



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**Yağlı Karaciğeri Olan Hastalarda Hepatit B Belirteçlerinin Karaciğer Fibrozisi
Üzerindeki Etkisinin Farklı Skorlama Sistemleri ile Değerlendirilmesi**

Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ

Tıpta Uzmanlık Tezi

ALANYA- 2025



T.C.

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Yağlı Karaciğeri Olan Hastalarda Hepatit B Belirteçlerinin Karaciğer Fibrozisi
Üzerindeki Etkisinin Farklı Skorlama Sistemleri ile Değerlendirilmesi**

Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman

Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN

ALANYA- 2025

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Eda Nur Bülbüller Karataş’a ait “Yağlı Karaciğeri Olan Hastalarda Hepatit B Belirteçlerinin Karaciğer Fibrozisi Üzerindeki Etkisinin Farklı Skorlama Sistemleri ile Değerlendirilmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK

Üye Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan BALÇIK

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu’nun 23.10.2024 tarih ve 23-08 karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN hocama çalışmamın ve asistanlığımın her aşamasındaki özverili rehberliği ve bilimsel katkıları için en içten şükranlarımı sunuyorum. Tez sürecinde yapıcı yönlendirmeleri ve katkıları için Prof. Dr. Haluk ERDOĞAN hocama da ayrıca teşekkür ederim.

İstatistiksel analizler konusunda bana rehberlik eden ve verilerimi anlamlandırmamda katkı sunan Dr. Öğr. Üyesi Merve TÜRKEGÜN ŞENGÜL' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve örnek tutumlarıyla mesleki gelişimime katkı sağlayan, bize her zaman bir aile sıcaklığıyla yaklaşan, saygı ve sevgi temelli bir çalışma ortamı oluşturarak insani yönümüzü de besleyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK olmak üzere, Sayın Prof. Dr. Zehra EREN, Sayın Doç. Dr. İsmail BEYPINAR, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZDAN BALÇIK, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ünal ATAŞ ve tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecine kliniğin ilk hekimlerinden biri olarak dahil olmak, kuruluş sürecinde aktif rol almak ve bu gelişime tanıklık etmek, mesleki yolculuğumda benim için ayrı bir anlam taşımaktadır. Gerek mesleki gerek insani yönleriyle bana çok şey katan bu süreçte birlikte yol aldığım başta canım eş kıdem arkadaşlarım Dr. Ayşe HACIÇAVUŞOĞLU ve Dr. Şahnura UZUNTAŞ olmak üzere tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, uzman abi ve ablalarıma, hemşirelerimize, sekreter ablalarımıza ve bize bir aile olan hastanemiz kemoterapi ekibine ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman arkamda dimdik duran, sevgileriyle yolumu aydınlatan kıymetli annem Hatice BÜLBÜLLER ve babam Prof. Dr. Nurullah BÜLBÜLLER' e, kardeşlerim Başak BÜLBÜLLER ve Efe BÜLBÜLLER' e ve canım halam Kerime BÜLBÜLLER' e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak hayatıma girdiği andan itibaren en sabırlı yoldaşım olan, varlığına şükrettiğim canım eşim Dr. Yaşar KARATAŞ' a en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ

Alanya, Ağustos 2025

ÖZET
Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ
Yağlı Karaciğeri Olan Hastalarda Hepatit B Belirteçlerinin Karaciğer Fibrozisi
Üzerindeki Etkisinin Farklı Skolama Sistemleri ile Değerlendirilmesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi
Alanya, 2025

Giriş: Yağlı karaciğer hastalığı ve kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonu karaciğer fibrozisi gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak bu iki patolojinin eş zamanlı varlığının fibrozis progresyonuna etkisi net değildir ve sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmanın amacı, karaciğer yağlanması olan bireylerde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşma durumuna göre oluşturulan serolojik gruplar arasında karaciğer fibrozisinin non-invaziv skolama sistemleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

Gerekçe ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya, karaciğer yağlanması saptanan 286 hasta dahil edilmiştir. HBV ile hiç karşılaşmamış bireyler, HBsAg pozitif taşıyıcılar, HBV geçirmiş immün hastalar (anti-HBs ve anti-HBc pozitif) ile izole anti-HBc pozitif hastalar şeklinde dört gruba ayrılmıştır. Her bir hastanın demografik, klinik ve biyokimyasal verileri ile birlikte FIB-4, APRI, GPR ve NAFLD Fibrosis Skoru (NFS) hesaplanmış; serolojik gruplar arasında fibrozis skorları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Fibrozis skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. FIB-4 ve NFS skorları en yüksek İzole Anti-HBc pozitif grupta, APRI ve GPR skorları ise en yüksek HBV taşıyıcısı grupta saptanmıştır. ($p<0,01$) HBV ile hiç karşılaşmamış ve geçirmiş immün bireylerin fibrozis skorlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Tüm gruplarda yapılan korelasyon analizlerinde FIB-4 ile APRI ve NFS arasında %62-74 arasında orta-güçlü, FIB4- GPR arasında %54-24 arasında orta-düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Hepatit B taşıyıcılığı ve okkült HBV enfeksiyonu, yağlı karaciğer hastalarında fibrozis riskini artırabilir ve bu hasta grubunda daha dikkatli bir klinik yaklaşım gerekebilir. Non-invaziv skorların birlikte kullanımı, klinik karar sürecini destekleyebilir. Bulguların, biyopsi gibi altın standart yöntemlerle doğrulandığı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Steatotik karaciğer hastalığı, Hepatit B virüsü, Karaciğer fibrozisi

ABSTRACT
Dr. Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ
Evaluation of the Impact of Hepatitis B Markers on Liver Fibrosis Using Different
Scoring Systems in Patients with MASLD
Department of Internal Medicine
Medical Specialization Thesis

Introduction: Fatty liver disease and chronic hepatitis B (HBV) infection have been defined as independent risk factors for liver fibrosis. However, the impact of the coexistence of these two pathologies on fibrosis progression remains unclear, and findings in the literature are conflicting. The aim of this study was to comparatively evaluate liver fibrosis among different hepatitis B serological groups, categorized based on prior HBV exposure, using non-invasive fibrosis scoring systems in individuals with hepatic steatosis.

Materials and Methods: This retrospective study included 286 patients diagnosed with hepatic steatosis, who were divided into four groups based on HBV serological markers: individuals with no prior exposure to HBV, HBsAg-positive carriers, those with resolved infection (anti-HBs and anti-HBc positive), and those with isolated anti-HBc positivity. Demographic, clinical, and biochemical data were collected, FIB-4, APRI, GPR, and NAFLD Fibrosis Score (NFS) were calculated for each patient. Fibrosis scores were compared between groups.

Results: Fibrosis scores showed statistically significant differences between the groups. FIB-4 and NFS scores were highest in the isolated anti-HBc positive group, whereas APRI and GPR scores were highest in the HBsAg carrier group ($p < 0.01$). Lower fibrosis levels were observed in individuals who had never been exposed to HBV and in those with resolved (immune) HBV infection. In correlation analyses a moderate-to-strong correlation was found between FIB-4 and both APRI and NFS scores ($r = 0.62\text{--}0.74$), while a moderate-to-weak correlation was observed between FIB-4 and GPR ($r = 0.24\text{--}0.54$).

Conclusion: Hepatitis B carriage and occult HBV infection may increase the risk of fibrosis in patients with fatty liver, and a more careful clinical approach may be necessary in these patient groups. The combined use of non-invasive scores can support clinical decision-making. Further studies confirming the findings with gold standard methods such as liver biopsy are needed.

Keywords: Steatotic liver disease, Hepatitis B virus, Liver fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIV
TABLolar DİZİNİ.....	XV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer Yağlanması	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	8
2.1.3. Risk Faktörleri ve etiyoloji	10
2.1.4. Patogenez	10
2.1.5. Karaciğer yağlanması ilişkili komorbid durumlar.....	15
2.1.5.1. Obezite.....	15
2.1.5.2. Tip 2 Diyabet.....	16
2.1.5.3. Hipertansiyon	16
2.1.5.4. Dislipidemi	16
2.1.5.5. Obstrüktif uyku apne sendromu	17
2.1.5.6. Kronik böbrek hastalığı	17

2.1.5.7. Kardiyovasküler hastalıklar	17
2.1.5.8. Endokrin patolojiler	17
2.1.5.9 Etnisite	18
2.1.5.10 Sigara ve alkol alımı	18
2.1.6. Normal kilolu NAFLD (Lean NAFLD)	19
2.1.7. Tanıda kullanılan biyokimyasal testler	19
2.1.8 Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemler	21
2.1.9. Fibrozisi belirlemede kullanılan non-invaziv yöntemler	21
2.1.9.1 FIB-4 skoru	22
2.1.9.2. APRI Skoru	23
2.1.9.3. NAFLD Fibrozis Skor (NFS)	23
2.1.9.4. BARD Skoru	24
2.1.9.5. ELF (<i>Enhanced liver test</i>) Testi	24
2.1.9.6. GPR Skoru	24
2.1.9.7. MR Elastografi (MRE) ve MR Proton Dansite Yağ Fraksiyonu (MR-PRDFF)	25
2.1.9.8. Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE)	25
2.1.9.9. Akustik Radyasyon Kuvvet İmpuls (ARFI) Elastografi	25
2.1.9.10. Shear Wave Elastografi (SWE)	25
2.1.10 Karaciğer biyopsisi	26
2.1.11. Klinik seyir	29
2.1.12 Klinik yaklaşım	31
2.1.13. Tedavi yöntemleri	32
2.1.13.1. Yaşam tarzı değişikliği	32
2.1.13.2 Farmakolojik tedavi	33

2.1.13.3 Endoskopik yöntemler / cerrahi.....	38
2.2. Hepatit B.....	40
2.2.1. Hepatit B Epidemiyolojisi	40
2.2.2. Hepatit B bulaş yolları.....	41
2.2.3. Hepatit B aşılması.....	41
2.2.4. Hepatit B virolojisi ve yapısı	42
2.2.5. Virüs Replikasyonu, yaşam döngüsü ve patogenezi	43
2.2.6. Klinik seyir.....	43
2.2.6.1. Akut enfeksiyon.....	43
2.2.6.2. Kronik enfeksiyon	44
2.2.7. Tanı ve Klinik Yaklaşım.....	46
2.2.8. Karaciğer Biyopsisi	49
2.2.9. Tedavi.....	49
2.2.10. Tedavi Seçenekleri	51
3. AMAÇ, GEREÇ ve YÖNTEM	52
3.1. Amaç.....	52
3.2. Çalışma Yöntemi	52
3.2.1. Vakaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	52
3.2.2. Vakaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	53
3.3. Çalışmanın işleyişi.....	53
3.4. İstatiksel Analiz	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Sosyodemografik özellikler.....	56

4.2. Biyokimyasal parametreler ve eşlik eden komorbid hastalıklar.....	58
4.3. Gruplara Göre Fibrozis Skorları.....	59
4.4. Multivaryant regresyon analizi – FIB 4.....	60
4.5. Skorlar arası korelasyonlar	61
5. TARTIŞMA.....	62
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
KAYNAKÇA.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	: American Association for the Study of Liver Diseases
ACC	: Asetil-CoA karboksilaz
ADYKH	: Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antikor
Anti-HBc	: Hepatit B kor antikor
Anti-HCV	: Anti hepatit C virüs antikor
Anti-HIV	: Anti-Human Immunodeficiency Virüs Antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
APRI	: AST/platelet oran indeksi
ARFI	: Akustik Radyasyon Kuvvet İmpuls
ASMA	: Anti düz kas antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
ASK1	: Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAP	: Controlled Attenuation Parameter
CCR2	: C Kemokin Reseptör Tip 2
CRP	: C-reaktif protein
DALY	: Disability-adjusted life years
EASL	: European Association for the Study of the Liver
ELF	: Enhanced liver test
ETV	: Entekavir
FGF21	: Fibroblast büyüme faktörü 21
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GIP	: Glukoza bağımlı insünotropik polipeptid
HAI	: Histolojik aktivite indeksi

HBcAg	: Hepatit B çekirdek antijeni
HBeAg	: Hepatit B "e" antijeni
Hbsag	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
HDI	: Human development index
HDL	: High density lipoprotein
HOMA	: Homeostatic model assessment
HSI	: Hepatik steatoz indeksi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IG G	: İmmünglobulin G
IL-6	: Interlökin-6
INR	: International normalized ratio
İD	: İnsülin direnci
kPa	: Kilopascal
KHB	: Kronik hepatit B
LDL	: Low density lipoprotein
LKM	: Böbrek-karaciğer (liver-kidney) mikrozomal antikor
MAFLD	: Metabolic associated fatty liver disease
MASH	: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis
MASLD	: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
MetALD	: Metabolic dysfunction- and alcohol-associated liver disease
MHAI	: Modifiye histolojik aktivite indeksi
MR	: Manyetik rezonans
MRE	: MR Elastografi
MR-PRDFF	: MR Proton Dansite Yağ Fraksiyonu
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
NAS	: NAFLD Aktivite Skoru
NASH	: Non alkolik steatohepatit
NAYK	: Non-alkolik yağlı karaciğer
OCA	: Obetikolik asit

OSA	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PCOS	: Polikistik over sendromu
PPAR alfa	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfa
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama
PT	: Protrombin zamanı
RYGB	: Roux-en-Y gastrik bypass
SAF skoru	: Steatoz aktivite fibrozis skoru
SCFA	: Small chain fatty acid
SGLT-2	: Sodyum-glukoz taşıma proteini 2
SLD	: Steatotic (fatty) liver disease
SWE	: Shear wave elastografi
SYA	: Serbest yağ asitleri
TAF	: Tenofovir alafenamid
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
THR- β	: Tiroid hormon beta reseptörü
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
VCTE	: Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MAFLD tanımlara kriterleri.....	5
Şekil 2. Steatotik karaciğer hastalıklarının yeni sınıflandırılması.....	6
Şekil 3 Kardiyometabolik kriterler	7
Şekil 4. Hepatosteatoz patogenezinde rol alan faktörler	11
Şekil 5. Steatohepatit patofizyolojisi	14
Şekil 6. FIB-4 Skorunun yaşa göre kullanımı	23
Şekil 7. AASLD MAFLD klinik yaklaşım algoritması	30
Şekil 8. EASLD MAFLD klinik yönetim algoritması	31
Şekil 9. AASLD MAFLD klinik yaklaşım algoritması.....	32
Şekil 10. HbsAg pozitif saptanan hastada klinik yaklaşım	46

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sekonder karaciğer yağlanması sebepleri	3
Tablo 2. Alkol dışı karaciğer hastalığı alt grupları	4
Tablo 3. İnsülin direncinin dokudaki etkileri	12
Tablo 4. MAFLD tanısı alan hastalarda gerekli laboratuvar tetkikleri.....	20
Tablo 5. Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular	21
Tablo 6. AASLD kılavuzunun ileri fibrozis için önerdiği sınır değerler.....	26
Tablo 7. AASLD kılavuzunun siroz için önerdiği sınır değerler	26
Tablo 8. NAFLD Aktivite Skoru (NAS)	27
Tablo 9. Steatoz aktivite fibrozis (SAF) skoru	27
Tablo 10. Karaciğer Fibrozisinin Evrelendirilmesi ve Sınıflandırma Sistemleri	28
Tablo 11. MASLD prognozunu etkileyen faktörler	29
Tablo 12. AASLD Kronik hepatit B tanılı hasta takibi önerileri.....	48
Tablo 13. AASLD Kronik hepatit B tanılı hastada HCC taraması önerileri	49
Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen hasta grupları	54
Tablo 15. Hastaların sosyodemografik özelliklerin dağılımı	56
Tablo 16. Cinsiyete göre çalışma gruplarının dağılımı	56
Tablo 17. Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı.....	57
Tablo 18. Hasta gruplarına göre vücut kitle indeksi karşılaştırılması	57
Tablo 19. Hasta gruplarına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması	58
Tablo 20. Çalışma grupları ile klinik özellikler arasındaki ilişkiler	59
Tablo 21. Fibrozis skorlarının çalışma gruplarında karşılaştırılması	60
Tablo 22. FIB-4 skorunu etkileyen faktörler	60
Tablo 23. Yaşın etkisi sabit tutularak yapılan FIB4 analizi	61
Tablo 24. Çalışma gruplarında skorlar arası korelasyonlar	61

1.GİRİŞ

Karaciğer yağlanması (hepatik steatoz) karaciğer hücrelerinde fazla miktarda yağ birikimi ile karakterize bir klinik durumdur. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, diyet ve beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi birçok etken ile ilişkilidir. Karaciğerdeki bu yağ birikimi karaciğerin fonksiyonlarını etkileyebilir ve zamanla inflamasyon, fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi daha ileri hastalıkların gelişmesine neden olabilir.

Temel olarak alkolik karaciğer hastalığı ve kadar alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (ADYKH) İngilizce deyişimle '*Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD)' olarak olarak iki ana başlıkta sınıflandırılabilir. MASLD toplumda artan obezite ve metabolik sendrom ile paralel olarak giderek artan bir prevalansa sahiptir (1). Bu nedenle bu hastalarda fibrozisi erken aşamada tespit etmek geri dönüşsüz hasar gelişimini önlemede önemlidir.

Karaciğer yağlanmasının tespitinde hem radyasyon içermemesi hem de kolay ulaşılabilir olması nedeni ile ultrasonografi sık kullanılan bir yöntemdir. Karaciğer fibrozisini belirlemek için altın standart karaciğer biyopsisi olması ile birlikte hem invaziv olması hem de kolay ulaşılabilir olmaması nedeni ile non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir.

Karaciğer fibrozisini belirlemek, hastalığın prognozunu öngörmek ve tedavi stratejilerini belirlemede yardımcı olan bu non-invaziv skorlama sistemleri başlıca FIB4, NAFLD Fibrozis Skoru, APRI olmakla birlikte GPR gibi yeni skorlamalar da geliştirilmektedir. Bu skorlamalar hastaların laboratuvar parametreleri ve demografik verileri kullanılarak hesaplanmaktadır.

Hepatit B (HBV) enfeksiyonu dünya genelinde özellikle Asya, Afrika ve Orta Doğu'da gelişmekte olan ülkelerde sık görülmektedir. Akut veya kronik seyir gösterebilen HBV enfeksiyonu halk sağlığı açısından önem arz etmektedir. KHB (Kronik Hepatit B) enfeksiyonun kronik inflamasyon zemininde fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açtığı bilinmektedir (2).

Son yıllarda karaciğer yağlanması ile hepatit B birlikteliğine sık rastlanmış olup, literatürde bu bağlamda birçok çalışma yayınlanmıştır. Tedavi almamış (naif) kronik hepatit B hastalarında karaciğer yağlanması varlığının fibrozisi arttırabildiğini gösteren

alışmalar mevcuttur (3,4). Bazı alışmalar, MASLD'ın HBV replikasyonunu baskılayabileceğini ve HbsAg seroklerensini kolaylaştırabileceğini bildirse de; aynı zamanda MASLD'a bağlı oksidatif stres, inflamatuvar sitokin salınımı ve stellat hücre aktivasyonu fibrozis progresyonunu hızlandırabileceği yönünde bulgular da mevcuttur (5).

Bu çalışmada literatürde henüz ortak bir sonuca varılamayan yağlı karaciğer hastalığı ve hepatit B enfeksiyonu birlikteliğin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yine literatürde sınırlı veri bulunan, taşıyıcılık saptanmasa da HBV ile karşılaşmış olmanın fibrozise katkısı araştırılmıştır. Ayrıca farklı non-invaziv fibrozis skarlama sistemleri kullanılmış ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Yağlanması

2.1.1 Tanım

Karaciğer yağlanması tıbbi literatürde steatoz olarak bilinir ve hepatositlerde aşırı miktarda lipid birikimi ile tanımlanan bir durumdur. Genellikle alkolik karaciğer hastalığı ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (ADYKH) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. NASH (non alkolik steatohepatit) tanımlaması ilk olarak 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (6).

ADYKH metabolik risk faktörleri (insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet) ile birlikte, aşırı alkol tüketimi (erkekler için günde ≥ 30 g ve kadınlar için günde ≥ 20 g), ilaç kullanımı, diğer kronik karaciğer hastalıkları gibi herhangi bir sekonder neden olmaksızın biyopside hepatositlerin %5'inden fazlasında yağlanma (steatoz) veya radyolojik olarak herhangi bir görüntülemeye yağlanma saptanan klinik tablodur (7). ADYKH bir dışlama tanısıdır dolayısıyla tüm sekonder yağlanma nedenlerinin dışlanması gereklidir (7). (Tablo1)

Tablo 1. Sekonder karaciğer yağlanması sebepleri (6)

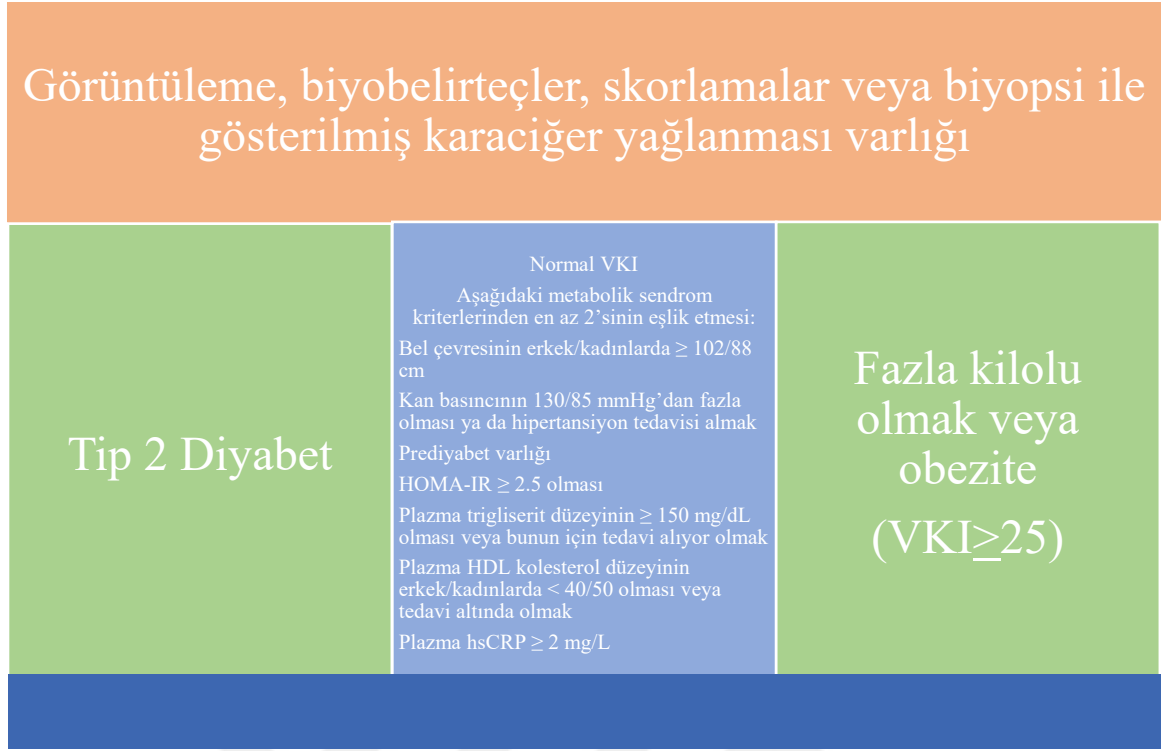
Makroveziküler Yağlanma Nedenleri	Mikroveziküler Yağlanma Nedenleri
• ADYKH • Aşırı alkol tüketimi • Hepatit C (Genotip 3) • Wilson hastalığı • Açlık • Total Parenteral Nutrisyon(TPN) • Lipodistrofi • İlaçlar (amiodaron, tamoksifen, kortikosteroid, metotreksat gibi)	• HELLP Sendromu (Hemoliz,yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize klinik tablo) • Reye Sendromu • Konjenital metabolizma hastalıkları • İlaçlar (valporat,antiretroviral ilaçlar vb)

ADYKH veya İngilizce adıyla ‘*Non Alcoholic fatty liver disease*’ (NAFLD) farklı prognozlara sahip patolojik olarak iki alt gruptan oluşur (Tablo 2) (7) .

Tablo 2. Alkol dışı karaciğer hastalığı alt grupları (7)

Basit yağlanma (NAYK):	Non-Alkolik Steatohepatit (NASH)
Pür steatoz (Hepatositlerde %5’ten fazla yağlanma) Steatoz ve hafif lobüler inflamasyon Hepatosellüler hasar ve fibrozis yoktur.	Yağlanmanın yanı sıra lobüler inflamasyon, hepatosellüler balonlaşmanın olduğu ve fibrozisin görülebildiği durumdur. Bu tabloda hastalık fibrozis, siroz ve HCC’ ye kadar ilerleyebilir. • Erken NASH: F0-F1 fibrozis • Fibrotik NASH: Aşıkâr (F2) ya da ileri (F3) fibrozis • NASH-Siroz: F4 fibrozis • Hepatosellüler karsinom

2020 yılında, 22 farklı ülkeden uzmanların bir araya gelerek oluşturduğu görüş birliğine göre, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) teriminin "metabolik hastalık ilişkili yağlı karaciğer hastalığı" [*metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD)] olarak yeniden adlandırılması önerildi. Bu değişikliğin temel nedeni, diyabetik hastalar veya belirlenen eşik değerlerden fazla alkol tüketen bireyler gibi risk gruplarının, mevcut tanımlama ile yeterince kapsanmaması ve bu hastaların klinik araştırmaların dışında bırakılmaları, tedavi sürecinde göz ardı edilmeleridir (8,9).

