hasta içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

KHB hastalarında steatoz, lipotoksisite ve oksidatif stres yoluyla hepatosit hasarını artırıp daha güçlü bir inflamatuvar yanıt ve TGF-β aracılı hepatik stellat hücre aktivasyonu oluşturur; bu durum HBV'nin kendi immün aracılı hasarıyla birleştiğinde fibrozisin daha hızlı ortaya çıkmasına ve ilerlemesine neden olur (62). Yun ve arkadaşlarının 86 kronik hepatit B hastasıyla yaptığı çalışmada, olguların %51.2'sinde steatoz, %58.1'inde fibrozis saptanmış; ancak steatoz ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (89). Yao ve arkadaşlarının 1496 KHB hastasını kapsayan çok merkezli çalışmasında ise biyopsi ile doğrulanan NAFLD varlığı, anlamlı ve ileri fibrozis için bağımsız negatif bir prediktör olarak belirlenmiştir (101). Buna karşılık Hong ve arkadaşlarının MASLD eşlik eden 1818 KHB hastasında yaptığı çalışmada, MASLD varlığının daha yüksek fibroz evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (102). Çalışmamızda ise steatoz ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamış olup, bu bulgu literatürde steatozun fibrozisten bağımsız seyredebileceğini bildiren çalışmalarla uyumludur.

KHB'li hastalar tedavi edilmezse, bu hastaların yaklaşık üçte biri karaciğer yetmezliği, siroz ve HSK olarak kendini gösteren ciddi son dönem karaciğer hastalıklarına ilerler. Bu nedenle, antiviral tedavi KHB'nin klinik yönetimi için hayati öneme sahiptir. Mevcut antiviral ilaçlar, karaciğer hastalığının ilerlemesini azaltabilir ve böylece KHB hastalarında uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir (104). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 120 KHB ile enfekte tedavi naif hastalara antiviral tedavi başlanmış 48 haftalık takipten sonra, antiviral yanıtın eş zamanlı NAFL/NASH olan ve olmayan CHB hastaları arasında farklılık göstermediği bulunmuştur (100). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tenofovir ve entekavir alan grupların virolojik yanıta ulaşmada benzer etkinlik gösterdiği belirlendi. Çok değişkenli analizde HBeAg negatifliğinin, düşük bazal HBV DNA ve HbsAg düzeylerinin virolojik yanıta ulaşmada bağımsız faktörler olduğu belirlendi (103). Liu ve arkadaşları KHB ve hepatosteatozu olan 1903 hasta ve sadece KHB'si olan 1042 hastanın dahil edildiği 11 kohort çalışmasının meta analizini yapmışlardır. Hepatik steatozu olan hastalarda sadece KHB olan hastalara göre tedavi yanıtının daha düşük olduğu belirtilmiştir (104). Sonuç olarak, literatüre ve bulgularımıza bakıldığında kronik hepatit B hastalarında ilk yıl antiviral tedaviye devam edilmesinin virolojik baskılanmayı

anlamlı biçimde artırdığı; ancak eşlik eden metabolik bozukluklar, stetaoz varlığı veya kullanılan nükleoz(t)id analoğu türünün kısa dönem virolojik yanıt üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Bu durum, tedavi başarısının antiviral ajanların doğrudan virolojik etkisine ve tedavi süresine bağlı olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışma KHB hastalarında steatozun hem metabolik hem virolojik parametrelerle ilişkisini kapsamlı ve güçlü istatistiksel analizlerle değerlendirmiştir. Ancak çalışmamızın retrospektif yapılmış olması ve hasta sayısının azlığı kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada hepatosteatozun KHB hastalarındaki klinik, biyokimyasal ve virolojik parametrelerle ilişkisi çok yönlü olarak değerlendirilmiş; özellikle metabolik belirteçlerin steatoz gelişimindeki rolünü ortaya koyan kapsamlı bir analiz sunulmuştur. Elde edilen bulguların, KHB'de metabolik faktörlerin önemini vurgulayarak literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, kronik hepatit B hastalarında hepatosteatozun prevalansını, metabolik ve virolojik değişkenlerle ilişkisini ve ultrasonografinin tanısal performansını değerlendiren kapsamlı bir analiz sunmaktadır. Elde edilen bulgulara göre, KHB hastalarında steatoz prevalansı %31,7 olup bu oran literatürle uyumludur. Hepatosteatoz gelişiminde ileri yaş, artmış bel çevresi, yüksek LDL düzeyi ve HbA1c değerleri bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu sonuç, KHB'ye eşlik eden metabolik disfonksiyonun steatoz gelişiminde belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

USG'nin steatozu tespit etmedeki duyarlılığının (%71,1) ve özgüllüğünün (%60,0) orta düzeyde olduğu; özellikle minimal steatozun USG ile düşük oranda tespit edildiği belirlenmiştir. Yanlış pozitif oranının yüksek olması nedeniyle USG sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerektiği, histopatolojik değerlendirmenin ise tanıda altın standart olmayı sürdürdüğü ortaya konmuştur.