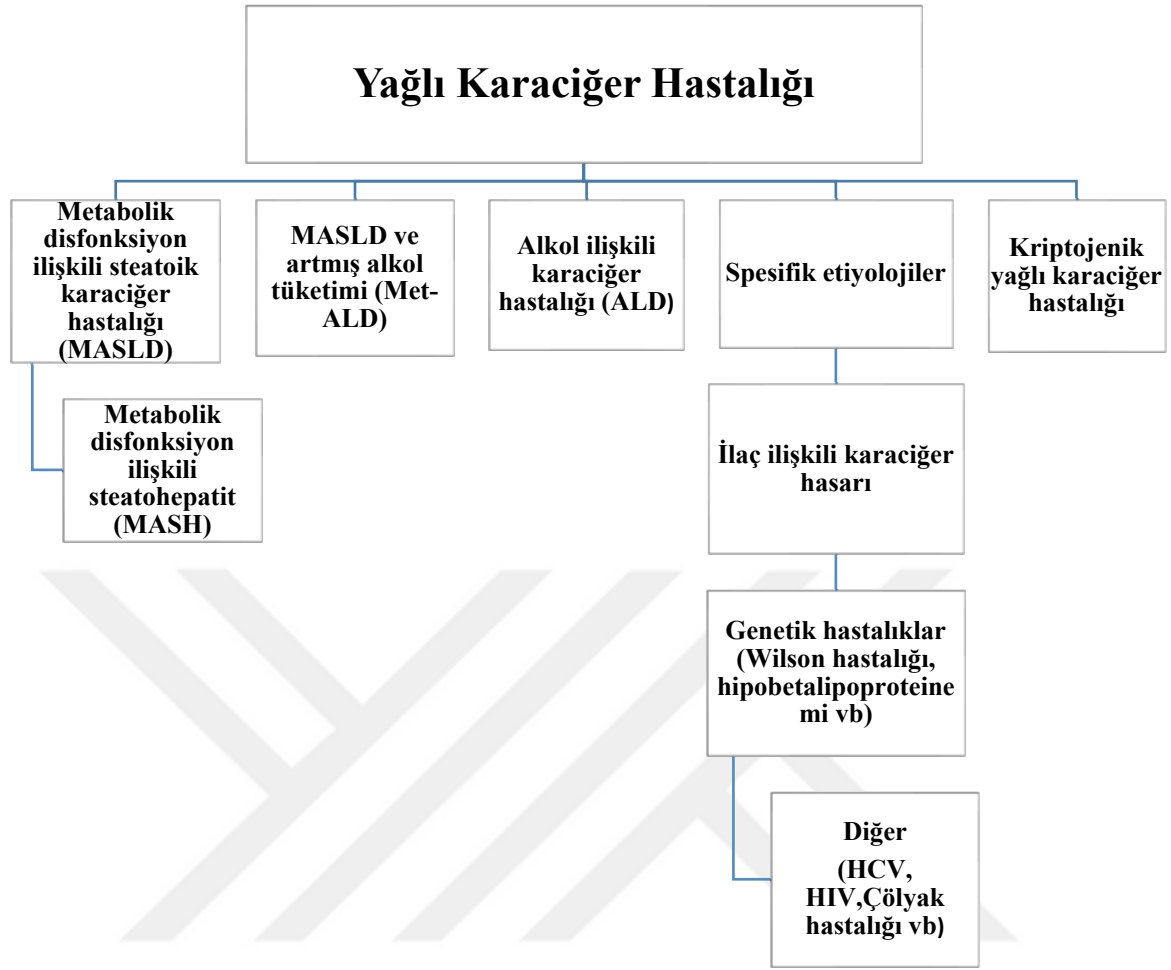


Şekil 1. MAFLD tanımlama kriterleri (10)

Önerilen MAFLD tanımlama kriterleri aşağıda Şekil 1’de belirtilmiştir (10).

MAFLD terimi, alkol alım miktarı veya şekline bakılmaksızın tüm hastaları kapsar. Bazı çevreler tarafından bu terminoloji kabul görmüş olsa da İngilizce dilindeki “*fatty*” yani “yağlı” ifadesinin bazı bireyler tarafından damgalayıcı olarak algılandığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu terimin popülasyonu yalnızca iki metabolik risk faktörüne sahip olanlarla sınırlandırması ve daha esnek bir alkol tüketimine olanak tanıması konularında bazı endişeler de dile getirmiştir (11).

Temmuz 2023’te Delphi çalışma paneli, mevcut terminolojinin sorunlarını, steatohepatit tanımının klinik açıdan önemini, alkol kullanımının nasıl değerlendirilmesi gerektiğini ve isim değişikliğinin hastalık farkındalığı ile klinik araştırmalar üzerindeki etkilerini gözden geçirerek yeni önerisini yayınlamıştır. Panel, bu değişikliğin heterojeniteyi azaltarak tedavide ilerlemelere katkı sağlayabileceği görüşündedir (12).



Şekil 2. Steatotik karaciğer hastalıklarının yeni sınıflandırılması (12,13)

İngilizce’de "*steatotic (fatty) liver disease*" (SLD) olarak adlandırılan steatotik (yağlı) karaciğer hastalığı, farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve karaciğerde yağlanma varlığının radyolojik görüntüleme veya biyopsi ile saptanan bir tanımlamadır.

Hepatosteatoz ve en az bir kardiyometabolik risk faktörünün varlığı ile tanımlanan metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), diğer hepatosteatoz nedenlerinin dışlanmasını şart koşar ve NAFLD tanımının yerine geçmiştir. Kardiyometabolik kriterler Şekil 3.’de belirtilmiştir.

Yetişkinler için kardiyometabolik kriterler	Pediyatrik kardiyometabolik kriterler
Aşağıdaki beş ölçütten en az birinin varlığı, kardiyometabolik risk açısından dikkate alınmalıdır: • Vücut kitle indeksinin $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olması veya bel çevresinin erkeklerde $> 94 \text{ cm}$, kadınlarda $> 80 \text{ cm}$ ölçülmesi • Açlık glukoz düzeyinin $\geq 100 \text{ mg/dL}$ olması veya OGTT'de 2. saat kan şekeri $\geq 140 \text{ mg/dL}$ veya HbA1c'nin $\geq \%5.7$ olması ya da Tip 2 diyabet tanısı almış veya tedavi görmekte olmak • Kan basıncının $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ölçülmesi ya da antihipertansif tedavi kullanıyor olmak • Trigliserid düzeyinin $\geq 150 \text{ mg/dL}$ olması veya bu nedenle lipid düşürücü tedavi altında bulunmak • HDL kolesterol düzeyinin erkeklerde $\leq 40 \text{ mg/dL}$, kadınlarda $\leq 50 \text{ mg/dL}$ olması ya da bu nedenle tedavi görmekte olmak	Aşağıdaki beş ölçütten en az birinin bulunması, pediyatrik kardiyometabolik risk açısından önemlidir: • Vücut kitle indeksinin $\geq 85.$ percentilde veya bel çevresinin $\geq 95.$ percentilde olması • Açlık glukozunun $\geq 100 \text{ mg/dL}$ veya serum glukozunun $\geq 200 \text{ mg/dL}$ olması ya da OGTT'nin 2. saatinde glukozun $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ölçülmesi veya HbA1c'nin $\geq \%5.7$ olması ya da Tip 2 diyabet tanısı konmuş veya tedavi sürecinde olmak • 13 yaş altı çocuklarda kan basıncının $\geq 95.$ percentilde veya 13 yaş ve üzerindekilerde $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ olması ya da antihipertansif ilaç kullanımı • Trigliserid düzeyinin <10 yaş için $\geq 100 \text{ mg/dL}$, ≥ 10 yaş için $\geq 150 \text{ mg/dL}$ olması veya bu değerler nedeniyle lipid düşürücü tedavi uygulanıyor olması • HDL kolesterol düzeyinin $\leq 40 \text{ mg/dL}$ olması veya ilgili tedavinin alınması

Şekil 3. Kardiyometabolik kriterler (12,13)

MASH (*metabolic dysfunction associated steatohepatitis*), fibrozis olsun veya olmasın, histolojik olarak inflamasyonun, hepatosit balonlaşmasının ve hepatoselüler hasarın mevcut olduğu durumları ifade eder ve bu terim, NASH tanımının yerini almıştır (12).

MetALD (*metabolic dysfunction and alcohol-associated liver disease*), yeni bir tanımla olup karaciğer yağlanması, bir veya daha fazla metabolik risk faktörü ve hafif ila orta düzeyde alkol kullanımı öyküsü bulunan hastalarda metabolik disfonksiyon ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığını tanımlar. Orta düzey alkol tüketimi, kadınlarda günlük 20-50 g (haftalık 140-350 g) ve erkeklerde günlük 30-60 g (haftalık 210-420 g) olarak kabul edilir. Bu miktar, Şekil 2.'de görüldüğü gibi MASLD baskın ve alkol baskın hastalıkları tanımlayan bir spektrum sunmaktadır.

Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (ALD), kadınlarda günlük 50 gramdan, erkeklerde ise 60 gramdan fazla alkol alımına bağlı gelişen karaciğer yağlanmasını ifade eder.

Kriptojenik SLD, metabolik risk faktörleri veya spesifik etiyolojik sebep olmaksızın gelişen karaciğer yağlanması gelişen hasta grubunu tanımlar.

Delphi panelinde yer alan uzlaşı grubunda 56 ülkeden 236 panelistin %74'ü isim değişikliğinin gerekli olduğunu onaylamıştır. Yeni terminolojinin ve tanısal kriterlerin hastalık farkındalığını artıracak ve tanı sürecini kolaylaştıracağı öngörülmüştür (12).

Alkol kullanım miktarı belirlenmiş olmakla birlikte, kullanım süresi tanımlanmamıştır. Alkolü bırakan hastalar için alkolsüz geçen süreye dair bir açıklama yapılmamıştır. Normal kilolu NAFLD hastaları ise kardiyometabolik risk faktörleri mevcut olduğunda bu sınıflamada MASLD olarak değerlendirilecektir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji

Karaciğer yağlanması son yıllarda tüm dünyada en sık görülen karaciğer hastalığı haline gelmektedir (14).

Yağlı karaciğer hastalarının büyük çoğunluğunun asemptomatik olması nedeniyle hastalığın gerçek prevalansı tam olarak bilinmemek ile birlikte 2024 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 38 ülkeden 78,001,755 katılımcıyı içeren toplam 479 çalışma incelenmiş ve küresel NAFLD (alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı) prevalansı %30,2 olarak tahmin edilmiştir. Bölgesel olarak, NAFLD prevalansı Asya'da %30,9, Avustralya'da %16,1, Avrupa'da %30,2, Kuzey Amerika'da %29 ve Güney Amerika'da %34 olarak bulunmuştur. Daha yüksek insani gelişim endeksine (HDI) sahip ülkelerde NAFLD prevalansı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Cinsiyete göre, NAFLD prevalansı erkeklerde %36,6, kadınlarda ise %25,5'tir. Yetişkinlerde %30,2, obez yetişkinlerde %57,5, çocuklarda %14,3 ve obez çocuklarda %38,0 olarak görülmüştür (15).

Eylül 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada; 2021 Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasından alınan veriler ışığında 1990-2021 yılları arasındaki yüksek açlık kan şekeriyle ilgili MASLD nedeniyle İngilizce adıyla *disability adjusted life years* (DALY) ve ölüm oranları analiz etmiştir. DALY Türkçe çevirisinde engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yılı anlamına gelmektedir ve dünya sağlık örgütünün de kullandığı sağlıklı yaşam yıllarının kaybı olarak tanımlanan yüğü ölçmek için kullanılan standart ölçüttür. Çalışmanın sonucunda MASLD kaynaklı 213,48 bin DALY ve 10,02 bin ölüm meydana gelmiş olup, bu rakamlar 1990 yılına göre sırasıyla 2,96 ve 3,32 kat artış göstermiştir. Son 32 yılda yaşa

göre standartlaştırılmış DALY oranları artış eğilimindedir ve 2021 yılında 100.000 kişide 2,45'e ulaşarak %81,21'lik bir artış olduğu görülmüştür (16).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 verilerine göre, Türkiye'deki obezite oranı %32 olup, bu oran Türkiye'yi Avrupa'daki en yüksek obezite oranına sahip ülke konumuna getirmektedir. Türkiye, Avrupa'da NAFLD görülme sıklığının en yüksek olduğu ülke olarak belirlenmiş olup, bunun yüksek obezite oranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de gerçekleştirilen tarama çalışmalarında karaciğer yağlanması prevalansının ortalama %48 ile %60 arasında olduğu tahmin edilmektedir (17).

Ülkemizde yürütülen ve 2024 yılında yayınlanan Şubat-Mayıs 2022 tarihleri arasında doğal ve şüpheli ölümler için yapılan 62 otopsiyi kapsayan prospektif bir çalışmada; otopsilerin %43,3'ü (n = 26) MASLD kardiyo-metabolik kriterini de kapsayarak biyopside steatotik karaciğer hastalığı kanıtları bulunmuş (18).

Yine ülkemizde birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran 450 hastayı kapsayan 2024 yılında yayınlanan bir çalışmada hastaların %65,6'ine HSI (hepatik steatoz indeksi) değerleri ve belirlenmiş kriterler kullanılarak MAFLD tanısı koyulmuş (19).

NAFLD insidansı artış göstermekte olup, mevcut tahminler her 100.000 kişi-yıl için 4.613 yeni vaka olduğunu belirtmektedir. Erkeklerde ve aşırı kilolu/obez bireylerde, kadınlar ve normal kilolu bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek insidans oranları tespit edilmiştir (20).

Yapılan bir çalışmada NASH ilişkili siroz prevalansı 1999-2002 ile 2009-2012 yılları arasında 2,5 kat artış gösterirken, NAFLD ile ilişkili ileri evre fibrozis prevalansı ise 2 katına çıkmıştır. Yine aynı dönemde hastalık ile korele olarak obezite (%29.8'den %36.6'ya), diyabet (%8.3'ten %11.9'a) ve insülin direnci (%34.7'den %42.1'e) oranlarında da artış gözlenmiştir (21).

2015 yılında NAFLD vakalarının %20'si NASH olarak tanımlanmışken, bu oranın 2030'da %27'ye yükselmesi beklenmektedir. 2030 yılına gelindiğinde, dekompanse siroz insidansının %168 artarak 105.430 vakaya, HCC insidansının ise %137 artışla 12.240 vakaya ulaşacağı öngörülmektedir (22).

2.1.3 Risk faktörleri ve etiyoloji

Hepatosteatoz etiyolojisinde temel olarak insülin direnci ve buna zemin hazırlayan obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sedanter yaşam, genetik yatkınlık gibi faktörler yer alır. Tip 1 diyabet hastalarında hepatosteatoz prevalansının %8.8 gibi düşük bir oranda bulunması bunu destekler niteliktedir (23).

Obez bireylerde MASLD görülme sıklığının %90'ın üzerine , tip 2 diyabet tanılı hastalarda %60'ın üzerine ulaştığı görülmüştür (24,25).

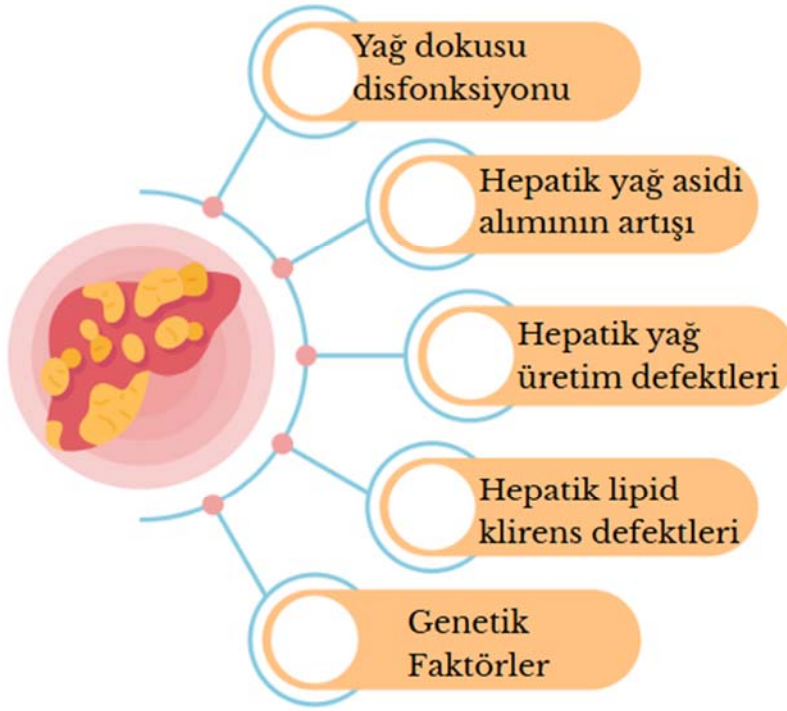
Obezite bulunmaksızın ortaya çıkan ve '*lean* NAFLD' olarak adlandırılan NAFLD, ilk kez Asya popülasyonlarında tanımlanmış olup, Asya ülkelerinin bazı bölgelerinde görülme sıklığı %25 ile %30 arasında değişmekte iken, Amerikalı ve Avrupalı bireylerin yaklaşık %10-20'sinde görülebilmektedir (24,25). Ülkemizde yapılan çalışmada ise NAFLD tanılı normal kilolu bireylerin oranı %7.6 olarak tespit edilmiştir (26).

MASLD, obezite ile ilişkisinden bağımsız olarak kolesistektomi öyküsü, obstrüktif uyku apnesi, kronik böbrek hastalığı ve polikistik over sendromu ile bağlantılı olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (27–30).

2.1.4. Patogenez

Hepatosteatoz, hepatositlerde serbest yağ asitleri (SYA), diaçilgliseroller, seramidler, kolesterol, fosfolipidler ve diğer intrahepatik lipidlerin birikimi olarak tanımlanır. Lipid alımı, de-novo lipogenezle hepatosite gelen yağ asidi miktarının artışı ile mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki dengenin bozulması sonucunda gelişir.

Patogenezde sorumlu mekanizmalar Şekil 4.'de özetlenmiştir.



Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim isimli makaleden uyarlanmıştır.

Şekil 4. Hepatosteatoz patogeneğinde rol alan faktörler (13)

Hepatosteatoz patogenezi uzun süredir "İki darbe" (*Two hits*) hipotezi olarak bilinen bir modelle açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu kuram tüm araştırmalara rağmen bazı eksikliklerini korumaktadır. *Two hits* hipotezine göre, karaciğer yağlanması oluşumundaki birinci darbe, hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumlu olan insülin direncidir (ID). Hastalığın diğer bileşenleri olan oksidatif hasar, inflamasyon ve fibrozis ise yağlanmış karaciğere etki eden ikinci bir darbe sonucunda gelişmektedir (31,32).

İnsülin direnci; obez ve tip 2 diyabetli hastalarında sık görülmektedir. Normal kilolu diyabeti olmayan hastalarda da insülin direnci olabileceği gibi her hepatosteatozu olan hastada insülin direnci görülmeyebilir. Bu da hastalığın multifaktöriyel olduğunun göstergesidir (33).

ID kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğerde görülür. (Tablo 3.)

Tablo 3. İnsülin direncinin dokudaki etkileri (31)

	İnsülin Etkisi	İnsülin Direncinin Sonucu
Kas dokusu	Glukoz alımı artar.	Glukoz alımı azalır.
Yağ dokusu	Trigliserid sentezi artar. Lipoliz azalır.	Lipoliz artar.
Karaciğer	Glukoneogenez azalır. Lipid sentezi artar. Lipid katabolizması azalır.	Lipid sentezi artar.

İnsülin direnci açlık durumunda yağ dokusundaki lipoliz ile serbest yağ asitlerini artışına neden olur ve NAFLD' ın NASH e dönüşümünü hızlandırır (34). ID hepatositlerde de novo lipogenezisi artırır ve trigliserid ile kolesterol esterlerinin perifere taşınmasında önemli bir rol oynayan Apolipoprotein B-100 sentezini baskılar (33,35).

Adipoz dokuda sınırlı miktarda depolanabilen yağ asitlerinin fazlası, vücuda alınan enerji miktarı vücudun harcama kapasitesini aştığında diyetle alınan fruktoz, glukoz ve sükroz de-novo lipogenez ile intrahepatik yağ oluşumunu tetikler. Ayrıca, tüketilen yağ türü de NASH gelişiminde rol oynar ve doymuş yağ tüketimi, doymamış yağa kıyasla daha yüksek bir risk ile ilişkilidir (13,34).

Serbest yağ asitleri (SYA), özellikle doymuş SYA'lar, lipotoksik lipidler (Lipofosfodil kolinler, seramidler, DAG, vb.) aracılığıyla oksidatif strese, endoplazmik retikulum stresine apoptoza ve inflamatuvar aktivasyona neden olabilir.

Lipotoksitede 3 ana mekanizma mevcuttur (36).

- Yağ dokusundan karaciğere taşınan SYA miktarının artması
- Serbest yağ asitlerinin beta oksidasyon sürecinde aksaklıkların meydana gelmesi
- Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezindeki azalma veya aşırı sekresyonu nedeniyle karaciğerden serbest yağ asitlerinin yeterince uzaklaştırılamaması

SYA'nın karaciğere taşınmasının artmasında diyetle fazla alım sonucu karbonhidratların (fruktoz, glukoz ve sükroz) ve proteinlerin trigliseritlere dönüşümü, obezite, hızlı kilo kaybı ile trigliserid artışı, total paranteral nütrisyon kullanımı sorumludur.

SYA'ların beta oksidasyon ile ATP (adenozin trifosfat)'ye dönüşümünün aksamasında aşırı alkol tüketimi, vitamin B5 eksikliği veya koenzim A eksikliği rol alabilir. Yine Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör alfanın (PPAR alfa) inhibisyonu da bu aksamadan sorumlu tutulmaktadır.

VLDL sentezi ve salınımının bozulması, protein eksikliği, abetalipoproteinemi veya kolin eksikliği kaynaklı olabilir. Hepatosteatiti olan hastalarda postprandiyal Apo B salınımindaki bir bozukluk olabileceği ve bunun trigliserit birikimine yol açması da hipotezler arasındadır (37).

Adipoz doku, sadece enerji depolama organı olarak değil, aynı zamanda çeşitli biyolojik süreçleri düzenleyen aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz doku tarafından salgılanan sitokinler (adipokinler), insülin direnci ve karaciğer yağlanması (hepatosteatoz) patogeneğinde önemli rol oynar.

Yağ dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinler TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) ve IL-6 (Interlökin-6) 'dır. TNF- α ; insülin reseptör substratlarının (IRS-1 ve IRS-2) serin/treonin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyalizasyonunu bozar. Ayrıca TNF- α , serbest yağ asidi mobilizasyonunu artırarak hepatik yağ birikimini tetikler (38). TNF- α 'nın two-hits hipotezindeki 2.darbeyi yaptığı düşünülmektedir (31). Yine IL-6'nın obez bireylerde plazma düzeyleri arttığı bilinmektedir ve hepatositlerde CRP (C-reaktif protein) üretimini artırır ve JAK/STAT sinyal yoluyla insülin duyarlılığını azaltır (39).

Sadece yağ dokudan salınan adiponektin; insülin duyarlılığını artıran ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip bir adipokindir. Adiponektin, AMP-kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek glukoz uptakeini ve serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır. Ayrıca hepatik steatozu azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (40). Adiponektin düzeyi ve gen ekspresyonu tip 2 diyabetlilerde ve obezlerde anlamlı derecede düşüktür. Adiponektin reseptör I kas ve periferik dokularda lokalize iken adiponektin reseptör II daha çok karaciğerde bulunur. Bariyatrik cerrahi geçiren hastaların doku örneklerinde hem adiponektin hem de adiponektin reseptör II düzeyleri düşük olduğu saptanmıştır (31,41).

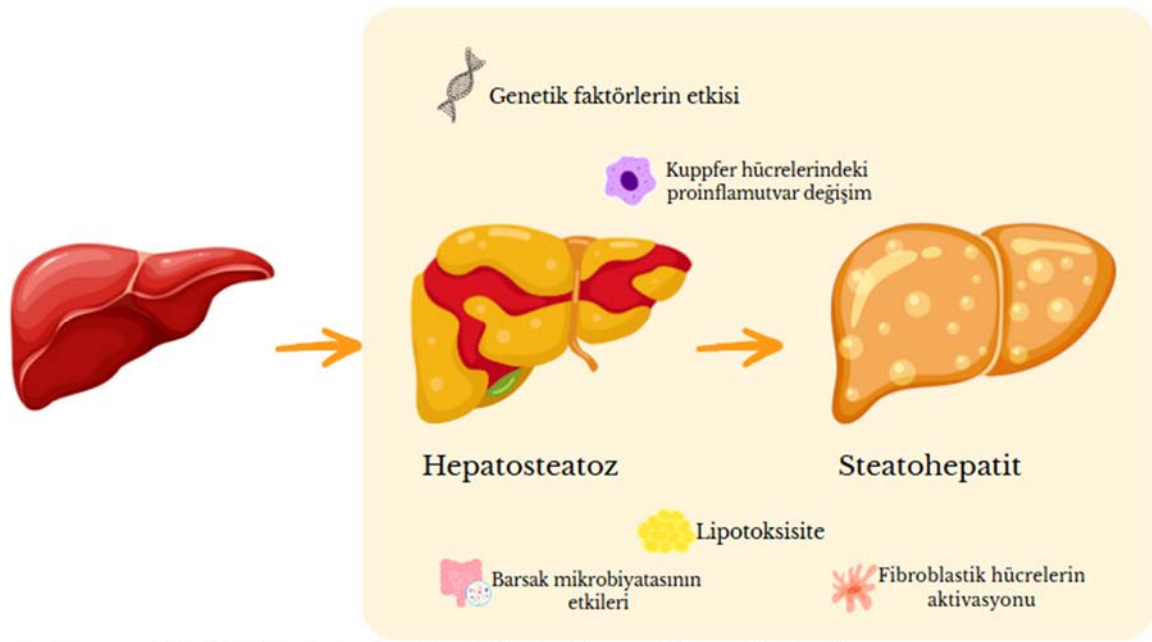
Leptin, enerji homeostazını düzenleyen ve lipotoksisteyi önleyen bir adipokindir. Ancak, kronik leptin fazlalığı (leptin direnci), proinflamatuvar sitokinlerin salınımını

artırarak hepatosteatozu şiddetlendirebilir (42). Steatohepatitli hastalarda serum leptin seviyelerinin yüksek olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (43,44).