Steatozun HBsAg ve HBeAg serokonversiyonu ile anlamlı bir ilişki göstermemesi, serokonversiyon oranlarının düşük olması nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. HBV DNA düzeyleri ile steatoz arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, bu bulgunun hasta sayısı ve dağılımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. AFP düzeyinin multivaryant analizde steatoz ile ilişkili bulunması ise literatürde sınırlı veri olması nedeniyle dikkat çekici olup, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Antiviral tedavi altındaki hastalarda 6–12 aylık takipte virolojik yanıtlar anlamlı şekilde artmış, ancak steatoz durumu, metabolik faktörler veya kullanılan antiviral ajan türünün kısa dönem virolojik yanıt üzerinde belirleyici olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, KHB hastalarında hepatosteatozun önemli ve yaygın bir klinik sorun olduğu; metabolik risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği; USG'nin tek başına yeterli olmadığı; tedavi yönetiminde metabolik parametrelerin izlenmesinin klinik açıdan değerli olduğu görülmüştür. Bu çalışma, KHB'ye eşlik eden steatozun klinik yansımalarına yönelik literatüre katkı sağlamakta ve daha geniş örneklemli, prospektif çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b. Erişim tarihi: 24 Temmuz 2025.
2. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560–1599.
3. Domínguez A, Avellón A, Hernando V, Soldevila N, Borràs E, Martínez A, et al. Hepatitis B virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma hospital discharge rates from 2005 to 2021 in Spain: Impact of universal vaccination. Vaccines (Basel). 2024 Nov 1;12(11):1254.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1;77(4):1335–47.
5. Stefan N, Yki-Järvinen H, Neuschwander-Tetri BA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Feb 1;13(2):134–48.
6. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity, Clinical Practice Guideline Panel. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive summary.
7. 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.
8. Mao X, Cheung KS, Peng C, Mak LY, Cheng HM, Fung J, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2023 May 1;77(5):1735–45.
9. Yi S, Ren G, Zhu Y, Cong Q. Correlation analysis of hepatic steatosis and hepatitis B virus: a cross-sectional study. Virol J . 2024 Dec 1;21(1):1–9.
10. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev. 2000 Mar;64(1):51-68.

11. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Hepatitis B surface antigen isoforms: their clinical implications, utilisation in diagnosis, prevention and new antiviral strategies. Pathogens. 2024 Jan 1;13(1):46.
12. Ezzikouri S, Ozawa M, Kohara M, Elmdaghri N, Benjelloun S, Tsukiyama-Kohara K. Recent insights into hepatitis B virus–host interactions. J Med Virol. 2014;86(6):925–32.
13. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S13-21.
14. Datta S, Chatterjee S, Veer V, Chakravarty R. Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians. J Clin Exp Hepatol. 2012 Dec;2(4):353.
15. Doo EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. Clin Liver Dis. 2010 Aug;14(3):397.
16. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of an old dog. J Gastroenterol. 2012 Jan;48(1):13.
17. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. World J Gastroenterol. 2007 Jan 7;13(1):22.
18. Inoue J, Sato K, Ninomiya M, Masamune A. Envelope proteins of hepatitis B virus: molecular biology and involvement in carcinogenesis. Viruses. 2021 Jun 1;13(6):1124.
19. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife. 2012 Nov 13;1(1):e00049.
20. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic hepatitis B infection: a review. JAMA. 2018 May 1;319(17):1802–13.
21. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res. 2020 Oct 1;182:104925.
22. Cornberg M, Sandmann L, Jaroszewicz J, Kennedy P, Lampertico P, Lemoine M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025 Aug 1;83(2):502–83.
23. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21:1020–6.

24. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Kronik Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Erişim tarihi: 11 Kasım 2025.
25. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. J Hepatol. 2003 Jan 1;39:50–8.
26. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(2):65.
27. Tekin MK, Sürme S, Yıldırım M. The role of quantitative HBsAg levels in chronic hepatitis B infection. Istanbul Med J. 2024 Aug 14;25(3):229–35.
28. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. Liver Int. 2014 Feb; 34:97–107.
29. Lee JH, Kim HS. Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection. Int J Clin Pract. 2021 Dec 1;75(12).
30. Giovanna F, Bortolotti F, Francesco D. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol . 2008 Feb;48(2):335–52.
31. Yang J, Zhang J, Zhang L, Yang Z. Mitochondrial oxidative stress-associated mechanisms in the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Biocell. 2025;49.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II: Immunization of adults. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm. Erişim tarihi: 22 Ağustos 2025.
33. Hepatitis B Foundation. Understanding your hepatitis B test results. (Erişim tarihi: 29 Ekim 2025)
34. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006 Jun;43(6):1317–25.
35. 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. 2003 Aug 1;38(2):518–26.

36. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology. 1994 Jun 1;19(6):1513–20.
37. Reproductibility of the Ishak modified histologic activity index in the evaluation of chronic viral hepatitis. Turk J Pathol. Türk Patoloji Dergisi;21 (3-4): 58-61 (2005).
38. Lazarevic I, Tomasiewicz K. Editorial: chronic hepatitis B management: current status and future directions. Front Med (Lausanne). 2025 Jun 24;12:1638241.
39. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. World J Hepatol. 2017;9(5):227.
40. Hepatitis B Foundation. Hepatitis B vaccine schedules. https://www.hepb.org/prevention-and-diagnosis/vaccination/vaccine-schedules. Erişim tarihi: 7 Kasım 2025.
41. Bigham J. Understanding the updated hepatitis B vaccination recommendations and guidance. Fam Pract Manag. 2023 Sep;30(5):9–12.
42. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018 Jan 12;67(1):1–31.
43. World Health Organization (WHO). Screening for transfusion-transmissible infections, 2009. https://www.who.int/. Erişim tarihi: 8 Kasım 2025.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Condom use: an overview. https://www.cdc.gov/. Erişim tarihi: 8 Kasım 2025.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B prevention and control. https://www.cdc.gov/. 8 Kasım 2025.
46. 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 1;67(1):328–57.
47. Goodman ZD. Role of liver biopsy in clinical trials and clinical management of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2023 May 1;27(2):353–62.
48. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Metabolism. 2016 Aug 1;65(8):1080–6.

49. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol. 2014 Nov 14;20(42):15539–48.
50. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005 Jun;41(6):1313–21.
51. 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 Nov;56(5):1751–9.
52. Zhu Q, Su C, Li M, Xu Y, Liu Q, Zhang Y, et al. Impact of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease of varying severity on antiviral treatment outcomes and clinical prognosis in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Ther. 2025 Aug 1;14(8):1599.
53. Dai YN, Xu CF, Pan HY, Chen MJ, Yu CH. Fatty liver is associated with significant liver inflammation and increases the burden of advanced fibrosis in chronic HBV infection. BMC Infect Dis. 2023 Dec 1;23(1):637.
54. Fang X, Yin Y, Zhao H, Wang C, Li H, Shang Y, et al. Effect of fatty liver disease on liver function and fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a cross-sectional study. Front Med (Lausanne). 2024;11:1481051.
55. Al-Busafi SA, Al Balushi AS, Al Shuaili HH, Mahmood DA, Al Alawi AM, Al-Busafi SA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its impact on fibrosis risk in inactive chronic hepatitis B patients: insights from a cross-sectional study. J Clin Med. 2024 Aug 12;13(16):4738.
56. Korkmaz P, Aykın N, Çevik FÇ, Alpay Y, Naz H, Güldüren HM. İnaktif hepatit B taşıyıcılarında hepatosteatoz sıklığı, biyokimyasal ve viral parametrelerin değerlendirilmesi. Viral Hepat J. 2013;19(3):144-147.
57. Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: challenges and perspectives. Clin Mol Hepatol. 2023;29(2):320-331.
58. Jarcuska P, Drazilova S, Fedacko J, Pella D, Janicko M. Association between hepatitis B and metabolic syndrome: Current state of the art. World J Gastroenterol. 2016 Jan 7;22(1):155–64.
59. Lee DH. Recent Advances in the Assessment of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging Techniques. J Korean Soc Radiol. 2025;86(3):321-334.