Resistin yine yağ dokudan salgılanan bir moleküldür ve NAYKH'da resistin düzeylerinin artmış olduğu ve hastalığın ağırlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (45).

Hepatosteatozun gelişiminde etkili olan genetik faktörler arasında patatin benzeri fosfolipaz domain içeren protein-3 (PNPLA-3), diaçilgliserol açıl transferaz (DGAT), transmembran-6 süper ailesi-2 (TM6SF2), apolipoprotein B-100 ve mikrozomal transfer protein-1 (MTP-1) yer almaktadır (12,32).

Hepatosteatozdan steatohepatite dönüşümde daha önce bahsedilen nedenlerin de yer aldığı birçok etken rol oynamaktadır. Şekil 5.'de özetlenmiştir.



Güncel Gastroenteroloji Dergisi, Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim isimli makaleden uyarlanmıştır.

Şekil 5. Steatohepatit patofizyolojisi (13)

Yapılan çalışmalarda, demir birikiminin hepatosteatozdan steatohepatite geçişi hızlandığı ve hastalığın seyrini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Özellikle HFE gen mutasyonları gibi genetik faktörler, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, inflamatuvar sitokinler aracılığı ile hastalığın progresyonunda rol oynayabilir (46,47).

Son yıllarda birçok hastalık ve metabolik durum ile ilişkilendirilen bağırsak mikrobiyotasının da MASH gelişiminde birçok farklı mekanizma aracılığı ile rol aldığı düşünülmektedir. Disbiyozis (bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlikler) durumunda;

- artmış bağırsak geçirgenliği nedeni ile bakteriyel endotoksinlerin portal dolaşıma geçişi
- kısa zincirli serbest yağ asidi (SCFA) üretimi bozulacağından inflamasyona katkıda bulunabilir
- safra asidi metabolizması ve safra havuzu bileşenlerinin değişmesi
- trimetilamin-N-oksit (TMAO) gibi metabolitler üretimi

inflamasyonu tetikler ve MAFLD gelişimine katkıda bulunur (48,49).

2.1.5. Karaciğer yağlanması ilişkili komorbid durumlar

2.1.5.1 Obezite

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, Asya kökenli olmayan bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) 25-29,9 kg/m² arası fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² ise obezite olarak tanımlanırken, Asyalılar için bu sınırlar daha düşüktür. (VKİ 23-24,9 kg/m² fazla kilolu ve ≥ 25 kg/m² obezite olarak tanımlanır.)

Vücuttaki yağ dağılımı obezitenin hepatosteatoz üzerindeki etkisinin asıl belirleyicisidir. Android vücut yağ dağılımı (artmış visseral yağ ve gövdesel deri altı yağ dağılımı) vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak insülin direnci ve hepatik fibrozis riskini artırır. Jinoid vücut yağ dağılımı (kalça ve basenlerde artmış deri altı yağ dokusu) ise NAFLD'a karşı koruyucudur (34,50).

Bel çevresi visseral yağ birikiminin kaba bir göstergesidir, güncel sınır değerler Kafkasyalı erkeklerde >94 cm ve kadınlarda >80 cm olup bu değerler artmış kardiyometabolik risk ve MASLD riski ile ilişkilidir.

Million Women Çalışması'nda, 6.2 yıl takip edilen kadınlarda VKİ'deki her 5 birimlik artış için siroz riskinin 1.3 kat arttığı saptanmıştır (7,51).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabet

MAFLD olan bireylerde fibrozis ilerlemesi ve HCC (Hepatosellüler Karsinom) gelişimi üzerinde, T2D (Tip 2 Diyabet) varlığı ve süresi en önemli belirleyici faktörlerden biridir (7,52).

Tip 2 diyabet hastalarında NAFLD prevalansı %30 ile %75 arası değişmekte olup insülin direncinin patogeneizde ortak rol almasından nedeni ile oran şaşırtıcı değildir (51,52).

Biyopsi ile doğrulanmış MASLD/MASH vakalarında, tip 2 diyabet görülme oranı %30 ile %38 arasında değişmektedir. 2023 yılında yayınlanan MASLD'li 447 yetişkinin katıldığı bir çalışmada; diyabetli bireylerde fibrozis ilerlemesinin 4 yılda (%24'e kıyasla %20), 8 yılda (%60'a kıyasla %50) ve 12 yılda (%93'e kıyasla %76) anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.005$) (7,53).

Hiperglisemin kontrolü hepatosteatoz risklerini azaltmak için önem arz eder.

2.1.5.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, hepatosteatozun epidemiyolojik riski üzerinde diğer metabolik komorbiditelere ilave bir yük oluşturmakta ve fibrozis ilerlemesiyle ilişkilendirilmektedir. Ancak, hipertansiyonun NAFLD/NASH gelişim mekanizmasına katkıda bulunup bulunmadığı, tersi bir ilişkinin söz konusu olup olmadığı ya da her iki durumun ortak metabolik hastalık faktörlerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz tam olarak anlaşılmamıştır (34,54).

2.1.5.4. Dislipidemi

MAFLD hastalarında hepatosteatozu olmayan bireylere göre iki kat daha fazla plazma lipid anormalliklerini görülme riski mevcuttur ve bu hastalarda lipid fraksiyonları daha aterojeniktir. Siroza doğru ilerledikçe karaciğerdeki lipid ve lipoprotein sentezi azalarak serumdaki seviyeleri normale dönse de koroner arter hastalığı riski yüksek kalır (34,55,56). Her hastada LDL (*low density* lipoprotein), HDL (*high density* lipoprotein) ve trigliserid laboratuvar değerleri tetkik edilmeli, varsa dislipideminin yönetimi hastanın kardiyovasküler riski de göz önüne alarak dikkatle planlanmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği başta olmak üzere statinler, ezetimib, PCSK-9 inhibitörleri, inklisiran, bempedoik asit,

fibratlar, omega-3 yağ asitleri veya ikosapent etil gibi diğer hipolipemik ajanlarla kombinasyon sağlanarak hedeflere ulaşılabilir (34). Statin kullanımı karaciğer hastalığının progresyonunu ve kardiyovasküler riskleri azaltmada kompanse sirotik hastalar da dahil olmak üzere güvenlidir. Dekompanse hastalarda veriler kısıtlı olmakla birlikte, yakın takip ile kullanılabilir (34).

2.1.5.5. Obstrüktif uyku apne sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromunun (OSA) sonuçlarından biri olan aralıklı hipoksi glukoz ve lipid metabolizmasında düzensizlikler, kötüleşen insülin direnci ve karaciğer artmış de novo lipogenez ile bağlantılıdır. Bundan dolayı özellikle fazla kilolu veya obez NAFLD hastaları OSA yönünden değerlendirilmeli ve yüksek risk taşıyan hastalar için polisomnografi ya da diğer uyku testleri yapılması önerilmektedir (28,57).

2.1.5.6. Kronik böbrek hastalığı

Yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre NAFLD'ın kronik böbrek hastalığı prevalansını 2 kat arttırdığı gösterilmiştir (58).

2.1.5.7. Kardiyovasküler hastalıklar

NAFLD, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve özellikle atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları ile yakından ilişkilidir (59–61). Dolayısı ile hepatosteatoz hastalarında sonuçları iyileştirmek için kardiyovasküler riskleri azaltmak, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemi kontrolü önem arz eder.

2.1.5.8. Endokrin patolojiler

Tiroid fonksiyonların lipid metabolizması üzerindeki etkisi bilinmektedir fakat yapılan çalışmalarda hipotiroidinin hepatosteatoz üzerine etkisi konusunda ortak sonuçlara ulaşılamamıştır (34,62,63).

Polikistik over sendromu (PCOS) hastalarında hiperinsülinemi, hipotalamik luteinizan hormon yoluyla over teka hücrelerini uyarak androjen üretiminin artmasına neden olmaktadır. Yapılan geniş çaplı çalışmalar, PCOS'lu kadınlarda NAFLD prevalansının 2 ila 4 kat arttığını ayrıca T2DM gelişme riskinin yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, PCOS' daki patogeneze yine insülin direncinin temel rol oynadığını desteklemektedir (30,64).

Çeşitli çalışmalar, hipogonadizm ile bozulmuş glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra NAFLD arasında bağlantılar olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan bir meta-analiz, NAFLD' ın erkeklerde düşük serum testosteron düzeyleri, kadınlarda ise daha yüksek testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Kadınlarda hipogonadizm, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, hepatosteatoz sıklığındaki artış ve ileri fibrozis ile bağlantılıdır. Postmenopozal kadınlarda NAFLD görülme oranı, premenopozal kadınlara göre daha yüksektir. Sınırlı çalışmalar, premenopozal dönemde yüksek serbest testosteron seviyelerinin, menopoz sonrasında NAFLD sıklığı ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (34,65,66).

Büyüme hormonu eksikliği, vücut yağının yeniden dağılımı ile artan visseral yağ dokusu kütlesine yol açmakta ve bu durum insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi ve NAFLD gelişimine neden olabilmektedir (67). Bir meta-analiz, NAFLD hastalarında IGF-1(İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) seviyelerinin daha düşük olduğunu ve bunun obezite ve insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (68).

2.1.5.9 Etnisite

34 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz, MASLD'nin prevalansı ve şiddetinin ABD'deki farklı etnik gruplar arasında değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmaların sonuçları tutarsız olmakla birlikte en sık Hispaniklerde, daha nadir ise siyahilerde görülmüştür (69).

2.1.5.10 Sigara ve alkol alımı

Sigara içmenin, etiyolojiden bağımsız olarak ve özellikle MASLD' da HCC riskini artırdığı gösterilmiştir (70).

Alkol alımı hepatosteatoz gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktör olup tüm hastalarda alkol alımı detaylı sorgulanmalıdır. Alkol tüketimi genel olarak hafif [kadınlarda günde 20 g'a, erkeklerde 30 g'a kadar], orta [kadınlarda 21-39 g, erkeklerde 31-59 g arasında] veya ağır [kadınlarda ≥ 40 g, erkeklerde ≥ 60 g] olarak sınıflandırılabilir (71). Orta düzeyde alkol kullanımı, özellikle obezite veya tip 2 diyabet bulunan bireylerde, ileri fibrozis riskini yükseltir (72,73). Fakat literatürde siroz olmayan MAFLD' lı bireylerde alkolün koruyucu olduğuna dair çalışmalar da mevcut olup bu konudaki soru işaretleri hala devam etmektedir (72,73).

Hem AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) hem EASL (*European Association for the Study of the Liver*) 'nin ortak önerisi ileri fibrozisli ve sirozlu hastaların alkolden kaçınması önerilmektedir. Yine orta ve ağır düzeyde alkol kullanımı olan tüm MAFLD hastalarının alkolden kaçınması fibrozis ilerlemesi ile hepatik ve ekstrahepatik malignite risklerini azaltabileceğinden uzak durulması önerilir (7,34).

2.1.6. Normal kilolu NAFLD (Lean NAFLD)

NAFLD daha çok obezite ile birlikte olmak ile beraber normal kilolu (VKİ<25 kg/m² veya Asyalılarda <23 kg/ m²) de görülebilmektedir. Lean NAFLD sistemik değil visseral obeziteyi gösterir.

Zayıf bireylerde NAFLD, artan insülin direnci, diğer metabolik hastalıklar, visseral yağ birikimi ve azalmış kas kütlesi ile ilişkilidir. Ayrıca genetik faktörler, alkol tüketimi ve bağırsak mikrobiyatasındaki değişimler de bu hepatosteatoz gelişimine katkıda bulunabilir (34,74).

2.1.7. Tanıda kullanılan biyokimyasal testler

MAFLD çoğu zaman asemptomatik seyirli bir hastalıktır, klinik olarak daha çok görüntüleme bulguları ve artmış transaminaz testleri ile tanımlanır. Hepatosteatoz olan bir kişide biyokimyasal testler tamamen normal de olabilir.

Fizik muayene çoğu zaman varsa obezite dışında tamamen normal olmak ile birlikte hepatomegali sık görülen bir bulgudur. Hastaların boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılmalı vücut kitle indeksleri hesaplanmalıdır. İnsülin direncinin göstergesi olarak akantozis nigrikans (vücut kıvrım bölgelerinde hiperpigmentasyon), lipodistrofi (vücudun belli bölgelerinde yağ birikimi ve kaybı, dorso-servikal yağ yastığı) görülebilir. Yine ilerlemiş karaciğer hastalığının evresine göre bulgular (asit, splenomegali, belirgin abdominal venler, palmar eritem vb) olabilir.

AASLD'nin 2023 yılında yayınlanan kılavuzunda MAFLD hastalarında normal alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin erkeklerde: 29-33 U/L, kadınlarda: 19-25 U/L olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (34). ALT, AST (aspartat aminotransferaz) yüksekliği 1-3 kat kadar üzerine çıkabilir, sirotik evre haricinde AST/ALT oranı <1'dir. Alkolik karaciğer hastalığında ise tersine AST/ALT oranı> 1'dir.

Hepatosteatoz tanısı koyulan her hasta daha önce Tablo 1’de özetlenen sekonder nedenler açısından taranmalı, ilaç ve alkol kullanımı detaylıca sorgulanmalıdır. Alkol alımının miktarı, çeşidi, sıklığı ve kullanım süresi detaylandırılmalıdır.

MAFLD hastasının ilk değerlendirilmesinde Şekil 3’te özetlenen kardiyometabolik kriterler açısından tek tek değerlendirilmeli, gerekli tetkikler istenmelidir. Karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek sekonder nedenler de dahil olmak üzere gerekli tetkikler Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. MAFLD tanısı alan hastalarda gerekli laboratuvar tetkikleri

Karaciğer hasar ve fonksiyon testleri	Metabolik bozukluklar ve ayırıcı tanı için tetkikler
- ALT, AST - GGT (Gama Glutamil Transpeptidaz) - ALP (Alkalen fosfataz) - Albümin - Globülin - Protrombin zamanı - Tam kan sayımı	- Açlık glikozu ve insülini, HbA1c - Lipid paneli (LDL, HDL, Trigliserid) - Tiroid fonksiyon testleri (TSH,T4,T3) - Demir, demir bağlama, Ferritin,Transferrin saturasyonu - Seruloplazmin - Hepatit ve HIV serolojisi (Anti-Hbs, Hbsag, Anti-Hbc Total, Anti-HIV, Anti -HCV) - Çölyak serolojisi (Doku transglutaminaz Ig A, Ig G) - İmmün markerlar (AMA,ASMA,ANA,IG G , LKM, alfa-1 antitripsin)

(LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, Anti-Hbs: Hepatit B yüzey antikoru, Hbsag: Hepatit B yüzey antijeni, Anti-Hbc Total: Hepatit b kor antikoru, Anti-HCV: Anti hepatit C virüs antikoru, Anti-HIV: Anti-Human Immunodeficiency Virüs Antikoru, ANA: Anti nükleer antikör, ASMA: Anti düz kas antikoru, AMA: Anti mitokondriyal antikör, IG G: İmmünglobulin G, LKM: Böbrek-karaciğer (liver-kidney) mikrozomal antikör)

Hepatosteatoza eşlik eden insülin direnci varlığı HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) skoru ile değerlendirilmelidir, açlık insülin x açlık kan şekeri (mmol/L) / 22. 5 formülü ile hesaplanır, > 3 olması insülin direnci varlığını destekler (75).

Ayırıcı tanı için otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, hepatit virüsleri, hemokromatozis, Wilson hastalığı açısından da taranmalı ve Tablo 4’de belirtilen gerekli tetkikleri istenmelidir.

2.1.8. Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri

Spesifik semptom, bulgu ve laboratuvar parametrelerinin olmaması tanıda görüntüleme yöntemlerini öne çıkarmaktadır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonansın (MR) karaciğerde yağlanmayı saptamakta önemli olsa da yağlanmanın etiyolojisini belirlemek, ayırıcı tanı açısından bilgi sağlamaz.

Ultrasonografide karaciğer büyüklüğü, ekojenitesi (parlaklığı), vaskülaritesi değerlendirilir, yağlanma karaciğerde böbrek korteksine ve dalağa kıyas ile artmış ekojenite ile karakterizedir. Yaygın olarak yağlanma şiddeti *grade* 1-3 olarak derecelendirilir (Tablo 5). Ucuz ve ulaşılabilir olması nedeni ile genelde ilk kullanılan tetkiktir fakat subjektiftir ve obez hastalarda doğru sonuç vermeyebilir.

Tablo 5. Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular (76)

Grade 1 (Hafif)	Difüz hafif ekojenite artışı, intrahepatik damar duvarları ve diyafram net bir şekilde seçilebilir.
Grade 2 (Orta)	Belirgin ekojenite artışı ile birlikte portal ven, intrahepatik damar duvarları ve diyaframda hafif silinme mevcuttur.
Grade 3 (Şiddetli)	Belirgin hiperekojen karaciğer parankimi ile birlikte portal ven, intrahepatik ven duvarları tamamen silinmiş, diyafram hatları zor seçilir. Karaciğer büyüklüğünde artış olabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ‘de karaciğer dansitesinin (yoğunluğunun) azalması ile karakterizedir. Yine kontrastlı tetkikte portal fazda daha düşük kontrastlanma gösterir. Normalde karaciğerin *Hounsfield Unit* (HU) değeri +50 ile +60 arasında iken 40 HU’nun altına düşer. Ölçülen HU değerleri ve dalak ile dansite karşılaştırılması yapılarak Grade 1-2-3 yağlanma sınıflandırması yapılabilir.

MR’da ise karaciğerdeki yağ birikimi kantitatif olarak hesaplanabilir ve en güvenilir non-invaziv tanı yöntemlerinden biridir.

2.1.9. Fibrozisi belirlemede kullanılan non-invaziv yöntemler

MAFLD tanısı koyulduktan sonraki ilk basamak fibrozis derecesini ve dolaylı olarak hastalığın prognozunu öngörmektir.

Karaciğer yağlanması ve fibrozisi belirlemede altın standart biyopsi olsa da invaziv bir girişim olması, komplikasyon riski ve pratik kullanıma uygun olmaması nedeni ile non-invaziv alternatif yöntemler geliştirilmesine yol açmıştır. Biyolojik yaklaşım serum biyobelirteçlerin ölçümüne dayanırken fiziksel yaklaşım karaciğer sertliğini ölçmeyi hedefler(13).

MAFLD hastalarında fibroze gidişatı ön görmede yeni biyobelirteçlerin bulunması için birçok çalışma yapılmaktadır. Örneğin; erken evre MASH hastalarında adiponektin seviyesinin 4.0 µg/mL'nin altında olması, %68 duyarlılık ve %79 özgüllük göstermektedir. Ancak, bu değerlerin fibrozis ile olan ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır (77).

Günümüzde farklı etiyolojiler için de serum biyobelirteçlerini kullanarak karaciğer fibrozis skorlamaları geliştirilmiş olup bu skorlar MAFLD hastalarında da kullanılmaktadır.

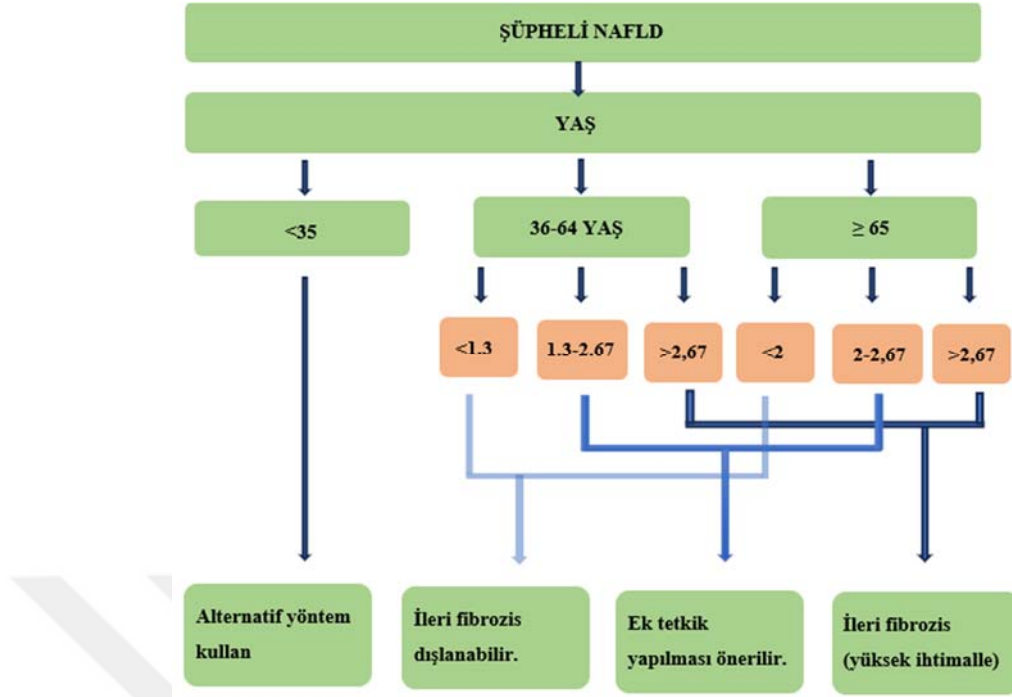
2.1.9.1 FIB-4 skoru

$$\text{FIB-4 (Fibrozis-4 indeksi)} = (\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{Trombosit sayısı} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

En sık kullanılan skor olmakla birlikte ilk olarak hepatit C (HCV) ve HIV ko-enfeksiyonu olan hastalarda ileri fibrozisi değerlendirmek için geliştirilmiştir (78). Sonrasında MAFLD için de kullanılmaya başlanmış ve biyopsi ile valide edilmiştir.

Sınır değeri 2,67 olarak kabul edildiğinde pozitif prediktif değer %80, negatif prediktif değer ise %83 olarak hesaplanmıştır. Diğer skorlamalara kıyasla yüksek negatif prediktif değer, FIB-4 skorunun ilk aşamada bir tarama testi olarak tercih edilmesini mümkün kılmaktadır (79).

McPherson ve arkadaşlarının 2017 de yayınladığı bir çalışma ile Şekil 6.'da gösterildiği gibi yaşa göre farklı sınır değerleri belirlenmiş ve literatürde yerini almıştır (80).



Şekil 6. FIB-4 Skorunun yaşıya göre kullanımı(80)

Fib-4 skoru ≥ 2.67 olan hastalar fibrozis açısından yüksek risklidir ve hepatoloji uzmanına yönlendirilmesi önerilir.

2.1.9.2. APRI Skoru

APRI (AST/platelet oran indeksi) = $[(AST/AST \text{ normalin üst sınırı}) / \text{Trombosit sayısı}(10^9/l)] \times 100$

İlk olarak HCV hastalarında fibrozisi öngörmek için kullanılmış olup sonrasında yağlı karaciğeri olan hastalarda kullanılmaya başlanmış ve valide edilmiştir. Sınır değer olan $<0,5$ in altında ileri fibrozis olmadığını gösterir ve yüksek negatif prediktif değere sahiptir , APRI $> 1,5$ ise yüksek olasılıkla ileri fibrozisi işaret eder (81).

2.1.9.3. NAFLD Fibrozis Skor (NFS)

NAFLD Fibrozis Skoru: $-1.675 + (0.037 \times \text{Yaş}) + (0.094 \times \text{VKİ}) + (1.13 \times \text{diyabet varlığı [var=1, yok=0]}) + (0.99 \times \text{AST/ALT}) - (0.013 \times \text{Trombosit sayısı}[10^9/l]) - (0.66 \times \text{albümin[g/dl]})$

NAFLD için belirlenmiş NFS skorunun sınır değerleri aşağıda belirtilmiştir (82).

≤ -1.455 : Bu değer, ileri fibrozisin (F3-F4) olmadığını gösterir ve negatif prediktif değeri yüksektir.

≥ -0.676 : Bu değer, ileri fibrozisin varlığını düşündürür ve pozitif prediktif değeri yüksektir.

-1.455 ile -0.676 arası : Bu aralık, belirsiz sonuçları ifade eder ve ek değerlendirmeler önerir. (rnek: elastografi veya biyopsi)

2.1.9.4. BARD Skoru

BARD skorunun bir puanlama sistemidir ve puanı 0 ile 4 arasında değişir. BMI ≥ 28 olması 1 puan, DM varlığı 1 puan, AST/ALT oranı ≥ 0.8 olması 2 puan getirir. 0-1 değerlerinin ileri fibrozisi dışlamak için negatif prediktif değeri oldukça yüksektir (83).

2.1.9.5. ELF (*Enhanced liver test*) Testi

Matriks *turnoverında* yer alan hyaluronik asit, metalloproteinaz-1 doku inhibitörü ve N-terminal prokollajen III peptit biyobelirteçlerini kullanarak hesaplanan bir skordur. Fibrozisi saptamakta oldukça başarılıdır fakat pahalı olması nedeni ile kullanımı kısıtlıdır. ELF skoru <7.7 ileri fibrozisi dışlamak için kullanılır, > 9.8 olan hastaların fibroze ilerleme riskinin yüksek olduğu kabul edilir, testin duyarlılığı %69, özgüllüğü %98 olarak bulunmuştur (84).

2.1.9.6. GPR Skoru

$$\text{GPR} = (\text{GGT/GGT normalin st sınırı}) / \text{trombosit sayısı } (10^9/\text{L}) \times 100$$

İlk olarak HBV monoenfeksiyonu olan hastalarda tanımlanan bu skor karaciğer fibrozisini değerlendirmede yeni geliştirilmekte olan sistemlerden biridir. Biyopsi verileri ile validasyonunda $\text{GPR} > 0.56$ ileri fibrozis (F3–F4 evresi) veya siroz için yüksek riskli olarak saptanmıştır (85). Sonrasında HBV ve NAFLD birlikteliği olan hastalarda yapılan çalışmada ise daha yüksek sınır değerleri tespit edilmiş olup aşağıdaki gibi belirtilmiştir (86).

≥ 0.49 : Anlamlı fibrozis (F2)

≥ 0.628 : İleri fibrozis (F3)

$0.74 = \text{Siroz (F4)}$

2.1.9.7. MR Elastografi (MRE) ve MR Proton Dansite Yağ Fraksiyonu(MR-PRDFF)

Kilopascal (kPa) cinsinden ölçülür, karaciğer sertliği arttıkça kPa değeri de artar. Normal karaciğer: <2.9 kPa, hafif fibrozis (F1-F2): 3-6 kPa, ileri fibrozis (F3): 6-10 kPa, siroz (F4): >12-14 kPa olarak değerlendirilir fakat cihazdan cihaza değişebilir.

Steatozu ve fibrozisi tespit etmede güvenilirdir, ayrıca iyonize radyasyon içermemesi de kullanımında avantaj sağlar. Operatör bağımlı değildir. İleri obez hastalarda da güvenilir sonuç verir fakat pahalı olması ve çoğu merkezde bulunmaması nedeni ile pratikte kullanımı sınırlıdır.

2.1.9.8. Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (FibroScan-VCTE)

Ultrason temelli bir teknoloji olup dokuların elastisitesini ölçen bir cihazdır. Ölçümler yine kPa cinsinden hesaplanır. Normal karaciğer: <6 kPa, hafif fibrozis (F1-F2): 6-9 kPa, ileri fibrozis (F3): 9-12 kPa, siroz (F4): >12-14 kPa olarak değerlendirilir.

Fibrozis dışında CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) adı verilen özel bir ölçüm ile karaciğer yağlanmasını da değerlendirebilir.

Aşırı obez ve cilt altı yağ dokusu çok kalın olan bireylerde dalga hızı etkileneceğinden doğru sonuç vermeyebilir. Asitli bireylerde, gebelerde ve kalp pili olanlarda kullanılması önerilmez ve MR elastografi kadar hassas değildir (13).

2.1.9.9. Akustik Radyasyon Kuvvet İmpuls (ARFI) Elastografi

Ultrason tabanlı bir değerlendirme yöntemi olup yüksek frekanslı ses dalgaları kullanır. Sınır değerleri karaciğer hastalığının etiyolojisine göre değişebilir,

2.1.9.10. Shear Wave Elastografi (SWE)

Ultrason tabanlı bir yöntem olup *shear wave* dalgaları kullanılarak hem yağlanmayı hem fibrozisi değerlendirebilir. Karaciğerin sertliği metre/saniye (m/s) veya kilopascal (kPa) cinsinden ölçülür. Operatöre bağımlı bir tetkik olması dezavantajdır.

AASLD'nin ileri fibrozis (F3) ve siroz için önerdiği sınır değerler aşağıda Tablo 6. ve 7. 'de belirtilmiştir (34).

Tablo 6. AASLD kılavuzunun ileri fibrozis için önerdiği sınır değerler

	Yüksek ihtimal F3	Düşük ihtimal F3
FİB4	≥ 2.67	< 1.3
NFS	≥ 0.672	< -1.44
ELF	≥ 9.8	< 7.7
VCTE	≥ 12 kPa	< 8 kPa
MRE	≥ 3.63 kPa	< 2.55 kPa
ARFI	≥ 1.34	< 1.3
SWE	≥ 12 kPa	< 8 kPa

Tablo 7. AASLD kılavuzunun siroz için önerdiği sınır değerler

	Rule-in	Rule-out
FİB4	≥ 3.48	< 1.67
ELF	≥ 11.3	< 7.7
VCTE	≥ 20 kPa	< 8 kPa
MRE	≥ 5 kPa	< 3 kPa

Ayrıca son yıllarda biyolojik ve fiziksel yöntemleri birleştirerek steatohepatiti tahmin etmek için kombine skorlama sistemleri oluşturulmaya başlanmıştır. Fakat birbirine üstünlükleri ve klinik pratikte kullanımı açısından araştırmalar devam etmektedir (7).

$$\text{FAST} = \text{VCTE (LSM, CAP)} + \text{AST}$$

$$\text{MAST} = \text{MRE} + \text{MRI-PDFF} + \text{AST}$$

$$\text{MEFIB} = \text{MRE} + \text{FIB-4}$$

2.1.10 Karaciğer biyopsisi

Karaciğerde hepatosteatozu, steatohepatiti ve fibrozisi belirlemedeki altın standart karaciğer biyopsisidir. Fakat invaziv bir yöntem olması, komplikasyon riski nedeni ile klinik kullanımda pratik değildir.

Aşikâr sirozu olan hastada karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek yoktur. Kılavuzlar iki farklı non-invaziv test sonucunun tutarsızlık göstermesi, ileri evre karaciğer hastalığına dair belirgin bulgular olmaksızın non-invaziv testlerde F2 ve üzeri fibrozis tespit edilmesi ya da laboratuvar sonuçları ile klinik değerlendirme arasında uyumsuzluk bulunması

durumlarında biyopsiyi önerir, ayrıca EASL kılavuzu bariyatrik cerrahi yapılan tüm hastalarda biyopsi yapılması önerilmektedir (7,34).

Biyopsi ile histolojik incelemede, %5'ten fazla steatotik hepatosit varlığı, MAFLD tanısı için yeterlidir. MASH tanısının konulabilmesi için, hepatik steatozun yanı sıra, özellikle asiner zon 3'te başlayan lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşma dejenerasyonu görülmelidir. Fibrozis, MASH tanısı için kriter değildir, bazı hastalarda saptanabilir.

Hastalığın derecesi yağlanma, balonlaşma ve inflamasyon şiddetine göre belirlenir ve NAFLD Aktivite Skoru (NAS) kullanılır. (Tablo 8.) NAS, 0 ile 8 arasında değişen bir puanlama sistemidir. $NAS \geq 5$ olması MASLD tanısını desteklerken (steatohepatit olasılığı yüksektir), <3 olması MASLD' ı ekarte etmektedir

Tablo 8. NAFLD Aktivite Skoru (NAS) (87)

NAFLD Aktivite Skoru			
Derece	Yağlanma Yüzdesi	Balon Dejenerasyonu	Lobüler İnflamasyon (x200 büyütmede)
0	$<\%5$	Yok	Yok
1	$\%5-33$	Hafif (perisentral)	<2 odak
2	$\%33-66$	Belirgin	2-4 odak
3	$>\%66$		>4 odak

Yine Steatoz Aktivite Fibrozis (SAF) skoru ile hem evrelendirme hem derecelendirme yapılabilmektedir. Aktivite skorunun 2 veya daha büyük olması MASH tanısı koydurur.

Tablo 9. Steatoz aktivite fibrozis (SAF) skoru (87)

Steatoz aktivite skoru (SAF Skoru)				
Derece	Yağlanma Yüzdesi	Balon Dejenerasyonu (BD)	Lobüler İnflamasyon (Lİ)	Fibrozis
0	<%5	Yok	Yok	Yok
1	%5-33	Hafif (klasik olmayan)	2 veya daha az odak/lobül	Perisinüzoidal – Periportal
2	%33-66	Belirgin (klasik)	>2 odak/lobül	Perisinüzoidal ve portal/periportal
3	>%67			Köprüleşme
4				Siroz
SAF Skoru S0,1,2,3 A0,1,2,3 F0,1,2,3,4	Steatoz (S) 0-3	Aktivite (A) BD (0-2) + Lİ (0-2) = 0-4		Fibrozis (F) 0-4
Hafif BD: hepatosit boyutu değişmemiş fakat hücre yuvarlaklaşmış. Belirgin BD: hepatosit boyutu en az 2 kat artmıştır.				

Fibrozis genellikle ilk olarak zon 3'te (perisinüzoidal alan) başlar, zamanla ilerleyerek köprüleşme fibrozisine dönüşür ve nihayetinde siroza ilerleme süreci gerçekleşir.

Karaciğer fibrozisini belirlemede ve sınıflamada birçok skora olma ile beraber çoğu hastalık spesifik olduğu için kronik karaciğer hastalığı için ortak bir sınıflama yoktur. AASLD hepatosteatoza ortak bir yaklaşım için farklı skorlamaları birleştirerek ortak bir sınıflama getirmiştir ve Tablo 10.'da gösterilmiştir. Anlamli fibrozis için F2-F4, ileri fibrozis için F3-F4, siroz için F4 kullanılmaktadır (34).

Tablo 10. Karaciğer Fibrozisinin Evrelendirilmesi ve Sınıflandırma Sistemleri (34)

Fibrozis Evresi	0	F1	F2	F3	F4
Scheuer/Batts-Ludwig (Viral ve otoimmün hepatitler)	Fibrozis yok	Genişlemiş, fibrotik portal alanlar	Periportal veya portal-portal septalar, ancak mimari korunmuş	Yapısal bozulma ile fibröz ancak belirgin siroz yok	Olası veya kesin siroz
Knodell (Viral ve otoimmün hepatitler)	Fibrozis yok	Fibröz portal genişleme	N/A	Köprüleşme fibrozisi	Siroz
Ishak (Farklı etiyolojiler)	0: Fibrozis yok	1: Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septalar olabilir veya olmayabilir	2: Portal alanların çoğundaki fibröz genişleme, kısa fibröz septalar olabilir veya olmayabilir 3: Portal alanların çoğundaki fibröz genişleme ve ara sıra portal-portal köprüleşme	4: Portal alanlarda belirgin fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme 5: Belirgin portal-portal veya portal-sentral bağlantılar, bazen nodüller oluşabilir (inkomplet siroz)	6: Kesin veya olası siroz
METAVIR (Farklı etiyolojiler)	Fibrozis yok	Portal alanda yıldız şeklinde genişleme, ancak septa oluşumu yok	Portal alan genişlemeleri nadiren septa oluşumu	Sayırsız septa var ancak siroz yok	Siroz
Ludwig (PBC ve PSC)	N/A	N/A	N/A	Bağlantı (bridging) fibrozis	Siroz
Alkole bağlı karaciğer hastalığı	Fibrozis yok veya portal fibrozis	Periportal fibrozis	Köprüleşme fibrozisi	Siroz	Siroz
Brunt-Kleiner (NAFLD)	Fibrozis yok	1A: Hafif perisinüzoidal fibrozis 1B: Yoğun perisinüzoidal fibrozis 1C: portal fibrozis	Perisinüzoidal ve portal/perportal fibrozis	Köprüleşme fibrozisi	Siroz

2.1.11. Klinik seyir

İnflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği izole steatoz selim seyirlidir ve son dönem karaciğer hastalığına ilerlemediği kabul edilir. Steatohepatit ve fibrozis gelişimi en önemli prognostik faktördür. Ayrıca eşlik eden metabolik hastalıklar prognoz ve mortalitede önemli rol oynar.

Fibrozis derecesinin tespiti, hastalığın klinik gidişatını ve ölüm riskini tahmin edebilmek açısından kritik bir faktördür, MASLD'nin doğal seyrini belirleyen en önemli göstergedir. Fibroze progresyonu etkileyen faktörler tabloda özetlenmiştir, Egzersiz, kahve ve HSD17B13, prognozu iyi etkileyen fibroze gidişi yavaşlatan faktörler olarak bilinmektedir (88).

Tablo 11. MASLD prognozunu etkileyen faktörler (88)

Komorbid hastalıklar	Çevresel faktörler	Genetik faktörler
• Tip 2 diyabet • İnsülin direnci • Dislipidemi • Obezite • Hipertansiyon • Hipopitiuitarizm	• Fruktoz • Kolesterol • Alkol • Egzersiz • Kahve	• PNPLA3 • TM6SF2 • GCKR • MB0AT7 • HSD17B13

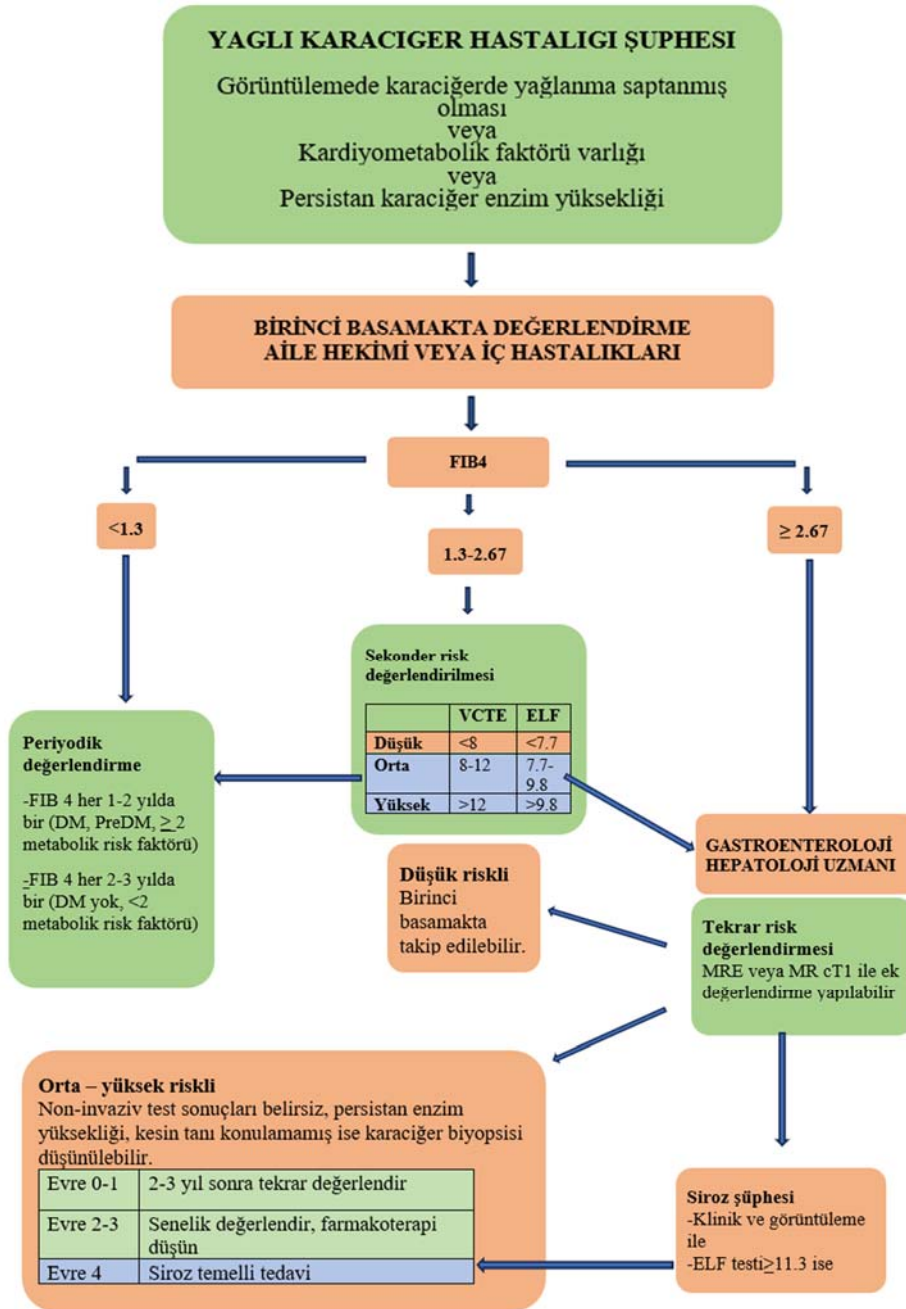
Bu hastalarda birinci sıradaki ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır, ikinci sırada karaciğer dışı kanserler gelir (87,89).

Yapılan bir çalışmada fibrozis evresi 0–2 olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, 100 kişi/yıl başına 0.32 olarak hesaplanmış, köprüleşme fibrozisi olanlarda bu oran 0.89, sirozu olan hastalarda ise 1.76 olarak belirlenmiştir (90).

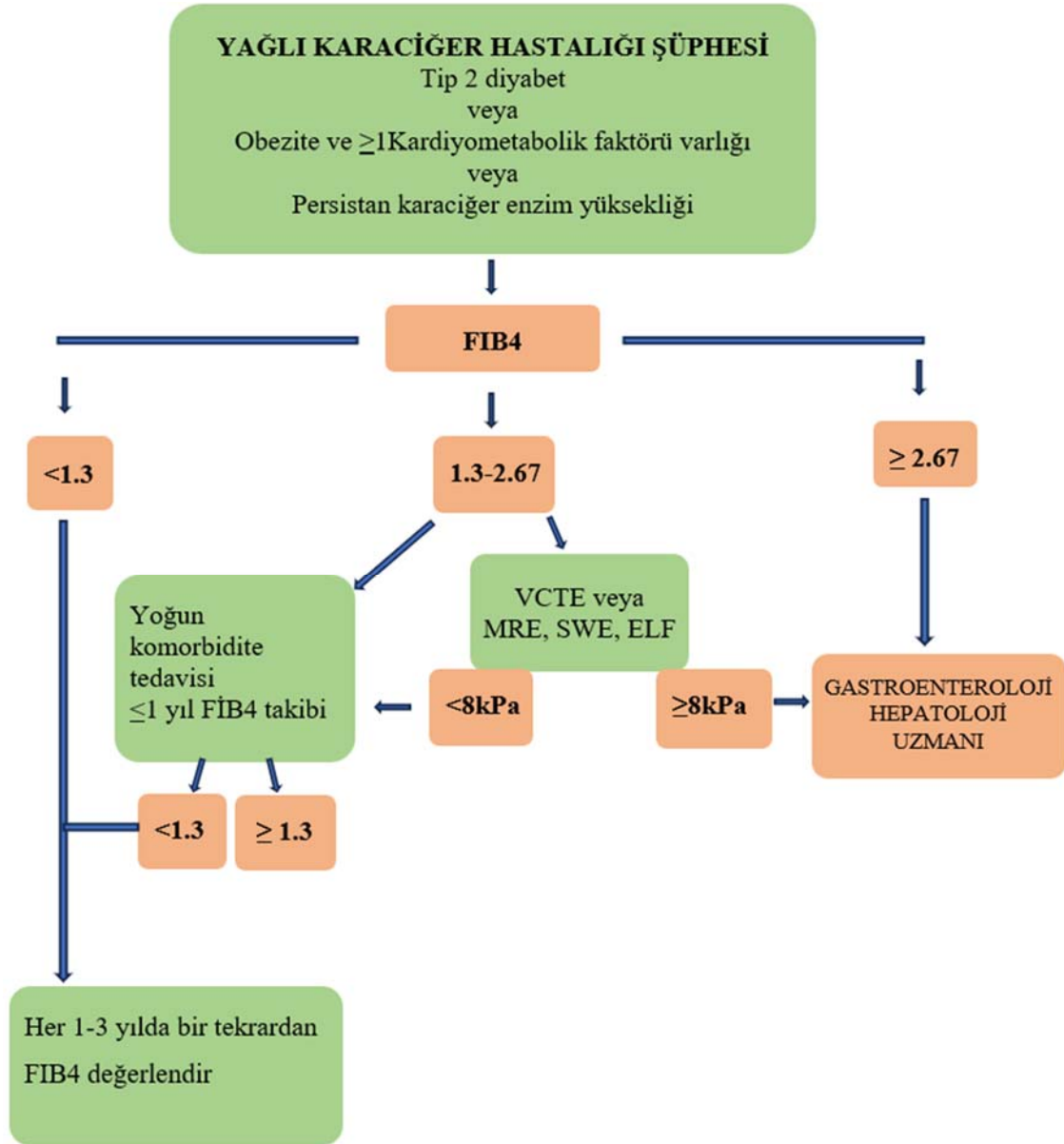
Genel olarak MAFLD hastaları genel popülasyona göre daha yüksek bir mortaliteye sahiptir, hastalık belirli bir zaman diliminde ilerleyebilir, stabil kalabilir veya gerileyebilir (87).

2.1.12 Klinik yaklaşım

Hem EASL hem AASLD metabolik risk faktörleri bulunan (tip 2 diyabet, obezite gibi), persistan karaciğer enzim yüksekliği bulunan hastalarda MAFLD şüphesi olması halinde benzer bir tanı algoritması oluşturmuştur. AASLD klinik yaklaşım algoritması Şekil 7’de , EASL algoritması Şekil 8’de gösterilmiştir (7,34).



Şekil 7. AASLD MAFLD klinik yaklaşım algoritması (34)



Şekil 8. EASLD MAFLD klinik yönetim algoritması (7)

FIB4 sonucu <35 yaşta doğru sonuç vermeyebileceği için kullanılması önerilmez, ayrıca > 65 yaşta sınır değer 1.3 yerine 2 kullanılması önerilir (34,80).

2.1.13. Tedavi yöntemleri

MAFLD’da henüz onaylanmış bir tedavi yoktur, öncelikli yaklaşım yaşam tarzı değişikliğidir ve eşlik eden kardiyometabolik risklerin yönetimidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra farmakoterapi ve bariyatrik cerrahi uygulanabilmektedir. Tedavinin

hedefi kardiyovasküler riskleri azaltmak, karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurmak ya da geriletmek ve metabolik riskleri kontrol altına almaktır.

2.1.13.1.Yaşam tarzı değişikliği

Hipokalorik (500-1000 kcal azaltılmış) diyet ve orta yoğunluklu egzersiz programı önerilir. Hipokalorik diyet ile kademeli olarak 500 gr-1000 g/hafta kilo kaybı hedeflenir, bu aynı zamanda metabolik hastalıkların tedavisine de katkı sağlayacaktır. %5'in üzerinde bir kilo kaybı, karaciğerdeki yağlanmayı azaltmaya yardımcı olurken, %7-10 arası kilo kaybı, karaciğerdeki iltihaplanmayı hafifletebilir. Daha ileri düzeyde, %10'dan fazla kilo kaybı, fibrozisin gerilemesini destekleyebilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir (7).

Özel bir diyet önerisi olmaksızın düşük karbonhidratlı, işlenmiş gıda, rafine şeker içermeyen yeterli lif ve protein içeren sebze ağırlıklı diyet, yaygın olarak Akdeniz diyeti önerilir (7,91,92). Akdeniz diyeti; günlük sebze, taze meyve, süt ürünleri, tahıl, zeytinyağı ve kuruyemiş tüketimini içerirken, haftada birkaç kez yumurta, balık, tavuk ve tatlılara, ayda birkaç kez ise kırmızı et tüketimine yer veren bir beslenme modelidir. Bu diyetle günlük kaloringin %35-45'i yağlardan (özellikle doymamış yağlar), %35-40'ı karbonhidratlar-dan ve %15-20'si proteinlerden sağlanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, günde 3 veya daha fazla fincan kahve tüketiminin, NAFLD ve karaciğer fibrozisi riskini azaltabileceğini göstermektedir, bu nedenle, herhangi bir kontrendikasyon yok ise günlük kahve tüketiminin bu miktarda önerilmesi uygun olabileceği ifade edilmektedir (34,93).

Aşırı miktarda fruktoz alımı, kalori alımından bağımsız olarak MASLD, MASH ve ileri fibrozis gelişme riskini yükseltebilir (94). Yapılan bir prospektif kohort çalışması, gazlı içecek tüketimi ile MASLD gelişimi arasında doz-cevap ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Haftada 4'ten fazla porsiyon tüketen bireylerde, MASLD gelişme riskinin %45 oranında arttığı tespit edilmiştir (95).

Kilo kaybından bağımsız olarak, düzenli egzersiz karaciğer sağlığı ve kardiyometabolik fonksiyonlar üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu nedenle, hastaların tercihleri ve fiziksel kapasitelerine uygun şekilde planlanarak rutin olarak önerilmelidir.

Çalışmalar, haftada en az 5 gün, toplamda 150 dakika orta düzeyde egzersiz yapmanın veya haftalık fiziksel aktivite süresinin 60 dakikadan fazla artırılmasının,

NAFLD'yi önleyebileceğini veya hastalığın seyrini iyileştirebileceğini göstermektedir (34,96).

NAFLD hastalarında sınırlı alkol tüketiminin etkileri konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır, hiç alkol alınmamasının sağlık için en güvenilir olduğu düşünülebilir (87).

2.1.13.2 Farmakolojik tedavi

Henüz hastalık spesifik bir ilaç olmamasına karşın başka endikasyon ile kullanılan bazı ilaçların MAFLD için yararları olduğu bilinmektedir.

Vitamin E; antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-apoptik etkileri olan yağda çözünen bir vitamindir. Aktif formu olan alfa-tokoferol de novo lipogenezi azaltarak karaciğer yağlanması azalmasına katkıda bulunur. Geniş çaplı randomize kontrollü bir çalışmada 2 yıl süre ile 800 IU/gün kullanımının hem hepatosteatozda hem de hastalık aktivitesinde azalma sağladığı, başka bir çalışmada transaminaz seviyelerinde de gerileme sağladığı görülmüş olup henüz fibrozisi azalttığını gösteren veri yoktur (34,97,98). MASH, köprüleme fibrozu ya da sirozu bulunan bireylerde, E vitamini kullanımının uzun vadede ölüm, karaciğer nakli ve karaciğer dekompanzasyonu gibi risklerin azalmasıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (99). Bazı araştırmalar, yüksek doz E vitamini kullanımının uzun vadede hemorajik inme, prostat kanseri ve ölüm oranlarını artırabileceğini göstermiştir, bu nedenle sürekli kullanımı sınırlıdır, bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır (100–102).

Ursodeoksikolik asit (UDCA); antioksidan, anti-apoptotik özellikleri olan immün modulator bir safra asidi çeşididir. Kolesterol metabolizmasını da etkilediği için, MASH/MASLD hastalarında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, UDCA'nın karaciğer enzimlerini düşürdüğü gösterilse de fibrozis ve inflamasyon üzerinde belirgin bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Bu nedenle, MASLD tedavisinde rutin olarak UDCA kullanımı önerilmemektedir (87).