60. Mazo DFC, de Lima VMR, Stefano JT, Rabelo F, Faintuch J, de Oliveira CP. Gluco-lipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver disease. Arq Gastroenterol. 2011;48(3):186–9.
61. Zhou R, Yang L, Shi J, et al. Clinical impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients in Asia: a systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2023;30(10):793–802.
62. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017; 31(2):129-141.
63. Mak LY, Hui RW, Seto WK. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. J Hepatol. 2020;73(4):800–806.
64. Bodakci E, Kiremitci S, Ellik ZM, Koc O, Gumussoy M, Yilmaz V, et al. Hepatic steatosis is associated with HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B virus infection but it is also associated with disease progression. Hepatology Forum. DOI: 10.14744/hf.2025.74529.
65. Pirmoazen A, Khurana A, Kamaya A, et al. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. Theranostics. 2020;10(9):4277–4289.
66. Kelly EM, Feldstein VA, Etheridge D, Hudock R, Peters MG. Sonography predicts liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. J Ultrasound Med. 2017;36(5):925–932.
67. Ren X, Xia S, Zhang L, Li R, Zhou W, Ji R, et al. Analysis of liver steatosis analysis and controlled attenuation parameter for grading liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. Quant Imaging Med Surg. 2021;11(2):571-578.
68. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. Hepatology. 2019;70(4):1457-1469.
69. Zheng Y, Xu K, Hu H, Draz MS, Wu W, Li L. Prevalence and incidence of non-alcohol fatty liver disease in chronic hepatitis B population in Southeast China: a community-based study. Front Med (Lausanne). 2021;8:683872.
70. Uyanikoğlu A, Coşkun M, Nasır Binici D, Öztürk Y. İnaktif hepatit B taşıyıcılarında hepatosteatoz sıklığı. Viral Hepatit Derg. 2011;17(2)

71. Jiang D, Chen C, Liu X, Huang C, Yan D, Zhang X, et al. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2021 Dec;9(23):1718.
72. Garjani A, Safaeiyan A, Khoshbaten M. Association between platelet count as a noninvasive marker and ultrasonographic grading in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepat Mon. 2015;15(1):e24449. doi:10.5812/hepatmon.24449.
73. Tuncer G, Geyiktepe-Guclu C, Bayramlar OF, Bozan BA, Yucel C, Copur B, et al. Independent predictors for non-alcoholic fatty liver disease in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B. Rev Assoc Med Bras (1992). 2024;70(4).
74. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115(5):1343–51.
75. Mak LY, Hui RWH, Lee CH, Mao X, Cheung KS, Wong DKH, et al. Glycemic burden and the risk of adverse hepatic outcomes in patients with chronic hepatitis B with type 2 diabetes. Hepatology. 2023 Feb;77(2):606–618.
76. Çakır Y, Sungur MA, Öz M, Büyüktuna SA, Çakır Y, Sungur MA, et al. Frequency of hepatosteatosis and relationship between laboratory parameters and hepatosteatosis in chronic hepatitis B patients. Viral Hepat J. 2024 Apr;30(1):7–12.
77. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic syndrome. StatPearls. 2024 Mar 7.
78. Cai S, Ou Z, Liu D, Liu L, Liu Y, Wu X, et al. Risk factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis B patients with component of metabolic syndrome. United European Gastroenterol J. 2018 May;6(4):558–566.
79. Maeda T. The causal relationship between non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, and cardiovascular diseases: implications for future research. Hypertens Res. 2024 Sep;47(9):2580–2582.
80. Xu J, Li Y, Feng Z, Chen H. Cigarette smoke contributes to the progression of MASLD: from the molecular mechanisms to therapy. Cells. 2025 Feb;14(3):221.
81. Soeda J, Morgan M, McKee C, Mouralidarane A, Lin CI, Roskams T, et al. Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells. Biochem Biophys Res Commun. 2012 Jan 6;417(1):17–22.

82. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Tiniakos DG, Manesis EK, Archimandritis AJ. Smoking is associated with steatosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B. Scand J Gastroenterol. 2009 Jun;44(6):752–759.
83. Xu HQ, Wang CG, Zhou Q, Gao YH. Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C. World J Clin Cases. 2021;9(33):10052–10062.
84. Li ZM, Kong CY, Zhang SL, Han B, Zhang ZY, Wang LS. Alcohol and HBV synergistically promote hepatic steatosis. Ann Hepatol. 2019 Nov;18(6):913–917.
85. Mendoza A, Tang C, Choi J, Acuña M, Logan M, Martin AG, et al. Thyroid hormone signaling promotes hepatic lipogenesis through the transcription factor ChREBP. Sci Signal. 2021 Nov 16;14(709):eabh3839.
86. Ding WJ, Wang MM, Wang GS, Shen F, Qin JJ, Fan JG. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis B-infected subjects. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;30(12):1753–1758.
87. Liu L, Li P, Mi Y, Liu Y, Liu Y, Zhang P. Thyroid-stimulating hormone is associated with nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis B. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(46):e17945.
88. Jiang H, Li Y, Sheng Q, Dou X. Relationship between Hepatitis B virus infection and platelet production and dysfunction. Platelets. 2022 Feb 17;33(2):212–218.
89. Yun JW, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Park DI, Sohn CI, et al. Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naïve chronic hepatitis B. Liver Int. 2009;29(6):878–83.
90. Wang L, Lu C, Zhang Y, Liang Q, Zhang J. Association of chronic hepatitis B infection with hepatic steatosis and injury in nonalcoholic fatty liver disease children. BMC Gastroenterol. 2024 Dec;24(1):1–8.
91. Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, Bhanthumkomol P, Bandidniyamanon W, Pausawasdi N, et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. Liver Int. 2017 Apr;37(4):542–551.
92. Chang CY, Kam L, Dang N, Cheung R, Nguyen MH. ALT levels in treatment-naïve, chronic hepatitis B patients with concurrent fatty liver disease: a US nationwide study. Dig Dis. 2022 Jul;40(4):497–505.
93. Tourkochristou E, Vezza T, Terrazzino S, Pinzani M, Macaluso FS. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis B: Pathophysiological interactions and clinical implications. Front Immunol. 2022;13:976093.

94. Poortahmasebi V, Alavian SM, Keyvani H, Norouzi M, Mahmoodi M, Jazayeri SM. Hepatic steatosis: prevalence and host/viral risk factors in Iranian patients with chronic hepatitis B infection. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(9):3879–84.
95. Yang M, Wei L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia. Liver Int. 2022 Aug;42(9):1981–1990.
96. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus surface antigen in chronic HBV infection? Int J Obes. 2007;31(5):871–875.
97. Bacaksız F, Gökcan H, Akdoğan M, Gökçe DT, Arı D, Gökbulut V, et al. Role of hepatosteatosis in HBsAg seroconversion in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Int J Clin Pract. 2021 Dec;75(12):e14973.
98. Hui RWH, Seto WK, Cheung KS, Mak LY, Liu KSH, Fung J, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: results of a large case-control study. J Viral Hepat. 2018 Jan;25(1):97–104.
99. Babali A, Çakal E, Purnak T, Bıyıkoğlu I, Çakal B, Yüksel O, et al. Serum α-fetoprotein levels in liver steatosis. Hepatol Int. 2009 Dec;3(4):551–556.
100. Chen MY, Li SX, Du ZX, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, et al. Liver biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease predicts no impact on antiviral response in patients with chronic hepatitis B. Clinics. 2024;79:100.
101. Yao R, Lu S, Xue R, Wang J, Qiu Y, Chen Y, et al. NAFLD is associated with less severe liver fibrosis in chronic hepatitis B: A multi-center, retrospective study. Ann Hepatol. 2023;28:101155.
102. Hong S, Hao Y, Sun L, Li P, Yang J, Zhang F, et al. Prevalence and risk factors of significant fibrosis in chronic hepatitis B patients with concurrent metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Ann Hepatol. 2024;34:101589.
103. Wu IT, Hu TH, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017 Jul;23(7):464–469.
104. Liu SY, Wang D, Liu J, Yang LP, Chen GY. Influence of nonalcoholic fatty liver disease on response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. World J Hepatol. 2024;16(3):465–478.
105. Yılmaz Y, editör. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi. Ankara: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği; 2021.

106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guideline for isolation precautions: Appendix A—type and duration of precautions recommended for selected infections and conditions. Atlanta (GA): CDC; 2007. : https://www.cdc.gov/. Erişim tarihi: 23 Ekim 2025.
107. Zhang YN, Fowler KJ, Hamilton G, Cui JY, Sy EZ, Balanay M, Hooker JC, Szeverenyi N, Sirlin CB. Liver fat imaging—A clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging. Br J Radiol. 2018;91(1089):20170959.
108. Stanzione A, Liguori C, Imbriaco M, Grassi R, Cavaliere C, Cuocolo R, et al. The application of high-performance ultrasound probes increases anatomic depiction in obese patients. Sci Rep. 2023;13:16297.
109. 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;54(3):1082-90.