Obetolik asit (OCA); bir farnesoid X reseptör (FXR) agonistidir, oral yolla alınan sentetik bir kenodeoksikolik asit analogudur. Karaciğerde portal basıncı, inflamasyon ve fibrozisi azaltır. CYP7A1 yoluyla kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü inhibe eder ve karaciğerde trigliserit seviyelerini düşürür. Yapılan plasebo kontrollü faz 2 FLINT

alışmasında, 18 aylık tedavi sürecinde fibroziste ve karaciğer enzimlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (103). Fakat daha sonra yapılan REGENARATE faz 3 çalışmasının ara verilerinde 25 mg OCA kullanan hastalarda fibroziste iyileşme görülmüştür ancak yan etkiler (LDL artışı, safra taşı, kaşıntı) plasebo koluna göre 3 kat fazla görülmesi ve hepatotoksiteye ilişkin endişeler çalışmanın sonlandırılması neden olmuştur (104).

Cilofexor de yine FXR agonisti olarak karaciğer yağlanması ve inflamasyonu azaltmada etkilidir ancak tek başına fibrozis regresyonu sağlamada yetersiz kalmıştır. Bu nedenle, kombine tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (105).

Omega 3 oklu doymamış yağ asitleri; karaciğer üzerinde anti-inflamatuar etkilere sahiptir ve insülin duyarlılığını artırıcı özellik gösterir. Karaciğerdeki yağ miktarında azalma sağlayabilmektedir fakat steatohepatit ve fibroziste iyileşme sağladığına karşı veri yoktur. MAFLD tedavisinde rutin olarak önerilmez (7,87).

Silimarin (deve diken, milk thistle) antioksidan, anti-fibrotik ve anti-inflamatuar özellikleri mevcut olup transaminazlarda, dolayısıyla non-invaziv testlerde düşüş sağladığı bildirilmekle beraber histolojik yanıt konusunda bir veri yoktur (7,87,106).

Diyabetik hastalarda MAFLD saptanması durumunda glukoz düşürücü tedaviler buna göre düzenlenebilir.

Metformin; yapılan birçok çalışmanın sonucu çelişkili olup ancak yapılan geniş meta-analizde ALT,AST değerlerinde hafif düşme sağlamış fakat karaciğer histolojisi üzerinde iyileştirici etkisi saptanmamıştır (107).

Tiazolidindionlar ailesinden pioglitazon, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPAR-γ) agonisti olup insülin duyarlaştırıcı ajan olarak geçer. PPAR γ aktivasyonu sayesinde yağ dokuda lipolizi azaltır, yağ asidi depolanması artar, lipotoksite ilişkili insülin direnci azalır, adiponektin salınımı artar, hepatik glukoz alımı artar, glukoneogenez baskılanır ve inflamasyonu azaltır. Kısmen PPAR-α agonist etkisi olması sayesinde lipid profili üzerine iyileştirici etkisi mevcuttur (87,108). Yapılan çalışmalarda diyabetik olsun ya da olmasın MASH hastalarında fibrozis dahil karaciğer histolojisinde iyileşme görülmüştür (109,110). Ancak kilo alımı, postmenapozal kadınlarda osteoporoz riski, erkeklerde mesane kanseri riskinde artış ihtimali, kalp yetmezliği olanlarda sıvı retansiyonu riski gibi yan etkileri klinik pratikte kullanımı azalmasına neden olmuştur.

SGLT-2 (Sodyum-glukoz taşıma proteini 2) inhibitörleri nefroprotektif ve kardiyoprotektif etkileri kanıtlanmış tip 2 diyabet tedavisinde sık kullanılan ajanlardır. Böbrekten glukoz atılımını sağlayarak kan şekerini düşürür, aynı zamanda ozmotik diürez etkisi de vardır ve bir miktar (%2-3) kilo kaybına yol açar. Karaciğerde hepatik yağlanmayı azalttığı bilinmekle birlikte, histolojik düzeyde iyileşme sağlayıp sağlamadığı konusunda kesin bir kanıya varabilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (111).

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri; tekli veya ikili (dual) ajanlar (örneğin, Gastrik inhibitör polipeptit (GIP) + GLP-1 agonisti inkretin mimetikler olarak hem tip 2 diyabet (T2D) hem de obezite (liraglutid, semaglutid ve tirzepatid) tedavisi için onaylanmıştır. Yemek sonrası insülin salınımını artırır, merkezi sinir sistemini uyararak ve mide boşalmasını yavaşlatarak iştah azaltır ve tokluk hissi sağlar. Grup yan etkisi olarak gastrointestinal semptomlar görülebilmektedir. Liraglutid'in faz 2 LEAN çalışmasında NAFLD hastalarında steatohepatiti düzelttiği ve MASH rezolüsyonunda plaseboya göre anlamlı fark yarattığı, fibrozise gidişi yavaşlattığı ve transaminaz düşüşünün fazla olduğu saptanmıştır fakat bu etkilerin kilo kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (87,112). Semaglutid ile yapılan çift kör, randomize, geniş çaplı, 72 hafta süren faz 2 çalışmasında plasebo koluna göre MASH rezolüsyonunda fayda sağladığı görülmüş fakat fibrozis evresinde iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir (113). Faz 3 çalışması ise henüz devam etmektedir. Dual agonist olan tirzepatidin faz 2 çalışmasında orta ve ileri fibrozisi olan MASH hastalarında 52 hafta tedavi verilmesi sonrası fibroziste kötüleşme olmadan düzelme sağladığı görülmüştür (114). Faz 3 çalışması hala devam etmektedir. GLP-1 ve glukagon dual agonistleri olan cotadutid ve efinopegdutid, MASLD hastalarında hepatik yağ birikimde azaltma, transaminazlarda düzenleme ve fibrozis belirteçlerini iyileştirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (115,116). Survodutid'in kilo verme etkileri oldukça umut verici olup ayrıca fibroziste kötüleşme olmadan MASH'in iyileşmesi açısından plaseboya kıyasla üstün bulunmuş olup Faz 3 çalışması hala devam etmektedir (117).

Statinler; 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar, MAFLD'da histolojik olarak iyileşme gösterildiği kanıtlanmamıştır fakat bu hastalarda en çok ölüm nedeninin kardiyovasküler olayalar olduğu bilinmektedir. Statinlerin özellikle diyabetik hastalarda kardiyovasküler

olay ve mortaliteyi azalttığı bilinmekte olup MAFLD hastalarında endikasyonu var ise kullanımı önerilir, hepatotoksiteyi arttırmadığı ve kullanımın güvenli olduğu bildirilmiştir (7,118,119).

Fibratlar; PPAR- α agonisti olup yağ asidi sentezini baskılayarak trigliserit ve VLDL üretimini azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek trigliseritlerin yıkım sürecini hızlandırır. Bir pilot çalışmada, 48 hafta boyunca günlük 200 mg fenofibrat kullanımı sonrası karaciğer enzimleri ve insülin direncinde iyileşme sağlamış olup histolojik olarak hepatosit balonlaşmasının düzeldiği gözlemlenirken, yağlanma lobüler inflamasyon ve fibrozis üzerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (120). Grubun hipertrigliseridemi dışında MAFLD için endikasyonu yoktur (87).

MAFLD / MASH tedavisinde geliştirilmekte olan halen birçok preparat mevcuttur.

Resmetirom; oral yolla alınan selektif “tiroid hormon beta (THR- β)” agonisti olan karaciğer hedefli bir tiromimetiktir. Tiroid hormonları, hepatik lipofajiyi ve mitokondriyal biyogenezi uyararak, aynı zamanda hepatik lipogenezi de baskılayarak karaciğer yağlanmasını azaltır. THR- β karaciğerdeki baskın T4 reseptörüdür. Non-sirotik MASH hastalarında yürütülen faz 3 çalışmasında steatohepatitte gerileme ve fibroziste düzelme sağladığı görülmüş olup çalışma hala devam etmesine rağmen Amerika’da hızlandırılmış onay almıştır. Transaminazlarda ve serum lipid seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenmiş, ancak glisemik kontrol ve kilo üzerinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Yan etkiler ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemle ilgili olup, genel olarak güvenli ve iyi tolere edilebilen bir profil ortaya koymuştur (7,121). EASL, sirotik olmayan, ileri fibrozisli ($F \geq 2$) MASH hastalarında resmetiromun bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesini önermiştir (7).

Pegozafermin: Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) hormonunu analogu olup, Faz 2b ENLIVEN çalışmasında, pegozaferminin karaciğer fibrozisini iyileştirdiği ve MASH rezolüsyonunu artırdığı gösterilmiştir. metabolizmayı düzenleme, karaciğer fibrozisini ve inflamasyonunu azaltma ile lipid ve glikoz metabolizmasını iyileştirme potansiyeline sahiptir (122). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından fibrozisli MASH tedavisi için “Çığır Açan Terapi” statüsü almış olup, şu anda Faz 3 ENLIGHTEN çalışmaları devam etmektedir.

Elafibranor, PPAR- α/δ agonisti olarak geliştirilmiş ve başlangıçta MASH tedavisi için incelenmiştir. Faz 2 çalışmaları, MASH rezolüsyonunda, insülin direnci ve lipid metabolizmasında iyileşmeler sağladığını göstermiştir. Ancak, Faz 3 RESOLVE-IT çalışmasında beklenen etkinliği göstermeyerek MASH tedavisinde başarısız olmuştur. Bunun üzerine, MASH için geliştirilmesi durdurulmuş ve primer biliyer kolanjit (PBC) gibi diğer karaciğer hastalıklarına odaklanılmıştır (123,124).

Lanifibranor; pan-PPAR (PPAR- α , δ ve γ triple (üçlü)) agonisti etkiye sahip ilaçtır. MASH hastalarında hem karaciğer yağlanması hem de fibrozisi hedefleyen çok yönlü bir yaklaşım sağlar. Faz 3 çalışması hala devam etmektedir.

Cenicriviroc, CCR2(C Kemokin Reseptör Tip 2) ve CCR5(C Kemokin Reseptör Tip 5) kemokin reseptörlerini hedefler, bu reseptörlerin inhibisyonu ile inflamatuvar yanıtları azaltarak karaciğer fibrozisinin ilerlemesini engellemeyi amaçlamıştır. Faz 2b CENTAUR çalışmasında 289 hastada 1 yıllık tedavi sonrası karaciğer fibrozisinde iyileşme göstermiştir, faz 3 AURORA çalışmasında ise Cenicriviroc'un NASH tedavisinde istenen etkinliği göstermediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, Cenicriviroc'un NASH tedavisindeki rolü şu an için belirsizdir ve ilacın bu endikasyonda kullanımı onaylanmamıştır (125,126).

Selonsertib, apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1 (ASK1) inhibitörü olarak NASH tedavisi için geliştirilmiş, ancak faz 3 STELLAR çalışmalarında fibrozis iyileşmesi sağlamadığı için geliştirme süreci durdurulmuştur (127).

Aramchol, SCD1 (*Stearoyl-Coenzyme A Desaturase-1*) inhibitörüdür. SCD1 enerji metabolizmasında lipid substratlarının kullanılması veya depolanması için yönlendirilmesinde ana rolü oynar. Karaciğer fibrozisini iyileştirmede önemli bir etkiye sahiptir fakat faz 3 çalışması henüz devam etmektedir (128).

Belapectin, galektin-3 inhibitörü olarak çalışan bir ilaçtır. hastalarında özellikle portal hipertansiyon ve fibrozis gibi komplikasyonları hedef alarak antifibrotik ve anti-inflamatuvar etkiler göstermesi amaçlanmaktadır fakat faz 3 çalışması henüz devam etmektedir (129).

Simtuzumab, monoklonal bir antikör olup *Lysyl Oxidase-Like 2* (LOXL2) enzimini hedefleyen bir ajandır. Fibrozisi önleme potansiyeli nedeniyle umut verici bir ilaç olarak

görülse de, klinik çalışmalarda MASH hastalarında beklenen etkiyi göstermediği için geliştirilmesi sonlandırılmıştır. Bu nedenle MASH tedavisinde şu anda bir yeri yoktur (130).

Firsocostat, asetil-CoA karboksilaz (ACC) inhibitörü olarak, karaciğerde de novo lipogenezi (DNL) azaltarak MASH tedavisinde potansiyel bir ajan olarak araştırılmaktadır, kombinasyon olarak faz 3 çalışmaları devam etmektedir (131).

Yeni yayınlanan bir çalışmada mevcut geliştirilmekte olan tedaviler karşılaştırılmış olup, MASH tedavisinde fibrozis regresyonu açısından en yüksek etkinliğe sahip ilaçlar arasında Pegzofermin, Cilofexor + Firsocostat ve Cilofexor + Selonsertib kombinasyonları öne çıkarken, MASH rezolüsyonu ve fibrozis ilerlemesini önleme açısından ise Pegzofermin, Survodutide ve Tirzepatid en başarılı tedaviler olarak sıralanmıştır. Diğer güçlü adaylar arasında Efruksifermin, Liraglutid, Vitamin E + Pioglitazon, Resmetirom, Semaglutid, Pioglitazon, Denifanstat ve Lanifibranor gösterilmiştir (132,133).

2.1.13.3 Endoskopik yöntemler / cerrahi

Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal ajanlar ile yeterli kilo kaybı sağlayamayan bireylerde bariyatrik cerrahi gibi seçenekler düşünülmelidir.

Günümüzde bariyatrik cerrahi için kabul edilen kriterler, eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak VKİ ≥ 40 kg/m² veya eşlik eden hastalıkları olan (tip 2 diyabet, prediyabet, kontrolsüz hipertansiyon vb) bireyler için VKİ ≥ 35 kg/m² olarak belirlenmiştir. MAFLD/MASH bariyatrik cerrahiden fayda gören eşlik eden bir hastalık olarak giderek daha fazla kabul görmektedir.

Bariyatrik cerrahi, temel olarak sadece mide hacmini küçülten veya mide içeriğini ince bağırsağa yönlendiren yöntemler olmak üzere iki gruba ayrılır. Mide hacmini küçülten prosedürler arasında mide bandı, tüp mide (sleeve gastrektomi) ve dikey bantlı gastropласти bulunurken, mide içeriğini doğrudan ince bağırsağa yönlendiren yöntemler ise Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), biliopankreatik diversiyon ve mini gastrik bypass olarak sıralanır.

Bariyatrik cerrahi MASH'ı tamamen ortadan kaldırabilir ve karaciğer fibrozisini iyileştirebilir, yaklaşık %30'a kadar, kalıcı kilo kaybı sağlayabilir, tip 2 diyabeti tedavi edebilir, tüm nedenlere bağlı hastalık ve ölüm oranlarını azaltabilir (7,34,134,135).

Meta-analizlere göre, Roux-en-Y gastrik bypass MASH hastalarında en büyük histolojik iyileşmeyi sağlayan prosedürdür, RYGB sonrası hastaların %30'unda karaciğer fibrozisi iyileşmiş veya tamamen düzelmiştir (135,136).

Endoskopik bariyatrik prosedürler, cerrahiye kıyasla daha düşük maliyetli ve daha az komplikasyon riski taşıyan alternatif tedavilerdir. Mide balonu, botoks enjeksiyonu, endoskopik tüp mide, *aspiration device*, duodeno-jejunal bypass liner, duodenal mukoza yüzey yenileme, insizyonsuz manyetik anastomoz sistemi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. 33 çalışmanın incelendiği meta-analizde, bu prosedürlerin karaciğer steatozu ve fibrozisi ile ilgili belirgin iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğu retrospektif olup histolojik veriler sınırlı olduğundan daha fazla araştırma gereklidir (137).

Hem AASLD hem EASL siroz gelişmemiş MASLD olan yetişkinlerde, eğer onaylanmış bir endikasyon varsa, bariyatrik cerrahi düşünülmesini önermektedir. Dekompanse siroz cerrahi için mutlak bir kontrendikasyon iken kompanse siroz hastalarında cerrahi yapılabilme ile birlikte detaylı değerlendirme gereken multidisipliner yaklaşım gereklidir (7,34).

EASL'nin kompanse sirozu olan hastalarda MAFLD için beslenme ve farmakolojik tedavi önerileri;

-Kompense siroz ve obezitesi olan yetişkinlerde, kas kütlesini koruyarak sarkopeni riskini azaltmak amacıyla, yüksek protein alımı ve fiziksel aktiviteye vurgu yapılarak, orta düzeyde kilo kaybı önerilir

-Sarkopenisi, sarkopenik obezitesi veya dekompanse sirozu olan yetişkinlerde, yüksek proteinli bir diyet uygulanması ve geç saatlerde bir ara öğün eklenmesi önerilir

-Metformin, kompanse siroz ve korunmuş böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerde kullanılabilir

-GLP-1 reseptör agonistleri, endikasyon var ise Child-Pugh sınıf A sirozu olanlarda kullanılabilir

-SGLT2 inhibitörleri, Child-Pugh sınıf A ve B olan yetişkinlerde kullanılabilir

-Statinler, kompanse siroz dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde kardiyovasküler risk kılavuzlarına uygun olarak reçete edilmelidir.

2.2. Hepatit B

Hepatit B virüsü (HBV) zarflı bir DNA virüsüdür. Sınırlı doku tropizmine sahip olup, yalnızca insanları ve şempanzeleri enfekte edebilir. HBV, hepatositlerde çoğalarak karaciğer fonksiyonlarını bozabilir ve hepatit, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek komplikasyonlara neden olabilir.

Hepatit B'ye yönelik aşılama programları geliştirilmesine rağmen hala dünya genelinde önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), viral hepatitlerin 2030 yılına kadar ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir.

2.2.1. Hepatit B Epidemiyolojisi

2022 yılı DSÖ verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuna sahip olduğu bilinmektedir.

DSÖ ye göre HBV enfeksiyonunun yaygınlığı, bölgelere göre farklılık göstermektedir (138):

- Yüksek prevalanslı bölgeler; Sahra Altı Afrika, Doğu Asya, Pasifik Adaları, bu bölgelerde HBV genellikle perinatal (doğum sırasında) veya çocukluk döneminde bulaşmaktadır ve kronik enfeksiyon gelişme riski yüksektir.
- Orta prevalanslı bölgeler; Güneydoğu Asya, Orta Doğu, Güney Amerika, Doğu Avrupa
- Düşük prevalanslı bölgeler; Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda, HBV burada daha çok erişkin dönemde cinsel yolla veya damar içi uyuşturucu kullanımı ile bulaşmaktadır.

Ülkemiz orta prevalanslı bölgeler arasındadır. Ülkemizde batıdan doğuya doğru verilerine göre, yetişkin nüfusun %33'ü hayatlarının bir döneminde HBV ile temas etmiştir ve yaklaşık 2 milyon kişinin HBsAg taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (139).

2.2.2. Hepatit B bulaş yolları

HBV'nin bulaşma yolları arasında perinatal (anne karnında), parenteral (kan yoluyla), cinsel temas ve horizontal (kişiden kişiye) olmak üzere farklı yolları bulunmaktadır.

- Cinsel yolla bulaş: HBV taşıyıcısı bir partnerle korunmasız cinsel ilişki en sık bulaş yollarından biridir.
- Parenteral bulaş: İğne, şırınga paylaşımı özellikle damar içi uyuşturucu kullanıcıları arasında HBV'nin yayılmasına neden olabilir.
- Vertikal bulaş (anneden bebeğe): HBV ile enfekte anneler, doğum sırasında bebeklerine virüsü bulaştırabilir.
- Kan teması ve diğer bulaş yolları: Enfekte bireylerin kanı veya açık yaralarıyla doğrudan temas virüs geçişine yol açabilir. Ayrıca, kontamine iğneler, kesici aletler, tıraş bıçakları veya diş fırçaları gibi kişisel eşyaların ortak kullanımı, virüsün bulaşma riskini artırabilir.

Sağlık çalışanları ve kan ürünleri ile temas eden kişiler, damar içi uyuşturucu kullanıcıları, çok eşli bireyler, hemodiyaliz hastaları, hapisane mahkûmları riskli gruplar arasında sayılabilir.

AASLD HBV taramasını hem HbsAg hem de anti-Hbs ile birlikte yapılmasını; HbsAg seroprevalansı %2 ve üzeri olan ülkelerde doğmuş bireyler, Amerika'da doğmuş bebeklik döneminde aşılanmamış ve ebeveynleri yüksek endemisite bölgelerinden ($\geq$ %8 HbsAg prevalansı) gelen kişiler, gebeler, immünsüpresif tedavi planlanan hastalar ayrıca belirtilen yüksek riskli grupların HBV açısından taranmasını önerir (140).

2.2.3. Hepatit B aşılması

Hepatit B'ye karşı en etkili korunma yöntemi aşılamadır. Hepatit B aşısı, 1998 yılında çocukluk çağı aşı takvimine eklenmiş ve o tarihten itibaren 3 doz halinde uygulanmaya başlanmıştır. 1998-2001 yılları arasında ilk doz doğumdan sonraki 2. ayın sonunda yapılırken, 2003 yılından itibaren doğar doğmaz uygulanmaya başlanmıştır. 1991 ve sonrasında doğan bireylerin büyük bir kısmının primer aşılması tamamlanmıştır (139).

Hepatit B aşısı, çocukluk çağı dışında belirli risk gruplarına da ücretsiz olarak uygulanmaktadır. Hemodiyaliz hastaları, organ nakli adayları ve alıcıları, sık kan transfüzyonu gereken hastalar, madde bağımlıları, HBV taşıyıcılarının temashıları, yüksek riskli cinsel temas öyküsü olan bireyler, cezaevi çalışanları ve mahkûmlar, kronik karaciğer hastaları, sağlık çalışanları, güvenlik personeli ve tıbbi atık yönetimiyle ilgilenenler yer almaktadır. Serolojik değerlendirme sonrası bu kişilere 0, 1, 6 aylık şemaya göre üç doz aşı uygulanmaktadır (139,141).

Ülkemizde aşılama oranı yıllar içinde artmış, 1999'da %64 olan aşılama hızı 2016 itibarıyla %98'e ulaşmıştır, 5 yaş altı hepatit B insidansı yüz binde 1'in altına düşmüştür (139).

2.2.4. Hepatit B virolojisi ve yapısı

HBV Hepadnaviridae ailesine ait, Orthohepadnavirus cinsinde sınıflandırılan zarflı bir DNA virüsüdür.

Elektron mikroskopisinde HBV ile ilişkili üç farklı viral partikül yapısı mevcuttur: 42 nm olan küresel yapılar (Dane partikülü), 22 nm çapında küresel ve ipliksi yapılar. 20nm küresel partiküller ve ipliksi yapılar Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içerirler ve patojenin nükleik asidini içermemeleri nedeni ile bulaşıcı değildir. Dane partikülü(42nm) ise viral genomu, nükleokapsidi, HBV çekirdek antijeni ve bunları çevreleyen bir lipid zarı içerir ve bulaşıcıdır, aynı zamanda viral polimeraz içerir (142,143)

Hepatit B virüsünün DNA genomu yaklaşık 3200 baz çifti uzunluğundadır, pozitif ve negatif yönelimli iki iplikçiğin uzunluklarının birbirinden farklı olması nedeni ile kısmen çift sarmallı bir yapıya sahiptir. Genom 4 ana geni içerir (143).

- S Geni: HBsAg'yi kodlar.
- C Geni: HBcAg (Hepatit B Çekirdek Antijeni) ve HBeAg (Hepatit B "e" Antijeni) üretiminden sorumludur. HBcAg, çekirdek bölgesinden başlayan translasyonla; HBeAg ise pre-çekirdek bölgesinden başlayan translasyonla sentezlenir.
- P Geni: HBV'nin nükleozit analoglarına hedef olan viral polimerazı kodlar.
- X Geni: Karsinom gelişiminde rolü olduğu düşünülen X proteini için kodlama yapar.

2.2.5. Virüs Replikasyonu, yaşam döngüsü ve patogenezi

HBV, insan sodyum taurokolat taşıyıcı polipeptidi (NTCP) isimli reseptörü ile etkileşime girerek hepatositlere bağlanır ve hücre içine girer. Hepatosite girdikten sonra zarf proteinleri (Hbsag) ve kapsidinden sıyrılır ve HBV genomu çekirdeğe girer. Konak DNA polimerazlarını kullanarak kapalı, sirküler DNA (cccDNA) şekline dönüşür. Bu oluşan yapı, kromozoma benzer şekilde işlev görerek kendisinden mRNA transkripsiyonu yapar. Üretilen mRNA' lar, hem viral antijenlerin sentezinde kullanılır hem de viral genomun replikasyonu için şablon görevi görür.

Replikasyon süreci boyunca cccDNA'nın yapısal bütünlüğü korunur, dolayısı ile mevcut antiviral ajanlar doğrudan bu yapıyı hedefleyemez. Ayrıca, HBV genomu tam haliyle veya belirli gen bölgeleri ile hepatosit genomuna da entegre olabilmektedir, yerleşimleri nedeni ile de immün sistemden kaçabilmektedir. İmmün sistem viral yapıları yok edemez fakat enfekte hepatositleri lizise uğratabilir (141,144). Ayrıca başta interferonlar olmak üzere bazı sitokinler cccDNA üzerinde epigenetik yollarla baskılayıcı etki oluşturabilmekte, endojen nükleazlar aracılığıyla cccDNA'nın parçalanmasına neden olabilmektedir böylece hepatosit hasarı oluşmadan HBV replikasyonu kontrol altına alınabilmektedir. Dolayısıyla enfeksiyonun klinik seyri, büyük ölçüde konakçı immün sisteminin virüsü baskılama yeteneğine bağlıdır. Özetle; Hepatit B virüsü doğrudan sitopatik etki göstermemekle birlikte, kronik karaciğer hasarının temel nedeni konakçının immün yanıtıdır.

Hızlı replikasyon ve ters transkriptaz enzimi olmaması nedeni ile replikasyon sırasında bir çok mutasyon görülür, HBV'nin dokuz genotipi (A–I) ve birçok alt genotipin tanımlanmıştır, genotiplerin hastaların klinik tablolarında ve tedavi yanıtlarında farklılık gösterdiği bilinmektedir (145). Ülkemizde en çok D genotipi görülmekte olduğu bilinmektedir (146). Genotip C ise HCC riskinde artışla daha çok ilişkilendirilmiştir (145).

2.2.6. Klinik seyir

2.2.6.1. Akut enfeksiyon

HBV inkübasyon süresi vücutta 30-180 gün arasındadır, vücuda alındıktan 30-60 gün sonra tespit edilebilir. Sıklıkla asemptomatik seyretmesine rağmen fulminan hepatite

kadar geniş klinik yelpazesi mevcuttur. Halsizlik, bulantı, kusma, sarılık gibi spesifik olmayan semptomlar ile seyredebilir. Semptomlar genel olarak yaşa bağlıdır, çocuklarda genelde asemptomatik iken yetişkinlerde %25 oranında semptomatik seyredebilmektedir. Hastalar ayaktan da izlenebilmekte olup daha çok semptomlara yönelik destek tedavisi uygulanmaktadır. Diyet kısıtlamasına gerek yoktur fakat sağlıklı ve dengeli beslenme, yeterli hidrasyon önerilir. Klinik ve laboratuvar parametrelerinde iyileşme sağlanana kadar alkol ve diğer hepatotoksik olabilecek preparatlar yasaklanmalı, ağır egzersizden kaçınılmalıdır (147). Ciddi seyreden vakalarda INR (*International Normalized Ratio*) 1.5'dan yüksek hastalarda ve/veya PT (protrombin zamanı) normalin üst sınırından 4sn daha uzun olanlarda, sarılık süresi 4 haftayı geçen olgularda antiviral ajanlar başlanmalıdır. Dört haftalık aralıkla yapılan kontroller ile HBsAg'nin üst üste iki kez negatif saptanmasına kadar devam edilmelidir (141,148). Akut karaciğer yetmezliği ile seyreden olguların (koagülopati + ensefalopati birlikteliğinde) karaciğer transplantasyonu yapılan bir merkezde takip edilmesi gereklidir.

2.2.6.2. Kronik enfeksiyon

Kronik HBV enfeksiyonu 6 aydan daha uzun süren HbsAg pozitifliği olarak tanımlanır. Perinatal dönemde bulaş ile kronikleşme %80-90 iken yetişkinlerde %5-10 oranında kronikleşir (149). Klinik bulgular asemptomatik seyirden kronik karaciğer hastalığı bulgularına kadar geniş bir yelpazede görülebilir. EASL HBV enfeksiyonun doğal seyrini 5 fazda inceler (145):

Faz 1 –HBeAg pozitif kronik enfeksiyon evresi: Daha önce “immün toleran faz” olarak adlandırılmıştır. Bu dönemde bağışıklık sistemi HBV antijenlerine karşı yeterli yanıt oluşturamaz, bu nedenle hepatositlerde belirgin hasar izlenmez, ALT düzeyleri normal seyreder. Viral replikasyon ise kontrolsüz bir şekilde devam ettiği için HBV DNA düzeyleri oldukça yüksektir.

Faz 2 – HBeAg pozitif kronik hepatit evresi: Geçmişte “immün temizlenme fazı” olarak isimlendirilmiştir. Enfeksiyon süreci ilerledikçe HBV antijenlerine karşı spesifik bir immün yanıt gelişir, hepatosit hasarı başlar ve buna bağlı olarak ALT yüksekliği görülür. Enfekte hücre sayısının azalması ve interferonlar gibi antiviral etkili sitokinlerin etkisiyle HBV DNA seviyelerinde düşüş gözlenir.

Faz 3 – HBeAg negatif kronik enfeksiyon evresi: Önceden “inaktif taşıyıcılık dönemi” olarak tanımlanmıştır. Bağışıklık sistemi virüsü baskılar, HBV DNA düzeyleri çok düşük seviyelere iner. Bu süreçte antijen ekspresyonu azaldığı için immün yanıt da zayıflar, ALT düzeyleri genellikle normaldir. Ancak, faz 2 uzun ve şiddetli seyretmişse, bu evreye girildiğinde karaciğerde kalıcı hasar oluşmuş ve siroz gelişmiş olabilir.

Faz 4 – HBeAg negatif kronik hepatit evresi(reaktivasyon): Bu dönemde, muhtemelen HBV'nin antijenik yapısındaki değişikliklere bağlı olarak viral replikasyon yeniden artar. Buna karşı gelişen immün yanıt ile birlikte ALT seviyelerinde yükselme görülür. Karaciğerde yeniden inflamasyon ve hücre hasarı ortaya çıkar. Bu faz genellikle dönemsel alevlenmeler ve baskılanmalarla seyreden dalgalı bir karakter gösterir.

Faz 5 – HBsAg negatif evre: Bu evre, serumda HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve genellikle anti-HBs negatif veya düşük düzeyde pozitif olmasıyla karakterizedir. Bu durum "okkült HBV enfeksiyonu" olarak da tanımlanır. ALT düzeyleri genellikle normaldir, HBV DNA saptanamaz ya da çok düşüktür. Ancak karaciğer dokusunda cccDNA varlığı devam edebilir. HBsAg kaybı gerçekleşmiş olsa bile, eğer öncesinde siroz gelişmişse, bu hastalar hepatoselüler karsinom (HCC) riski açısından izlenmeye devam edilmelidir. Ayrıca, immünsüpresif tedavi alanlarda HBV reaktivasyonu riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik HBV enfeksiyonu fazları her zaman sıralı (ardışık) olarak ilerlemez.

Tedavi edilmeyen kronik hepatit B hastalarında, beş yıl içinde siroz gelişme riski %8 ila %20 arasında değişmektedir. Siroz geliştiren hastalarda ise aynı süre içinde hepatik dekompanseasyon riski yaklaşık %20'dir. Bu grupta, yıllık hepatoselüler karsinom (HCC) görülme sıklığı %2–5 arasında bildirilmektedir (150).

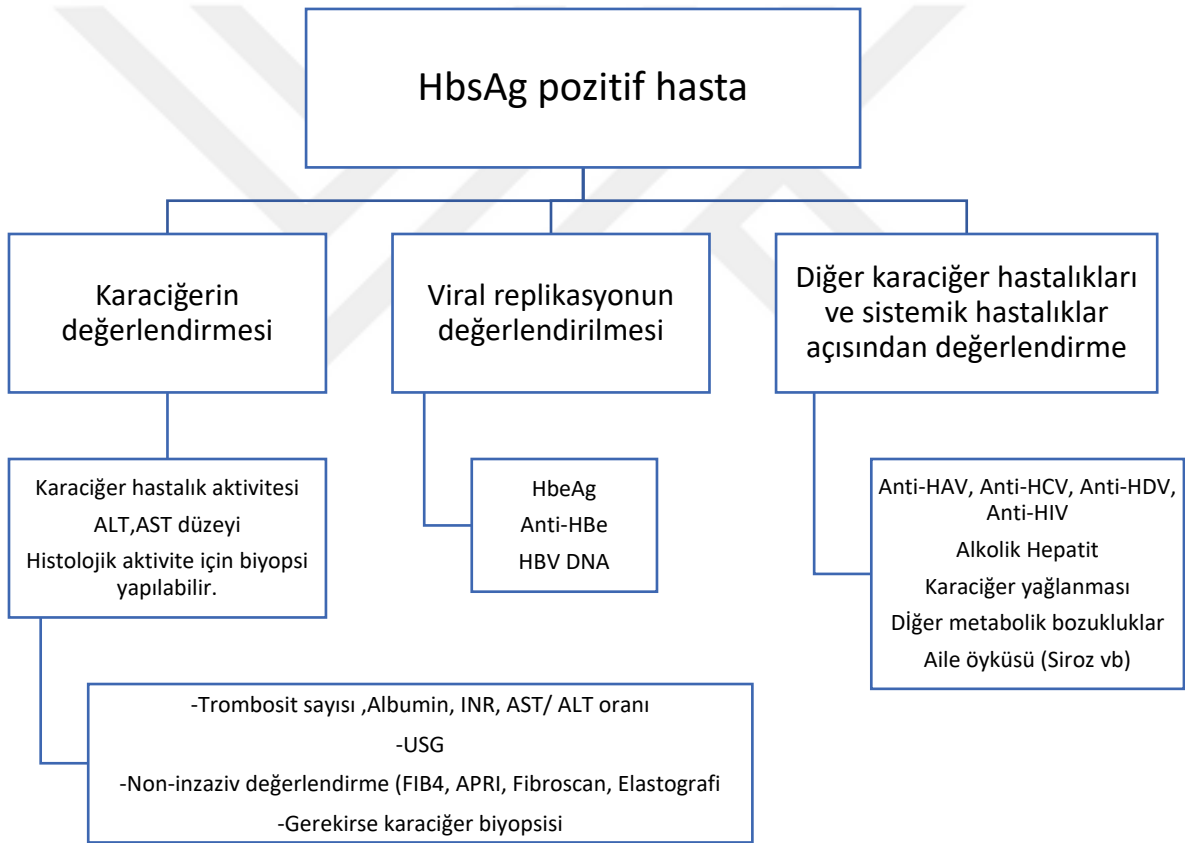
HCC, antiviral tedaviyle viral baskılanma sağlansa dahi gelişebilen ciddi bir komplikasyondur. HCC riskini artıran faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz varlığı, alkol kullanımı, diğer hepatit virüsleri veya HIV ile koenfeksiyon, metabolik sendrom, sigara kullanımı ve ailede öyküsü gibi konakla ilişkili etkenlerin yanı sıra yüksek HBV DNA ve HBsAg düzeyleri, genotip C varlığı ve bazı spesifik viral mutasyonlar yer almaktadır (145,151).

Kronik hepatit B hastalarında HCC gelişimini öngörmede çeşitli skorlamalar geliştirilmiş olup; PAGE-B skoru, entekavir veya tenofovir tedavisi alan bireylerde ilk beş

yıl içinde HCC gelişimini öngörmeye başarılı bulunmuştur. Bu skor; yaş, cinsiyet ve trombosit sayısı gibi klinik parametreleri temel alır ve günlük pratikte rahatlıkla kullanılabilir (145).

2.2.7. Tanı ve Klinik Yaklaşım

HbsAg pozitif saptanan hasta üç yönden değerlendirilmelidir; karaciğerin durumu, virüsün durumu ve diğer karaciğer hastalıkları, klinik yaklaşım algoritması Şekil 10.'da özetlenmiştir.



Türkiye Hepatit B tanı ve tedavi kılavuzu, 2023'den uyarlanmıştır.

Şekil 10. HbsAg pozitif saptanan hastada klinik yaklaşım (141)

İlk değerlendirme mutlaka detaylı anamnez, fizik muayene ve karaciğer hastalığının aktivitesinin ve evresinin belirlenmesi ve HBV ilişkili serolojik markerların değerlendirilmesidir. Ayrıca hastaların cinsel partnerleri ve birince derece akrabaları da HBV açısından taranmalı, belirteçler negatif ise bu bireyler aşılanmalıdır (145).

Karaciğerde nekroinflamatuvar aktivite, çoğu zaman karaciğer enzimlerinin (AST, ALT) yükselmesiyle kendini gösterir, dolayısı ile hastalık aktivitesini takip etmek için düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. ALP, GGT, bilirubin, albümin, protombin zamanı, kan sayımı tetkikleri ile kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır.

Tüm hastalara abdomen ultrasonografisi önerilir.

HbeAg, anti-Hbe, HBV DNA bakılması faz tayininde rol oynar. Ayrıca koenfeksiyon araştırılması için diğer viral markerlar da taranmalı, eğer anti-HAV negatif saptanmış ise hastalar hepatit A'ya karşı aşılama açısından bilgilendirilmelidir.

HBV genotipi bakılması rutin olarak önerilmez, ancak IFN- α ile tedavi planlanan hastalarda tedavi yanıtı tahmini açısından değerli olabilir.

Fibrozisin erken döneminde AST/ALT oranında artış ve trombosit sayısında düşüş gibi hematolojik değişiklikler gözlenebilir, FIB4 ve APRI gibi non-invaziv skorlar fibrozisi ön görmede kullanılabilir. Yine fibroscan, elastografi gibi non-invaziv testler yapılabilir. Mevcut değerlendirmeler ile siroz kuşkusu sürüyor ise karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Metabolik sendrom ve MAFLD eş zamanlı gelişimini önlemek için kilo optimizasyonu, diyabet ve dislipidemi kontrolü de dahil olmak üzere metabolik komplikasyonların tedavisi önerilir (140).

Kronik HBV enfeksiyonu dinamik bir süreç olması nedeni ile tedavi alan bireyler de almayan bireyler de takip edilmelidir.

AASLD'nin takip ve HCC tarama önerileri Tablo 12. ve Tablo 13.'de özetlenmiştir (140).

Tablo 12. AASLD Kronik hepatit B tanılı hasta takibi önerileri (140)

HASTA GRUBU	ÖNERİLER
HBeAg pozitif, ALT düzeyleri sürekli normal olan bireyler	ALT: 3–6 ay ayda bir kontrol (ALT artarsa HBV DNA ile birlikte yakın izlem) HbeAg: 6–12 ayda bir kontrol
HBeAg pozitif, HBV DNA >20.000 IU/mL olup ALT düzeyleri normalin 2 katından düşük olan hastalarda (kadınlar için <50 U/L, erkekler için <70 U/L)	Karaciğer biyopsisi; Orta-ileri derecede inflamasyon (A2–A3) veya belirgin fibrozis (≥F2) saptanırsa tedavi önerilir. Alternatif olarak elastografi (tercih edilen yöntem) ve non-invaziv fibrozis belirteçleri (örneğin FIB-4, FibroTest®) kullanılabilir. Bu testlerle ≥F2 düzeyinde fibrozis saptanırsa tedavi endikasyonu vardır.
HBeAg negatif olup HBV DNA >2.000 IU/mL ve ALT düzeyi normalin 2 katından düşük olan hastalarda	Karaciğer biyopsisi; Orta-ileri derecede inflamasyon (A2–A3) veya belirgin fibrozis (≥F2) saptanırsa tedavi önerilir. Alternatif olarak elastografi (tercih edilen yöntem) ve non-invaziv fibrozis belirteçleri (örneğin FIB-4, FibroTest®) kullanılabilir. Bu testlerle ≥F2 düzeyinde fibrozis saptanırsa tedavi endikasyonu vardır.
HBeAg negatif, ALT normal (kadınlar için ≤25 U/L, erkekler için ≤35 U/L) ve HBV DNA <2.000 IU/mL olan bireyler	İlk yıl; her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA İlk yıl sonrası izlem sıklığı 6–12 ayda bir düşürülebilir. Maliyet nedeniyle test sınırlı ise sadece ALT takibi, ALT yükselirse, HBV DNA da birlikte izlenmelidir (3–6 ay)
HBV DNA <2.000 IU/mL olup ALT yüksek bulunan bireylerde	Karaciğer hasarının diğer olası nedenleri araştırılmalıdır. (HCV, HDV, İlaç, , alkol, MAFLD ve otoimmün karaciğer hastalıkları vb)

İnaktif taşıyıcı durumunda olan hastalar, her yıl HbsAg kaybı açısından değerlendirilmelidir.

HBsAg seroklerensi (kalıcı kaybı) gelişmiş bireylerde, artık rutin ALT ve HBV DNA takibine gerek yoktur. Ancak sirozu olanlar, birinci derece akrabasında HCC öyküsü olanlar veya enfeksiyonu çok uzun süredir taşıyanlar (erkeklerde >40 yıl, kadınlarda >50 yıl) için HCC taraması devam etmelidir.

Tablo 13. AASLD Kronik hepatit B tanılı hastada HCC taraması önerileri (140)

HASTA GRUBU	ÖNERİLER
HBsAg pozitif ve sirozlu tüm erişkin hastalar	6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi (USG) ± AFP
Yüksek riskli erişkin hastalar: Asya kökenli erkekler >40 yaş, Asya kökenli kadınlar >50 yaş, Afrika kökenli bireyler >40 yaş, HDV koinfeksiyonu olanlar, birinci derece akrabasında HCC öyküsü olanlar	6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi (USG) ± AFP
İleri evre fibrozis (F3) veya sirozu olan HBsAg pozitif, çocuk ve adolesanlar, veya ailesinde HCC öyküsü olanlar	6 ayda bir karaciğer ultrasonografisi (USG) ± AFP
USG erişimi olmayan bölgelerdeki HBsAg pozitif ve yüksek riskli bireyler	6 ayda bir yalnızca AFP testi

2.2.8. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi; tanı koyma, hastalığın evresini belirleme, tedaviye başlama kararını destekleme ve tedavi yanıtını değerlendirme gibi pek çok klinik durumda önemli bir araçtır.

Kronik hepatitlerde biyopsi farklı histolojik skorlama sistemleri ile değerlendirilir. En sık HAI (Histolojik Aktivite İndeksi), Scheuer, Modifiye HAI (MHAI), ISHAK ve METAVIR skorlama sistemleri kullanılır. Türkiye’de sıklıkla kullanılan MHAI, hem nekroinflamatuvar aktiviteyi hem de fibrozis derecesini değerlendirir. Bu sistemde; periportal nekroz, konfluent nekroz, fokal hepatosit hasarı ve portal inflamasyon skorlanırken; fibrozis/siroz skoru 0–6 arasında puanlanır (152).

Karaciğer biyopsisi, yalnızca sınırlı bir bölgeden örnek alınması, patolojik yorumların subjektif olması, invaziv ve komplikasyon riski olması nedeni ile non-invaziv yöntemlere olan ilgi son yıllarda giderek artmıştır.

2.2.9. Tedavi

HBV enfeksiyonunda immün kontrolün sağlanabilmesi için, belirli ölçüde endojen bağışıklık yanıtının varlığı gereklidir. Bu nedenle, HBV DNA düzeyinin düşük olduğu (<2000 IU/mL) ve ALT düzeylerinin normal seyrettiği yüksek replikasyon dönemlerinde,

eğer karaciğer hasarı minimal düzeyde ise antiviral tedavi başlanması önerilmez. Ülkemizde kullanılan Türk Hepatit B Tanı ve Tedavi kılavuzunun tedavi başlama kriterleri şunlardır (141):

1) HBV DNA ≥ 20.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 testte ALT $> 2 \times \text{NÜS}$ (normalin üst sınırı) olanlar

2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/mL ve en az 3 ay ara ile tekrarlanan tetkiklerde ALT $> \text{NÜS}$ ve aşağıda tanımlanan non-invaziv testlerin en az birinin varlığında

- FIB-4 skoru $> 1,45$
- Karaciğer elastografisinde; Transient elastografi (FibroScan) > 8 kPa ya da Shear wave elastografi $> 3,4$ m/saniye
- MR elastografi $> 3,2$ kPa 13

Yukarıdaki özellikleri taşımayan, ama orta-ileri karaciğer bozukluğundan kuşku edilen hastalarda karaciğer biyopsisi yapılarak karar verilir. Karaciğer biyopsisinde Ishak skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi ≥ 6 , fibroz evresi ≥ 2 bulunduğunda tedavi başlanabilir.

3) HBV DNA pozitif siroz hastaları

4) HBV DNA > 20.000 IU/ml olan yaşı ≥ 35 olan hastalar ALT ve karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak

5) Vaskülit, cilt belirtileri, mikst kriyoglobulinemi, poliarteritis nodosa, artraljiler, periferik nöropati ve glomerulonefrit gibi ekstrahepatik belirtileri olan hastalar; HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak

6) Ciddi seyirli akut B hepatiti olanlarda (INR $> 1,5$ veya > 4 hafta sarılık)

7) HBV ilişkili akut karaciğer yetmezliği olanlar

8) Ailesinde HBV ilişkili karaciğer sirozu veya HCC öyküsü olanlarda HBV DNA saptanabilir olduğunda karaciğer hastalığından bağımsız olarak tedavi edilebilir.

2.2.10. Tedavi Seçenekleri

Tedavi yaklaşımları temel olarak iki ana kategori altında incelenebilir. Nükleosit/Nükleotid analogları ve pegile interferon tedavisi

Pegile İnterferon (Peg-IFN); HBV'ye karşı ilk geliştirilen tedavilerden biridir. Subkutan olarak uygulanır fakat hematopoetik, nörolojik ve immünolojik gibi ciddi yan etkiler nedeniyle yerini oral antiviral ilaçlara bırakmıştır. Dekompanse sirozu olanlarda kontrendikedir(141,145).

Nükleosit/Nükleotid analoglarından entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya tenofovir alafenamid (TAF) sık kullanılan ajanlardır. Bu ilaçlar, HBV ile enfekte olan tüm hastalarda güvenle kullanılabilir.

3.AMAÇ, GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.10.2024 tarihli ve 23-08 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.1. Amaç

Bu çalışma da ultrasonografik olarak karaciğer yağlanması saptanan hastaları, hepatit B ile karşılaşma durumlarına göre gruplandırmak ve karaciğer fibrozisi açısından gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır. Hepatit B maruziyetinin, yağlı karaciğer hastalarında fibrozis üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

3.2.Çalışma Yöntemi

Bu çalışmada, 1 Ocak 2020 ile 30 Ağustos 2024 tarihleri arasında ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanmış ve hepatit B serolojik belirteçleri olan hastalar retrospektif olarak taranmış ve 286 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla *G*Power* (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Etki büyüklüğü katsayılarına göre; ölçek puanları arasındaki korelasyonun orta düzeyde ($\rho=0.200$) olacağı öngörüldüğünde, $\alpha=0.05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için toplam hasta sayısının en az 276 olması gerektiği saptanmıştır ve bu nedenle çalışmamıza 286 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların tıbbi gereklilik doğrultusunda bilgisayar ortamına kaydedilmiş anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonuçları çalışmanın veri kaynağı olarak kullanılmıştır.

3.2.1. Vakaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üstü hastalar
- Ultrasonografik olarak yağlı karaciğer saptanmış olması
- Hepatit B belirteçlerinin (HbsAg, Anti-Hbc Total, Anti-Hbs) bakılmış olması
- Fibrozis skorlama sistemlerinde kullanılacak olan Glukoz, ALT, AST, GGT, Albumin, trombosit sayımı gibi tetkiklerinin çalışılmış olması

3.2.2. Vakaların Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Dosya verilerinin eksik olması
- 18 yaşının altında olanlar
- Bilinen kronik karaciğer hastalığı ve siroz öyküsü
- Alkolik karaciğer hastalığı olanlar
- Diğer viral hepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, hemokromatoz öyküsü olanlar
- Karaciğer nakil operasyonu öyküsü
- Trombosit düzeyini etkileyecek hematolojik hastalığı olması

Çalışmaya dahil edilen, ultrasonografi ile karaciğer yağlanması saptanan hastalar, hepatit B serolojik belirteçlerine göre dört alt gruba ayrılmıştır:

1. İzole Anti-Hbc pozitif olanlar (HBsAg negatif, Anti-HBs negatif, Anti HBc Total pozitif)
2. Hepatit B geçirmiş immün hastalar (HBsAg negatif, Anti-HBs ve Anti HBc Total pozitif)
3. Hepatit B taşıyıcısı hastalar (HBsAg pozitif, Anti-HBs ve Anti HBc Total negatif)
4. Hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar (HBsAg, Anti-HBs ve Anti HBc Total negatif)

Her bir grup, karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi amacıyla dört farklı non-invaziv skorlama sistemleri kullanılarak analiz edilmiştir.

3.3. Çalışmanın işleyişi

Bu çalışmada, hastalara herhangi bir sözlü bilgilendirme veya girişimsel işlem uygulanmamış, yalnızca hastane otomasyon sisteminde kayıtlı veriler retrospektif olarak taranmış ve analiz edilmiştir.

Tüm hastaların başvuru sırasında kayıtlı olan; yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık glukozu, ALT, AST, GGT, albumin, trombosit sayısı, HbA1c, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, HBsAg, Anti-HBc Total ve Anti-HBs düzeyleri toplanarak *Microsoft Excel* veri tabanına aktarılmıştır.

Hepatit B taşıyıcısı olarak tanımlanan gruptaki hastalar için ayrıca; HBV DNA düzeyi, HBeAg, Anti-HBe, delta antikor (Anti-HDV) ve antiviral tedavi alıp almadığı, alıyorsa kullandığı ilaç kaydedilmiştir.

Tüm bireylerde diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diğer eşlik eden kronik hastalıkların varlığı ile bu hastalıklar için ilaç kullanım durumu da not edilmiştir. Tip 2 diyabet tanısı olan hastalarda ayrıca metformin, pioglitazon veya SGLT-2 inhibitörü kullanım durumu da belirtilmiştir.

Vücut kitle indeksi (VKİ), klasik formül olan $VKI = Ağırlık (kg) / Boy^2 (m^2)$ ile hesaplanmıştır. Ayrıca, tüm hastalar için FIB-4 skoru, NAFLD Fibrozis Skoru, APRI skoru ve GPR skoru ilgili laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanmış ve veri setine eklenmiştir. (Skorların formülü Bölüm 2.9.1.'de belirtilmiştir.) Bu skorlama sistemlerinde, hastanemizin laboratuvar referans üst sınır değerleri esas alınmıştır (AST için 35 U/L, GGT için 49 U/L).

Çalışmaya dahil edilen 286 hastanın grupları aşağıdaki gibidir.

Tablo 14. Çalışmaya dahil edilen hasta grupları

	Hasta grubu	Hasta sayısı
Grup 1	İzole Anti-HBc pozitif hastalar (HBsAg negatif, Anti-HBs negatif, Anti HBc Total pozitif)	70
Grup 2	Hepatit B geçirmiş immün hastalar (HBsAg negatif, Anti-HBs ve Anti HBc Total pozitif)	74
Grup 3	Hepatit B taşıyıcısı hastalar (HBsAg pozitif, Anti-HBs ve Anti HBc Total negatif)	70
Grup 4	Hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar (HBsAg, Anti-HBs ve Anti HBc Total negatif)	72

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS Versiyon 27 programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

- Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma ile;
- Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler, medyan, birinci çeyrek (Q1) ve üçüncü çeyrek (Q3) değerleri ile özetlenmiştir.
- Kategorik değişkenler, frekans ve yüzde (%) değerleriyle sunulmuştur.

Gruplar arasındaki medyan farkları Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli Dunn testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Skorlar, kan parametreleri ve yaş değişkeni arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir.

Multivaryant regresyon analizi kullanılarak yaş, BMI ve DM varlığının skor üzerindeki etkisi değerlendirilmiş; bu değişkenler sabit tutulduğunda ise grupların bağımlı değişken üzerindeki etkisi ayrı olarak incelenmiştir.

Skor üzerinde karıştırıcı etkisi olduğu düşünülen yaş değişkeni göz önünde bulundurularak, yaşın etkisini ortadan kaldırmak amacıyla Gamma dağılımlı, log-link fonksiyonlu Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GLM) kullanılmıştır. Bu modeller yardımıyla yaş ve grup etkileri incelenmiştir. Analiz sonucunda regresyon katsayıları (β), standart hataları, oransal katkıları için $\exp(\beta)$ değerleri ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. $\exp(\beta) > 1$ ise ilgili skorun oransal olarak arttığı, $\exp(\beta) < 1$ ise skorun oransal olarak azaldığı şeklinde yorumlanmıştır.

GLM yardımıyla yaşa göre düzeltilmiş skorların marjinal ortalamaları, standart hataları ve güven aralıkları hesaplanmış, gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Bonferroni testi kullanılmıştır.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Sosyodemografik özellikler

Katılımcıların yaş medyanı 57 yıl olup (min:20 – maks:78), cinsiyet dağılımı %51,4 kadın (n=147) ve %48,6 erkek (n=139) olacak şekilde görece dengelidir. Katılımcıların VKİ medyanı ise 29,28 kg/m² (min:20,00 – maks:75,31) olarak bulunmuştur. (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların sosyodemografik özelliklerin dağılımı

Yaş (yıl) Medyan (Min-Max)	57 (20-78)
Boy (cm) (ort±ss)	165±8
Kilo (kg) Medyan (Min-Max)	80,00 (55,00-174,00)
VKI (kg/m²) Medyan (Min-Max)	29,28 (20,20-75,31)
Cinsiyet (n, (%))	
Kadın	147 (51,4)
Erkek	139 (48,6)

İzole Anti-HBc pozitif hastalarda erkeklerin oranı kadınların oranından daha yüksektir, hiç karşılaşmayanlarda ise kadınların oranı erkeklerin oranından anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,03). (Tablo 16)

Tablo 16. Cinsiyete göre çalışma gruplarının dağılımı

GRUP	KADIN n (%)	ERKEK n (%)	TOTAL	p DEĞERİ
İzole Anti-HBc pozitif hastalar	26 (17,7)	44 (31,7)	70 (24,5)	0,003
Hepatit B geçirmiş immün hastalar	37 (25,2)	37 (26,6)	74 (25,9)	
Hepatit B taşıyıcısı hastalar	35 (23,8)	35 (25,2)	70 (24,5)	
Hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar	49 (33,3)	23 (16,5)	72 (25,2)	
Total	147 (100)	139 (100)	286 (100)	

İzole Anti-HBc pozitif hastalar ve Hepatit B geçirmiş immün hastaların yaş medyanı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). (Tablo 17)

Tablo 17. Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı

GRUP	YAŞ	
	Median (Min-Max)	p
İzole Anti-HBc pozitif hastalar (n=70)	65,00 (20-77) ^{*,†}	<0,001
Hepatit B geçirmiş immün hastalar (n=74)	60,00 (39-78) ^{†*}	
Hepatit B taşıyıcısı hastalar (n=70)	52,50 (32-72)	
Hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar (n=72)	54,00 (20-76)	

* Hepatit B taşıyıcısı ile farklı olan

†: Hiç karşılaşmayanlar ile farklı olan

HBV ile hiç karşılaşmamış bireylerin VKİ medyanı ($30,98 \text{ kg/m}^2$) HBV geçirmiş immün bireylerin VKİ medyanına ($28,69 \text{ kg/m}^2$), kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,04$). (Tablo 18)

Tablo 18. Hasta gruplarına göre vücut kitle indeksi karşılaştırılması

GRUP	VKİ	
	Median (Min-Max)	p
İzole Anti-HBc pozitif hastalar (n=70)	29,10 (26,88-33,11)	0,004
Hepatit B geçirmiş immün hastalar (n=74)	28,69 (26,35-30,45)	
Hepatit B taşıyıcısı hastalar (n=70)	28,73 (26,27-32,30)	
Hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar (n=72)	30,98 (28,03-34,04)	

4.2. Biyokimyasal parametreler ve eşlik eden komorbid hastalıklar

AST ve ALT medyanları, Hepatit B taşıyıcılarında HBV geçirmiş immün bireylere göre (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$) anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

GGT medyanı İzole Anti-HBc pozitif hastalarda geçirmiş immün hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,025$). (Tablo 19)

Tablo 19. Hasta gruplarına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması

	İzole Anti-HBc Pozitif hastalar	HBV geçirmiş immün hastalar	Hepatit B taşıyıcıları	HBV ile hiç karşılaşmayan hastalar	p
Trigliserit Medyan (Q ₁ -Q ₃)	140 (106-202) (n=63)	133 (94-182) (n=71)	118 (86,25-207,25) (n=48)	151(101-221) (n=67)	0,345
HDL Medyan (Q ₁ -Q ₃)	49(40-57) (n=63)	48(39-65) (n=69)	48(37-59) (n=47)	49(43-58,75) (n=66)	0,730
LDL (ort±ss)	127,14±43,24 (n=63)	113,27±41,68 (n=67)	116,17±33,70 (n=48)	120,33±36,80 (n=66)	0,222
Total Kolesterol Medyan (Q ₁ -Q ₃)	201(169-243) (n=62)	196(164,5-231,5) (n=69)	193(164-229,25) (n=46)	201,5(167,5-233,5) (n=66)	0,732
GGT Medyan (Q ₁ -Q ₃)	26(19-34) (n=70)	22(16-28) (n=74)	24(20-32,5) (n=70)	24,5(19,25) (n=72)	0,025
AST Medyan (Q ₁ -Q ₃)	20(16,75-26,25) (n=70)	18(15,75-22,25) (n=74)	22(18-26) (n=70)	20(16-26) (n=72)	0,002
ALT Medyan (Q ₁ -Q ₃)	23,5(14-34,5) (n=70)	19(15-26) (n=74)	25(19-37) (n=70)	24(18-33) (n=72)	<0,001
Trombosit Medyan (Q ₁ -Q ₃)	253(205,75-311,75) (n=70)	258,5 (216,75-311,25) (n=74)	240,5(202,25-277,25) (n=70)	264(214,5-330,75) (n=72)	0,058
Albumin Medyan (Q ₁ -Q ₃)	4,4(4,2-4,5) (n=70)	4,35(4,2-4,5) (n=74)	4,5(4,3-4,6) (n=70)	4,5(4,3-4,7) (n=72)	<0,001
HbA1c Medyan (Q ₁ -Q ₃)	6,15 (5,6-7,1)	5,9 (5,4-6,87)	5,7 (5,37-6,15)	5,9 (5,6-6,7)	0,141

Diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, izole Anti-HBc pozitif grupta hepatit B taşıyıcılarına göre anlamlı düzeyde daha sık gözlenmiştir (tümü için $p<0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20. Çalışma grupları ile klinik özellikler arasındaki ilişkiler

	GRUPLAR						P
		İzole Anti-Hbc pozitif hastalar	HBV geçirmiş immün hastalar	Hepatit B taşıyıcısı	Hiç karşılaşmayan hastalar	Toplam	
DM n (%)	Yo k	40 _a (57,1)	50 _{a, b} (67,6)	55 _b (78,6)	52 _{a, b} (72,2)	197 (68,9)	0,046
	Var	30 _a (42,9)	24 _{a, b} (32,4)	15 _b (21,4)	20 _{a, b} (27,8)	89 (31,1)	
HT n (%)	Yo k	34 _a (48,6)	46 _{a, b} (62,2)	51 _b (72,9)	48 _{a, b} (66,7)	179 (62,6)	0,023
	Var	36 _a (51,4)	28 _{a, b} (37,8)	19 _b (27,1)	24 _{a, b} (33,3)	107 (37,4)	
KAH n (%)	Yo k	56 _a (80,0)	62 _{a, b} (83,8)	67 _b (95,7)	65 _{a, b} (90,3)	250 (87,4)	0,026
	Var	14 _a (20)	12 _{a, b} (16,2)	3 _b (4,3)	7 _{a, b} (9,7)	36 (12,6)	
HİPERLİPİDE Mİ n (%)	Yo k	62 _{a, b} (88,6)	63 _b (85,1)	69 _a (98,6)	65 _{a, b} (90,3)	259 (90,6)	0,043
	Var	8 _{a, b} (11,4)	11 _b (14,9)	1 _a (1,4)	7 _{a, b} (9,7)	27 (9,4)	

4.3. Gruplara Göre Fibrozis Skorları

- FIB-4 skoru, sayısal olarak izole anti-HBc pozitif bireylerde ve Hepatit B taşıyıcılarında diğer iki gruba göre yüksek bulunmuştur. Sadece İzole Anti-HBc pozitif grupta bu yükseklik hiç karşılaşmamış hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,014$)
- NFS skoru; izole anti-HBc pozitif bireylerde diğer üç gruba göre en yüksek bulunmuş ve HBV geçirmiş immün bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermiştir. ($p=0,012$)
- APRI ve GPR skorları, hepatit B taşıyıcılarında ve izole anti-HBc pozitif bireylerde yüksek bulunmuş; HBV geçirmiş immün bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı fark göstermiştir. (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,003$) (Tablo 21)

Tablo 21. Fibrozis skorlarının çalışma gruplarında karşılaştırılması

	FIB 4 Medyan (Q ₁ -Q ₃)	NAFLD Fibrozis Skor Medyan (Q ₁ - Q ₃)	APRI Medyan (Q ₁ -Q ₃)	GPR Medyan (Q ₁ -Q ₃)
İzole Anti-HBc pozitif hastalar (n=70)	1,0097 (0,83-1,5)	-1,3750 (-2,29-0,24)	0,2483 (0,17-0,31)	0,2073 (0,13-0,31)
HBV geçirmiş immün hastalar (n=74)	0,9397 (0,66-1,21)	-2,1800 (-2,78- -0,81)	0,2032 (0,16-0,25)	0,1644 (0,12-0,21)
Hepatit B taşıyıcısı hastalar (n=70)	0,9740 (0,70-1,33)	-1,9050 (-2,5- -1,08)	0,2640 (0,20-0,35)	0,2169 (0,16-0,28)
HBV ile hiç karşılaşmayanlar hastalar (n=72)	0,8391 (0,62-1,22)	-1,8600 (-2,82- -0,89)	0,2469 (0,16-0,30)	0,1928 (0,13-0,28)
P değeri	0,014	0,012	<0,001	0,003

FIB-4 skorunun hesaplamasında yaşın doğrudan bir parametre olarak yer alması ve çalışma grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunması nedeniyle, yaş değişkeninin bu analizlerde potansiyel bir istatistiksel karıştırıcı (*confounder*) değişken olarak etkili olabileceği öngörülmüştür. Bu nedenle multivaryant regresyon analizi kullanılarak yaş, VKI ve DM varlığının skor üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

4.4. Multivaryant regresyon analizi - FIB 4

FIB-4 skorunu etkileyen faktörlerin değerlendirildiği modelde, yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ($p<0,001$) her bir yıllık artışın FIB-4 skorunu ortalama %2,4 oranında artırdığı saptanmıştır. (Tablo 22)

Tablo 22. FIB-4 skorunu etkileyen faktörler

FIB-4	β	SE	exp (β) (95% GA)	Oransal artış (%)	p
Yaş	0,024	0,003	1,024 (0,019- 0,029)	2,4	<0,001
VKI	-0,007	0,005	0,993 (-0,016- 0,003)	-0,7	0,166
DM	-0,042	0,059	0,958 (-0,159- 0,075)	-4,1	0,478

β : Regresyon katsayısı SE: Standart Hata. GA: Güven Aralığı (Alt sınır-Üst Sınır)

FIB4 skoru üzerinden yaşın etkisi sabit tutularak Genelleştirilmiş Lineer Modeller (GLM) ile yapılan analiz sonucunda gruplar arasında yeniden karşılaştırma yapılmıştır. (Tablo 23)

Yaşın etkisi sabit tutulduğunda (yaş medyanı:57); hepatit B taşıyıcılarının FIB-4 skorları sayısal olarak en yksek bulunmuş, HBV geğirmiş immn bireyler ve HBV ile hiç karşılaşmamış grupla istatistiksel olarak anlamlı fark gstermiştir. ($p < 0,05$; gven aralıkları ęakiřmamaktadır.)

Tablo 23. Yaşın etkisi sabit tutularak yapılan FIB4 analizi

Grup	Yaşa gşe dzteltilmiş ortalama FIB-4 (SE)	Ortalama için 95% GA
İzole Anti-HBc Total Pozitif hastalar (n =70)	1.06 (0,04)	0.97-1.16
HBV Geğirmiş immn hastalar (n=74) *	0.94 (0,04)	0.87-1,02
Hepatit B taşıyıcısı hastalar (n=70)	1.16 (0,05)	1.06-1,26
HBV ile hiç karşılaşmayan hastalar (n =72) *	0.97 (0,04)	0.89-1.06

4.5. Skorlar arası korelasyonlar

Tm ęalıřma gruplarında, FIB-4 ile NAFLD Fibrozis Skoru ve APRI arasında %62–74 arasında değişen oranlarda gçlü ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (tm $p < 0,001$). FIB4 ile GPR arasında ise %54-24 arasında değişen oranlarda orta – dūřük korelasyon saptanmıştır (tmü ięin $p < 0,05$) (Tablo 24)

Tablo 24. ęalıřma gruplarında skorlar arası korelasyonlar

Spearman's rho	GRUP		NAFLD Fibrozis Skor	APRI	GPR
			Correlation Coefficient p		
	İzole Anti-HBc Total Pozitif hastalar (n =70)	FIB4	0,627 $p < 0,001$	0,628 $p < 0,001$	0,482 $p < 0,001$
	HBV Geğirmiş immn hastalar (n=74)		0,718 $p < 0,001$	0,687 $p < 0,001$	0,243 $P = 0,037$
	Hepatit B taşıyıcısı hastalar (n=70)		0,707 $p < 0,001$	0,717 $p < 0,001$	0,362 $P = 0,02$
	HBV ile hiç karşılaşmayan hastalar (n =72)		0,667 $p < 0,001$	0,748 $p < 0,001$	0,546 $p < 0,001$

4.TARTIŞMA

Literatürde hem kronik hepatit B enfeksiyonu hem de karaciğer yağlanması karaciğer fibrozisi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak bu iki durumun birlikte görülmesinin fibrozis üzerindeki etkisi net değildir, bulgular çelişkilidir ve yağlı karaciğerli hastalarda HBV'nin farklı subgruplarının fibrozis üzerine etkisi bilinmemektedir (5,153,154). Bu çalışma, farklı HBV serolojik profiline sahip yağlı karaciğer hastalarında non-invaziv fibrozis skor düzeylerini karşılaştırarak literatürdeki bu boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Özellikle izole anti-HBc pozitif bireylerin ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi ve farklı skorlama sistemlerinin bu grup hastalarda irdelenmesi mevcut çalışmalardan farklılaşan özgün bir yaklaşımdır.

Çalışmamızda; FIB4 VE NFS skoru İzole Anti-HBc pozitif grupta en yüksek, APRI ve GPR skorları ise Hepatit B taşıyıcısı grupta en yüksek saptanmıştır. Gruplar arası anlamlı yaş farkı olması nedeni ile klinik pratikte en çok kullanılan FIB4 skoru için yaşın etkisi sabitlenerek karşılaştırma yapıldığında, en yüksek FIB4 skorunun APRI ve GPR skoru gibi Hepatit B taşıyıcısı grupta olduğu görülmüştür. En düşük FIB4 skoru HBV karşılaşmamış hastalarda saptanmıştır. Yaş etkeni sabitlendiğinde FIB4 skoru diğer üç skora benzer şekilde HBV geçirmiş bireylerde düşük saptanmıştır. APRI ve NFS skoru tüm gruplarda FIB4 ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir.

Çalışmamızda, izole anti-HBc pozitifliğinin erkek hastalarda kadınlara kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgumuz, Güney Kore'de 17.667 kişi ile gerçekleştirilen geniş ölçekli bir prevalans çalışmasıyla da uyumludur; söz konusu çalışmada da izole anti-HBc pozitifliğinin erkek bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (155).

Çalışmamızda izole anti-HBc pozitif ve HBV geçirmiş immün bireylerde yaş anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim bulgularımıza benzer şekilde Chan ve ark.'nın yağlı karaciğer hastalarında yaptığı bir çalışmada da anti-HBc pozitif bireylerin negatiflere göre yaşlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (156). Literatürde de izole Anti-HBc pozitifliğinin yaşla birlikte görülme sıklığı arttığı bildirilmiştir (157). Bu durum iki şekilde açıklanabilir. Birincisi bu bireyler daha genç yaşlarda ve henüz aşılamanın yaygın olmadığı dönemlerde HBV ile karşılaşmış olabilirler. Diğeri ise artan

yaş ile immün yanıtın azalmasının bir sonucu olarak HBsAg veya anti-HBs pozitifliğinin zaman içerisinde kaybı ve seroklirens oranlarındaki artış ile ilişkili olabilir (157,158).

Çalışmamızda fibrozis skorları tüm hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde; APRI ve GPR skorları hepatit B taşıyıcılarında, NFS ise izole anti-HBc pozitif bireylerde istatistiksel olarak yüksek düzeyde saptanmıştır. FIB-4 skoru ise hem izole anti-HBc pozitif bireylerde hem de taşıyıcılarda yüksek bulunmuş; ancak istatistiksel anlamlılık yalnızca izole anti-HBc grubunda elde edilmiştir. Bu bulgular, yağlı karaciğeri olan hastalarda HBV taşıyıcılığının ve olası okkült HBV enfeksiyonunun (izole anti-HBc pozitif) fibrozis açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Mutant bir HBsAg ile kronik enfeksiyon durumunda, HBsAg serumda standart serolojik yöntemlerle tespit edilemeyebilir ve bu durum taşıyıcılığın gözden kaçmasına yol açabilir (157). İzole anti-HBc pozitif bireylerde yaş ortalamasının daha yüksek olması, zamanla HBsAg veya Anti HBs'yi kaybederek bu serolojik profile ulaşmış olabileceklerini düşündürmektedir. Bu olgularda HBsAg negatifleşmiş olsa da geçmişteki persistan viral etkilerin fibroze katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda bu hastaların bazılarında önceki HBV serolojik ve virolojik geçmişi ile ilgili veri bulunmadığından, bu hipotezi doğrulamak mümkün değildir. Literatürde izole anti-HBc pozitif bireylerde anti-HBc düzeyinin kantitatif olarak değerlendirilmesiyle geçirilmiş enfeksiyon, okkült enfeksiyon ya da sessiz taşıyıcılık hakkında çıkarım yapılabileceği bildirilmiştir (157). Ancak, hastanemizde anti-HBc düzeyleri kantitatif olarak ölçülmediğinden bu konuda çıkarım yapılamamıştır. . Öte yandan, diğer viral ajanlarla koenfeksiyon varlığı ya da immünsüpresyon durumlarında da HBsAg ve anti-HBs kaybı görülebileceği de bilinmektedir. Bu durumlar da izole anti-HBc pozitifliğin oluşumuna katkı sağlayabilir (157). Bulgularımız ışığında, yağlı karaciğer hastalarının değerlendirilmesinde yalnızca HBsAg ve anti-HBs değil, anti-HBc'nin de taranması, potansiyel geçmiş HBV maruziyetini ortaya koymak ve daha ileri fibrozis saptamak açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda, yaş ortalaması izole Anti-HBc pozitif grupta hiç karşılaşmamış hastalara ve taşıyıcılara göre daha yüksektir. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklar olması yaşın, FIB-4 skorunun yorumlanmasında potansiyel bir karıştırıcı bir değişken olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızın temel amacı, hepatit B'nin fibrozis skorlarına etkisini değerlendirmek olduğu için yaş değişkeni sabitlenerek ek analiz yapılmıştır. Bu analizde yaş değişkeninin etkisi tüm gruplarda sabitlendiğinde, FIB-4

skorunun APRI ve GPR gibi en yüksek hepatit B taşıyıcılarında, en düşük ise HBV geçirmiş immün bireylerde olduğu görülmüştür. İki analiz de dikkate alındığında hem izole anti-HBc pozitif hem de taşıyıcı bireylerde fibrozis skorları HBV geçirmiş immün hastalar ve HBV ile karşılaşmamış bireylere göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, HbsAg ve İzole Anti-HBc pozitifliğinin fibrozis gelişimi açısından klinik önem taşıyabileceğini ve hasta yaklaşımında dikkate alınmasını gerektiğini düşündürmektedir. Chan ve ark.'nın HbsAg negatif, biyopsi tanı 489 NAFLD hastası ile yürüttüğü çalışmada, anti-HBc pozitif hastalarda hem F2–4 fibrozis hem de siroz sıklığı HBV ile hiç karşılaşmamış bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. (F2-4 fibrozis için %45,2 vs %35,5, $p=0,037$; siroz için %19,0 vs %7,7, $p<0,001$). Aynı çalışmada 233 hastayı içeren alt grup analizinde izole anti-HBc pozitif bireyler ile HBV geçirmiş immün bireyler karşılaştırılmış; bizim çalışmamıza benzer şekilde, izole anti-HBc pozitif grupta fibrozis oranı daha yüksek bulunmuştur (156). Bu bulgular, anti-HBs varlığının karaciğer fibrozisinin ilerlemesine karşı koruyucu bir immün kontrol sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, anti-HBc pozitif bireylerde saptanan yüksek fibrozis oranının, esas olarak izole anti-HBc pozitif alt gruptan kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Anti-HBc pozitifliğinin yağlı karaciğer varlığında karaciğer fibrozisi üzerine etkisi başka çalışmalarda da incelenmiştir. Saitta ve ark.'nın HBsAg negatif NAFLD tanı 374 hasta ile yürüttüğü çalışmada, hastalar anti-HBc pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılmış; FIB-4 skoru ile değerlendirilen fibrozis düzeylerinin anti-HBc pozitif grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (OR=2,153; $p=0,046$) (159). Benzer şekilde, Zhang ve ark.'nın 3268 NAFLD hastasını kapsayan çalışmada da anti-HBc pozitif bireylerde FIB-4, NFS ve APRI skorlarının daha yüksek olduğu ve bunun ileri evre fibrozis ile ilişkili bulunduğu saptanmıştır (adjusted OR = 1,69; %95 GA, 1,05–2,72) (160). Öte yandan, ülkemizde Ergenç ve ark.'nın biyopsi yapılmış MAFLD hastaları ile yürüttüğü çalışmada anti-HBc pozitifliği daha sık ileri evre fibrozisle birlikte görülmekle birlikte, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (161). Ancak bu çalışmalarda, anti-HBc pozitif gruplar genellikle homojen kabul edilerek değerlendirilmiş; izole anti-HBc pozitif bireyler, HBV geçirmiş immün bireyler ve hatta HBsAg taşıyıcıları (Ergenç ve ark) aynı grup içinde yer almıştır. Bu durum, anti-HBc pozitifliğinin fibrozis açısından bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Bizim

çalışmamızda görüldüğü gibi serolojik subgruplar incelendiğinde; fibrozis izole Anti-HBc pozitif hastalar ve HBV taşıyıcılarında en yüksek, HBV geçirmiş immün hastalarda ise en düşüktür. Bu durum, HBV ile karşılaşmanın doğrudan fibrozis progresyonuna neden olmasından ziyade, özellikle izole anti-HBc pozitif bireylerde var olabilecek okkült HBV enfeksiyonu ya da persistan viral etkilerin karaciğer hasarına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde, kronik HBV enfeksiyonu ile hepatosteatoz birlikteliğinin karaciğer fibrozisi üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Retrospektif kohort bir çalışmada 6.786 hasta irdelenmiş ve yağlı karaciğer varlığı olan kronik hepatit B hastalarında siroz insidansının daha düşük bulunmuş. Yirmi çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ise steatoz ile fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (OR=0,87; %95 GA: 0,54–1,39) (162,163). Buna karşılık, fibrozisin FibroScan ile değerlendirildiği iki ayrı çalışmada steatoz varlığının artmış fibrozisle ilişkili olduğu, 1.089 KHB hastasını içeren retrospektif bir biyopsi çalışmasında ise eşlik eden NASH varlığının daha yüksek fibrozis derecesiyle ilişkili bulunduğu gösterilmiştir (164–166). Benzer şekilde, biyopsi ile doğrulanmış 270 kronik hepatit B hastasından oluşan bir diğer kohortta da steatozun fibrozis ve siroz gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (167). Bizim çalışmamızda da HBV ve yağlı karaciğer birlikteliği olan bireylerde non-invaziv fibrozis skorlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiş; bu durum, iki patolojinin birlikteliğinin fibrozis progresyonu açısından klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar, hasta popülasyonundaki farklılıklar ve kullanılan yöntemlerdeki heterojenite ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, FIB-4 skoru en düşük HBV ile hiç karşılaşmamış bireylerde bulunurken, diğer üç skor en düşük HBV geçirmiş immün bireylerde saptandı. Chan ve arkadaşlarının yaptığı subgrup analizinde de benzer şekilde, hepatit B enfeksiyonu geçirmiş immün bireylerdeki fibrozis düzeyi, izole anti-HBc pozitif bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak söz konusu çalışmada izole anti-HBc pozitif hasta sayısı çok az olduğu için bu gruba yönelik net bir yorum yapılamamış, daha geniş örneklemelerde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (156). Daha fazla hastayla yürütülen çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Hepatit B geçirmiş immün bireylerde fibrozis düzeyinin, izole anti-HBc pozitif ve HBsAg taşıyıcısı hastalara kıyasla daha düşük olmasının olası nedenlerinden biri, bu bireylerin çoğunun akut enfeksiyon geçirmiş

olmasıdır. Akut enfeksiyon süresi kısa olduğundan karaciğerde kalıcı hasar gelişme riski daha düşüktür. Öte yandan Anti-HBs pozitifliğinin, güçlü immün kontrolün bir göstergesi olarak fibrozis gelişimini baskılayıcı yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda; tüm hasta gruplarında non-invaziv fibrozis skorları arasında pozitif korelasyon saptanmış, en güçlü ilişki FIB-4 ile APRI ve NFS arasında görülmüştür. Son yıllarda kullanılmaya başlanan GGT tabanlı GPR skorunun FIB-4 ile korelasyonu ise çalışmamızda daha zayıf bulunmuş olup, bu skorun diğerlerinden farklı bir ölçüt olabileceğini göstermektedir. Luo ve ark.'nın 85 kronik hepatit B ve hepatosteatozu olan bireylerde LSM ile FIB-4, APRI ve GPR skorlarını karşılaştırdığı çalışmada, skorlar arasında anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır (168). Li ve ark.'nın yürüttüğü biyopsi yapılmış kronik hepatit B'li NAFLD hastalarında yapılan bir başka çalışmada GPR'nin önemli fibrozis varlığını öngörmede başarısı FIB-4'ten anlamlı düzeyde yüksek, ileri fibrozisi öngörme başarısı da APRI ve FIB-4'e göre belirgin şekilde üstün olduğu bildirilmiştir (86). Ayrıca, sadece kronik hepatit B tanılı hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, GPR skorunun karaciğer fibrozisini öngörme açısından APRI ve FIB-4 skorlarına kıyasla ya daha üstün performans sergilediği ya da eşdeğer olduğu bildirilmiştir (86,169). Bizim çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılmamış olması nedeni ile skorlama sistemlerinin histolojik fibrozis ile doğrudan karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Bunun yerine, farklı HBV serolojik profillerine sahip NAFLD hastalarında non-invaziv skorlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş, APRI, FIB4 ve NAFLD arasında güçlü, GPR ile daha zayıf da olsa pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Hepatit B enfeksiyonu ile MASLD birlikte olan hasta grupları için bizim çalışmamızda olduğu gibi FIB-4 ile APRI ve NFS korele olması nedeni ile tercih edilebilir olduğunu göstermektedir. Literatürde yeni yer alan GPR skoru için daha geniş örneklemelerde ve benzer hasta popülasyonunda validasyon çalışmaları yapılmasına ihtiyaç vardır..

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, HBV ile karşılaşma durumunun subgruplar halinde detaylı olarak değerlendirilmesi ve literatürde sınırlı yer verilen izole anti-HBc pozitif bireylerin ayrı bir grup olarak incelenmesi yer almaktadır. Ayrıca farklı non-invaziv fibrozis skorlarının test edilmesi ve karşılaştırılması, ülkemizden veri sunulması da çalışmanın dikkat çeken diğer güçlü yönlerindendir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarından biri, retrospektif tasarımı nedeniyle veri eksiklikleri ve kayıt hatalarına açık olmasıdır. Ayrıca tüm hasta gruplarında altın standart olan karaciğer biyopsisi yapılamamış, fibrozis değerlendirmesi yalnızca non-invaziv skorlar ile yapılmıştır. Özellikle izole Anti-HBc pozitif hastalarda HBV DNA verileri eksikliği de bir sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Bir diğer kısıtlılık çalışma grubundaki hastaların çoğunda (244 hasta) FIB4 skorunun anlamlı fibrozis için kabul edilen eşik değer olan 1.3'den düşük olmasıdır. HBV etkisinin daha etkin araştırılabilmesi için bu eşik değer üzerindeki skorlara sahip daha geniş hasta grubu ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız hepatit B taşıyıcılığının ve okkült HBV enfeksiyonun yağlı karaciğer hastalarında fibrozis üzerinde artırıcı bir etkisi olabileceğini ortaya koymakta ve bu hasta grubunun klinik yönetiminde daha dikkatli ve proaktif bir yaklaşımın gerekli olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, karaciğer biyopsisi gibi altın standart yöntemlerle yapılacak ileri çalışmalar, bu bulguların doğrulanması ve literatüre katkı sağlanması açısından önem taşımaktadır. FIB-4, APRI ve NFS skorları, özellikle hem HBV enfeksiyonu hem de NAFLD tanısı olan bireylerde fibrozis düzeyini öngörmeye birbiriyle uyumlu sonuçlar vermiş olup, bu durum non-invaziv skorların birlikte kullanımının klinik pratikte yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde henüz yeni yer almaya başlayan GPR skoru için ise daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKÇA

1. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin Liver Dis. Nisan 2018;11(4):81.
2. Marrapu S, Kumar R. Chronic hepatitis B: Prevent, diagnose, and treat before the point of no return. World J Hepatol. 27 Ekim 2024;16(10):1151-7.
3. Hui RWH, Seto WK, Cheung KS, Mak LY, Liu KSH, Fung J, vd. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study. J Viral Hepat. Ocak 2018;25(1):97-104.
4. Mak LY, Hui RWH, Fung J, Liu F, Wong DKH, Cheung KS, vd. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. J Hepatol. Ekim 2020;73(4):800-6.
5. Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives. Clin Mol Hepatol. Nisan 2023;29(2):320-31.
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. Temmuz 1980;55(7):434-8.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. Haziran 2016;64(6):1388-402.
8. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease - PubMed [İnternet]. [a.yer 10 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044314/>
9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, vd. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. Temmuz 2020;73(1):202-9.

10. Özge Ucuş. Metabolik İşlev Bozukluklarıyla İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Ursodeoksikolik Asit Kullanımının Biyokimyasal Parametreler Ve Prognoz İle İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. [İzmir]: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı; 2024.
11. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, vd. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology* Baltim Md. Mart 2021;73(3):1194-8.
12. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, vd. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. Aralık 2023;79(6):1542-56.
13. Suna YAPALI BÇ. Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim. *Güncel Gastroenteroloji Derg*. 2023;25(3): 133-144.
14. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, vd. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. Ocak 2011;140(1):124-31.
15. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, Joukar F, Habibi A, Javid M, vd. Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Review Meta-Analysis comprising a Population of 78 million from 38 Countries. *Arch Med Res*. Eylül 2024;55(6):103043.
16. Yang Z, Li A, Jiang Y, Madaïti X, Wu Y, Jin Y. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease attributable to high fasting plasma glucose in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Sci Rep*. 27 Eylül 2024;14(1):22232.
17. Kaya E, Yılmaz Y. Türkiye’de ve Dünyada Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol - Özel Konular*. 2019;12(2):1-7.

18. Ergenc I, Kara E, Yilmaz ME, Demirtas CO, Keklikkiran C, Das T, vd. Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis in Türkiye: A forensic autopsy study. *Heliyon*. 15 Ağustos 2024;10(15):e34915.
19. Arslan AY, Celik S, Amin F, Caylak I, Kesapli I, Kilic IB, vd. Prevalence, determinants, and fibrosis risk stratification of metabolic-associated fatty liver disease in a Turkish primary care setting: A retrospective study. *Hepatol Forum*. 2024;5(2):63-7.
20. Le MH, Le DM, Baez TC, Wu Y, Ito T, Lee EY, vd. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. Ağustos 2023;79(2):287-95.
21. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akkas Z, Zein N, vd. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2017;112(4):581-7.
22. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatol Baltim Md*. Ocak 2018;67(1):123-33.
23. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, vd. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. Kasım 2017;19(11):1630-4.
24. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 01 Mart 2019;70(3):531-44.
25. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, vd. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Ocak 2018;15(1):11-20.
26. Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol*. Mart 2015;50(3):341-6.

27. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, vd. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* Temmuz 2014;11(7):e1001680.
28. Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 Nisan 2019;199(7):830-41.
29. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *Am J Gastroenterol.* Haziran 2013;108(6):952-8.
30. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, vd. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med.* Mart 2018;15(3):e1002542.
31. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit.
32. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, vd. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* Kasım 1999;107(5):450-5.
33. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, vd. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* Kasım 1999;107(5):450-5.
34. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, vd. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 01 Mayıs 2023;77(5):1797-835.
35. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes.* Ekim 2003;52(10):2453-60.
36. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* Şubat 2018;68(2):280-95.

37. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, vd. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37(4):909-16.
38. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. May 1995;95(5):2409-15.
39. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. May 2001;280(5):E745-751.
40. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(2):84-9.
41. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, vd. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. Oct 2005;54(1):117-21.
42. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 6 Nisan 2000;404(6778):632-4.
43. Chitturi S, Farrell G, Frost L, Kriketos A, Lin R, Fung C, vd. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002;36(2):403-9.
44. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M, vd. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. Aralık 2000;95(12):3584-9.
45. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C, Basan L, Milan G, vd. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. Mart 2006;91(3):1081-6.
46. Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 28 Eylül 2016;22(36):8112.

47. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, vd. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology*. Şubat 1998;114(2):311-8.
48. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, vd. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. Mart 2016;63(3):764-75.
49. Alghamdi W, Mosli M, Alqahtani SA. Gut microbiota in MAFLD: therapeutic and diagnostic implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188241242937.
50. Yu SJ, Kim W, Kim D, Yoon JH, Lee K, Kim JH, vd. Visceral Obesity Predicts Significant Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine (Baltimore)*. Aralık 2015;94(48):e2159.
51. Naveau S. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *Gastroenterol Clin Biol*. Eylül 2010;34(8-9):429-30.
52. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, vd. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. Mart 2023;78(3):471-8.
53. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, vd. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. *Diabetes Care*. 01 Temmuz 2023;46(7):1354-62.
54. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. Şubat 2018;68(2):335-52.
55. Patel S, Siddiqui MB, Chandrakumaran A, Rodriguez VA, Faridnia M, Hernandez Roman J, vd. Progression to Cirrhosis Leads to Improvement in Atherogenic Milieu. *Dig Dis Sci*. Ocak 2021;66(1):263-72.

56. Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, vd. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Mayıs 2015;13(5):1000-1008.e3.
57. Hazlehurst JM, Lim TR, Charlton C, Miller JJ, Gathercole LL, Cornfield T, vd. Acute intermittent hypoxia drives hepatic de novo lipogenesis in humans and rodents. *Metab Open*. Haziran 2022;14:100177.
58. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, vd. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. Temmuz 2014;11(7):e1001680.
59. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, vd. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Şubat 2012;35(2):389-95.
60. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, vd. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PloS One*. 2013;8(2):e57183.
61. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Haziran 2012;10(6):646-50.
62. Bano A, Chaker L, Plompen EPC, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, vd. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 2016;101(8):3204-11.
63. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. Temmuz 2017;6(4):208-15.
64. Jones H, Sprung VS, Pugh CJA, Daousi C, Irwin A, Aziz N, vd. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls,

independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2012;97(10):3709-16.

65. Sarkar M, Wellons M, Cedars MI, VanWagner L, Gunderson EP, Ajmera V, vd. Testosterone Levels in Pre-Menopausal Women are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife. *Am J Gastroenterol.* Mayıs 2017;112(5):755-62.

66. Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):546-55.

67. Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y, vd. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* Haziran 2007;1(2):287-94.

68. Yao Y, Miao X, Zhu D, Li D, Zhang Y, Song C, vd. Insulin-like growth factor-1 and non-alcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Endocrine.* Ağustos 2019;65(2):227-37.

69. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, vd. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 01 Şubat 2018;16(2):198-210.e2.

70. Yoo JJ, Park MY, Cho EJ, Yu SJ, Kim SG, Kim YJ, vd. Smoking Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma and Cardiovascular Disease in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 08 Mayıs 2023;12(9):3336.

71. Chang Y, Ryu S, Kim Y, Cho YK, Sung E, Kim HN, vd. Low Levels of Alcohol Consumption, Obesity, and Development of Fatty Liver With and Without Evidence of Advanced Fibrosis. *Hepatol Baltim Md.* Mart 2020;71(3):861-73.

72. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Barrett-Connor E, Illoeje U, vd. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 15 Şubat 2013;177(4):333-42.

73. Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 01 Aralık 2009;30(11-12):1137-49.
74. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* Mayıs 2020;158(7):1899-912.
75. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, vd. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatol Baltim Md.* Nisan 2003;37(4):917-23.
76. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, vd. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* Eylül 2002;123(3):745-50.
77. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, vd. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* Eylül 2007;102(9):1931-8.
78. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, vd. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatol Baltim Md.* Haziran 2006;43(6):1317-25.
79. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - PubMed [İnternet]. [a.yer 11 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523535/>
80. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, vd. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* Mayıs 2017;112(5):740-51.
81. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with

nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. Kasım 2017;66(5):1486-501.

82. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD - PubMed [İnternet]. [a.yer 11 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393509/>

83. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. Ekim 2008;57(10):1441-7.

84. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. Ağustos 2013;59(2):236-42.

85. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, vd. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*. Ağustos 2016;65(8):1369-76.

86. Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 25 Nisan 2017;8(17):28641-9.

87. [nafl-d-klinik-rehberi-2021.pdf](https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafl-d-klinik-rehberi-2021.pdf) [İnternet]. [a.yer 15 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.tkad.org.tr/2021/07/nafl-d-klinik-rehberi-2021.pdf>

88. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Lond Engl*. 05 Haziran 2021;397(10290):2212-24.

89. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, vd. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 18 Kasım 2011;343:d6891.

90. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, vd. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 21 Ekim 2021;385(17):1559-69.

91. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. Nisan 2012;55(4):885-904.
92. Meir AY, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, vd. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. 01 Kasım 2021 [a.yer 16 Şubat 2025]; Erişim adresi: <https://gut.bmj.com/content/70/11/2085.abstract>
93. Chen YP, Lu FB, Hu YB, Xu LM, Zheng MH, Hu ED. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Aralık 2019;38(6):2552-7.
94. Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, vd. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology Baltim Md*. Eylül 2012;56(3):952-60.
95. Zhang S, Gu Y, Bian S, Lu Z, Zhang Q, Liu L, vd. Soft drink consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 01 Mayıs 2021;113(5):1265-74.
96. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatology*. Ekim 2016;65(4):791-7.
97. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, vd. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Temmuz 2013;38(2):134-43.
98. Violi F, Cangemi R. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 16 Eylül 2010;363(12):1185-6; author reply 1186.
99. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, vd. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic

Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatol Baltim Md.* Şubat 2020;71(2):495-509.

100. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 04 Ocak 2005;142(1):37-46.

101. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, vd. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 12 Ekim 2011;306(14):1549-56.

102. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 04 Kasım 2010;341:c5702.

103. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, vd. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 14 Mart 2015;385(9972):956-65.

104. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, vd. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 14 Aralık 2019;394(10215):2184-96.

105. Patel K, Harrison SA, Elkhatab M, Trotter JF, Herring R, Rojter SE, vd. Cilofexor, a Nonsteroidal FXR Agonist, in Patients With Noncirrhotic NASH: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Hepatol Baltim Md.* Temmuz 2020;72(1):58-71.

106. Zhong S, Fan Y, Yan Q, Fan X, Wu B, Han Y, vd. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore).* Aralık 2017;96(49):e9061.

107. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017;16(4):538-47.

108. Koenen TB, Tack CJ, Kroese JM, Hermus AR, Sweep FCG, van der Laak J, vd. Pioglitazone treatment enlarges subcutaneous adipocytes in insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2009;94(11):4453-7.
109. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, vd. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 06 Eylül 2016;165(5):305-15.
110. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, vd. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* Ekim 2008;135(4):1176-84.
111. Cusi K. Time to Include Nonalcoholic Steatohepatitis in the Management of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* Şubat 2020;43(2):275-9.
112. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, vd. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl.* 13 Şubat 2016;387(10019):679-90.
113. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, vd. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 25 Mart 2021;384(12):1113-24.
114. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction–Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis | *New England Journal of Medicine* [İnternet]. [a.yer 20 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa2401943>
115. Romero-Gómez M, Lawitz E, Shankar RR, Chaudhri E, Liu J, Lam RLH, vd. A phase IIa active-comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of efinopegdutide in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 01 Ekim 2023;79(4):888-97.
116. Nahra R, Wang T, Gadde KM, Oscarsson J, Stumvoll M, Jermutus L, vd. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or

Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 01 Haziran 2021;44(6):1433-42.

117. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, Neff GW, Lawitz E, Bugianesi E, vd. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. *N Engl J Med*. 24 Temmuz 2024;391(4):311-9.

118. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, vd. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Ağustos 2017;102(8):2950-61.

119. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508504001957>

120. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, López-Alonso G, Vargas C, Solís-Herruzo JA. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. Mart 2008;40(3):200-5.

121. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, vd. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 07 Şubat 2024;390(6):497-509.

122. Randomized, Controlled Trial of the FGF21 Analogue Pegzofermin in NASH | New England Journal of Medicine [İnternet]. [a.yer 05 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304286>

123. GENFIT: Announces Results from Interim Analysis of RESOLVE-IT Phase 3 Trial of Elafibranor in Adults with NASH and Fibrosis | GENFIT [İnternet]. [a.yer 05 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://ir.genfit.com/news-releases/news-release-details/genfit-announces-results-interim-analysis-resolve-it-phase-3/>

124. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, vd. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ ,

Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. Gastroenterology. Mayıs 2016;150(5):1147-1159.e5.

125. Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wai-Sun Wong V, Abdelmalek MF, Rodriguez-Araujo G, Landgren H, vd. Cenicriviroc Lacked Efficacy to Treat Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: AURORA Phase III Randomized Study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Ocak 2024;22(1):124-134.e1.

126. Ratziu V, Sanyal A, Harrison SA, Wong VWS, Francque S, Goodman Z, vd. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. Hepatol Baltim Md. Eylül 2020;72(3):892-905.

127. Harrison SA, Wong VWS, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, vd. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. J Hepatol. Temmuz 2020;73(1):26-39.

128. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, vd. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Nat Med. Ekim 2021;27(10):1825-35.

129. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, Vuppalanchi R, Alkhouri N, Rinella M, vd. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. Gastroenterology. Nisan 2020;158(5):1334-1345.e5.

130. Harrison SA, Abdelmalek MF, Caldwell S, Shiffman ML, Diehl AM, Ghalib R, vd. Simtuzumab Is Ineffective for Patients With Bridging Fibrosis or Compensated Cirrhosis Caused by Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. Ekim 2018;155(4):1140-53.

131. Alkhouri N, Lawitz E, Nouredin M, DeFronzo R, Shulman GI. GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Expert Opin Investig Drugs. 19 Eylül 2019;29(2):135.

132. Nathani RR, Bansal MB. Update on Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol*. Temmuz 2023;19(7):371-81.
133. Souza M, Al-Sharif L, Antunes VLJ, Huang DQ, Loomba R. Comparison of pharmacological therapies in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for fibrosis regression and MASH resolution: Systematic review and network meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 04 Şubat 2025;
134. Panunzi S, Carlsson L, De Gaetano A, Peltonen M, Rice T, Sjöström L, vd. Determinants of Diabetes Remission and Glycemic Control After Bariatric Surgery. *Diabetes Care*. Ocak 2016;39(1):166-74.
135. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, vd. Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Mayıs 2019;17(6):1040-1060.e11.
136. Zhou H, Luo P, Li P, Wang G, Yi X, Fu Z, vd. Bariatric Surgery Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. Haziran 2022;32(6):1872-83.
137. Ren M, Zhou X, Zhang Y, Mo F, Yang J, Yu M, vd. Effects of Bariatric Endoscopy on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:931519.
138. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet Lond Engl*. 17 Ekim 2015;386(10003):1546-55.
139. TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI 2018-2023. 2018-2023 [Internet]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf
140. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, vd. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. Nisan 2018;67(4):1560-99.

141. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU [İnternet]. TÜRKİYE: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD); Erişim adresi: <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-B-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>

142. Dr. İlhami CANSEVER. KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FARKLI HEPATİT B İLAÇ TEDAVİSİ SEÇENEKLERİNİN LABORATUVAR DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI [TIPTA UZMANLIK TEZİ]. [ANKARA]: SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ; 2024.

143. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. Hepatol Baltim Md. Mayıs 2009;49(5 Suppl):S13-21.

144. Bhat SA, Ahanger IA, Kazim SN. Forthcoming Developments in Models to Study the Hepatitis B Virus Replication Cycle, Pathogenesis, and Pharmacological Advancements. ACS Omega. 25 Nisan 2023;8(16):14273-89.

145. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. Ağustos 2017;67(2):370-98.

146. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, vd. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Kasım 2015;21(11):1020-6.

147. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus. Clin Liver Dis. Kasım 2021;25(4):711-24.

148. Tillmann HL, Patel K. Therapy of acute and fulminant hepatitis B. Intervirology. 2014;57(3-4):181-8.

149. Management of Chronic Hepatitis B Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update | Request PDF. ResearchGate [İnternet]. 24 Mart 2025

[a.yer 05 Nisan 2025]; Erişim adresi:

https://www.researchgate.net/publication/377170604_Management_of_Chronic_Hepatitis_B_Infection_A_Consensus_Report_of_the_Study_Group_for_Viral_Hepatitis_of_the_Turkish_Society_of_Clinical_Microbiology_and_Infectious_Diseases-2023_Update

150. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016;36(9):1239-51.

151. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol.* 25 Eylül 2016;22(3):319-26.

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

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

154. Tong X, Song Y, Yin S, Wang J, Huang R, Wu C, vd. Clinical impact and mechanisms of hepatitis B virus infection concurrent with non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl).* 20 Temmuz 2022;135(14):1653-63.

155. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of “anti-HBc alone” and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. *J Med Virol.* Eylül 2010;82(9):1508-14.

156. Chan TT, Chan WK, Wong GLH, Chan AWH, Nik Mustapha NR, Chan SL, vd. Positive Hepatitis B Core Antibody Is Associated With Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* Haziran 2020;115(6):867-75.

157. Moretto F, Catherine FX, Esteve C, Blot M, Piroth L. Isolated Anti-HBc: Significance and Management. *J Clin Med.* 11 Ocak 2020;9(1):202.

158. Pondé RAA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* Nisan 2013;32(4):461-76.

159. Saitta C, Caruso A, Maimone S, Filomia R, Cacciola I, Caccamo G, vd. Antibody to hepatitis B virus core antigen positivity is a predictor of non-alcoholic fatty liver disease severity. *Intern Emerg Med*. Eylül 2022;17(6):1609-16.
160. Zhang P, Liu Z, Fan H, Shi T, Han X, Suo C, vd. Positive hepatitis B core antibody is associated with advanced fibrosis and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Mart 2023;35(3):294.
161. Ergenc I, Gokcen P, Adali G, Tarik Kani H, Ozer Demirtas C, Gunduz F, vd. High incidence of hepatitis B core antibody positivity in metabolic-associated fatty liver disease-related cirrhosis. *Hepatol Forum*. Ocak 2021;2(1):20-5.
162. Zheng Q, Zou B, Wu Y, Yeo Y, Wu H, Stave CD, vd. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. Kasım 2021;54(9):1100-9.
163. Li J, Yang HI, Yeh ML, Le MH, Le AK, Yeo YH, vd. Association Between Fatty Liver and Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, and Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis*. 15 Temmuz 2021;224(2):294-302.
164. Mak LY, Hui RWH, Fung J, Liu F, Wong DKH, Cheung KS, vd. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B. *J Hepatol*. Ekim 2020;73(4):800-6.
165. Seto WK, Hui RWH, Mak LY, Fung J, Cheung KS, Liu KSH, vd. Association Between Hepatic Steatosis, Measured by Controlled Attenuation Parameter, and Fibrosis Burden in Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. Nisan 2018;16(4):575-583.e2.
166. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, de Man RA, Feld JJ, Hansen BE, vd. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. Şubat 2020;71(2):539-48.
167. Chan AWH, Wong GLH, Chan HY, Tong JHM, Yu YH, Choi PCL, vd. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. Mart 2017;32(3):667-76.

168. Luo J, Du Z, Liang D, Li M, Yin Y, Chen M, vd. Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with concomitant chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Lab Anal. Ağustos 2022;36(8):e24596.

169. Dong M, Wu J, Yu X, Li J, Yang S, Qi X, vd. Validation and comparison of seventeen noninvasive models for evaluating liver fibrosis in Chinese hepatitis B patients. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. Eylül 2018;38(9):1562-70.



Ek 1: Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Eda Nur BÜLBÜLLER KARATAŞ

Uyruğu: T.C

Eğitim Bilgileri

Lise: Toros Akdeniz Fen Lisesi

Lisans/Yüksek Lisans: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

İş Deneyimi

2020-2021: Artvin Devlet Hastanesi / Pratisyen hekim

2021- 2025: Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı / Araştırma görevlisi

Yabancı Dilleri

İngilizce

Yayınlar ve Bildiriler:

- 1) Bulbulla E.N., Keskek S.O. *Down sendromlu hastada gelişen ciddi hipernatremi tedavisi*. 5. İç Hastalıkları Akademisi Kongresi, Sözlü Sunum, Mart 2021.
- 2) Bulbulla E.N., Eren Z. *Geç Teşhis Konulan Bir Vaskülit Olgusu*. İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi, Sözlü Sunum, Mart 2022.
- 3) Bulbulla E.N., Yıldız G., Eren Z. *Vaka Serisi: Afet Sonrası Ezilme Sendromu ve Akut Böbrek Hasarı*. Akademik İç Hastalıkları Kongresi, Sözlü Sunum, Haziran 2023.
- 4) Bulbulla E.N., Erdoğan A. *Herbal Takviye İlişkili Karaciğer Hasarı*. 19. Ulusal Hepato-Gastroenteroloji Kongresi, Poster Bildiri, Ekim 2023.
- 5) Bulbulla E.N., Erdoğan A. *Herbal Supplement Related Liver Damage*. 22nd European Congress of Internal Medicine (ECIM), Poster Presentation, March 2024.

