

**T.C.**

**DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B'LI HASTALARDA HEPATİK  
STEATOZUN, İNSULİN DİRENCİ, NEKROİNFLAMASYON  
VE FİBROZİS İLE İLİŞKİSİ: HİSTOLOJİK YAĞLANMAYLA  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİNE YÖNELİK  
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA**

**Dr. Bülent YILMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DIYARBAKIR**

**2008**

**T.C**

**DICLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B'Lİ HASTALARDA HEPATİK  
STEATOZUN, İNSULİN DİRENCİ, NEKROİNFLAMASYON VE  
FİBROZİS İLE İLİŞKİSİ: HİSTOLOJİK YAĞLANMAYLA  
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİNE YÖNELİK  
PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA**

**Dr. Bülent YILMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ  
Doç. Dr. Kendal YALÇIN**

**DIYARBAKIR**

**2008**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisas eğitimim süresince bana çalışma şevki veren ve yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım, Rektörümüz Prof. Dr. Fikri CANORUÇ ve İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU başta olmak üzere, bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisas eğitimimde büyük emeği geçen saygıdeğer Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN hocama teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Kendal YALÇIN hocama teşekkürleri borç bilirim.

Biyoistatistik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Yusuf ÇELİK ve Patoloji A.B.D. öğretim üyesi Doç.Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM hocalarıma teşekkürleri borç bilirim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine ve tezimin yapım aşamasında yardımlarını benden esirgemeyen Merkez laboratuvarlarının değerli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, gösterdiği olgun, sabırlı davranışından dolayı değerli eşim Güneş YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.



## KISALTMALAR

**HBV:** Hepatit B virus

**HCV:** Hepatit C virus

**KHB:** Kronik hepatit B

**KHC:** Kronik hepatit C

**NAYKH:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

**NASH:** Nonalkolik steatohepatit

**HCC:** Hepatosellüler karsinoma

**HAI:** Histolojik aktivite indeksi

**IFN:** İnterferon

**BMI:** Beden kitle indeksi

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**TGF:** Transforming growth faktör

**PPAR-gama:** Peroksizom proliferatif aktive edici reseptör gama

**TPN :** Total parenteral nutrisyon

**IRS-1:** İnsulin reseptör substrat-1

**CYP2E 1:** Sitokrom P 450 2E 1

**HFE :** Hemakromatoz geni

**VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein

**IGF:** İnsulin benzeri büyüme faktörü

**NIA:** Nekroinflamatuvar aktivite

## TABLÖLAR

<b>TABLO 1:</b> Hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri. .	.35
<b>TABLO 2:</b> Yağ skoruna göre hastaların dağılımı. . . . .	.36
<b>TABLO 3:</b> Histolojik tipe göre hastaların dağılımı.. . . .	.36
<b>TABLO 4:</b> Steatoz ile yaş, beden kitle indeksi ve kan basıncı ilişkisi. .	.37
<b>TABLO 5:</b> Steatozun biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi.	.37
<b>TABLO 6:</b> Yağlanma ile çeşitli metabolik faktörler arasındaki ilişki .	.38
<b>TABLO 7:</b> Yağ skoru-histolojik tip ile çeşitli faktörlerin korelasyonu. .	.38
<b>TABLO 8:</b> BMI ile hepatik steatoz arasındaki ilişki. . . . .	.39
<b>TABLO 9:</b> Steatozun cinsiyete, HBeAg durumuna ve tedaviye göre dağılımı.	.39
<b>TABLO 10:</b> Steatoz ile hepatik HAI ve fibrozis arasındaki ilişki. . . . .	.40
<b>TABLO 11:</b> Steatoza etki eden parametrelerin yağ skoru ile korelasyonu .	.40
<b>TABLO 12:</b> Steatozu predikte eden faktörlerin univariate analizi. . . . .	.41
<b>TABLO 13:</b> Fibrozisi predikte eden faktörlerin univariate analizi.. . . .	.42

## ÖZET

**Giriş:** Kronik viral hepatitler ve özellikle kronik hepatit B ülkemiz için önemli bir sağlık problemidir. Kronik viral hepatitlerle yağlanma arasındaki ilişki pek çok yayına konu olmuş ve özellikle hepatit C ile yağlanma arasındaki ilişki açıkça ortaya konmuştur. Ancak aynı ilişki yağlanma ile hepatit B virusu arasında gösterilememiştir. Bu konuyla ilgili elimizde yeterli sayıda çalışma da bulunmamaktadır.

**Amaç:** Çalışmamızda kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer yağlanma sıklığı, yağlanmaya neden olabilecek faktörler ve başta hepatit B virusu olmak üzere çeşitli parametrelerle yağlanma arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Bu çalışmada 88 kronik hepatit B'li hasta Aralık 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında değerlendirildi. 27'si kadın ve 61'i erkek olan 88 hastamızın tamamına ultrasonografi eşliğinde Menghini tekniği ile karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalleri tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Hastalarda yağlanmaya neden olabilecek biyokimyasal ve serolojik bütün parametreler ayrıntılı olarak çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 88 kronik hepatit B'li hasta dahil edildi. Bunların 27'si kadın (% 31) ve 61'i erkek (% 69) idi. Hastaların 28'inde (% 31,8) karaciğerde yağlanma tespit edildi. Erkeklerde yağlanma oranı kadınların yaklaşık 2,5 katı kadar daha fazla bulundu. Yaş, beden kitle indeksi, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyonun kronik hepatit B'li hastalarda karaciğer yağlanmasını arttıran faktörler olduğu saptandı. HBeAg (+) veya HBeAg (-) hastalar ile daha önce tedavi alan ve almayan hastalar arasında yağlanma açısından fark olmadığı görüldü. Viral yük ile steatoz varlığı arasındaki korelasyonu incelediğimizde anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** Kronik hepatit B'li hastalarda belli oranda karaciğer yağlanmasına rastlanmaktadır. Bu grup hastalarda karaciğer yağlanmasını belirleyen faktörler olarak; yaş, beden kitle indeksi, insülin direnci, hiperlipidemi ve hipertansiyon önemlidir. Bu hastalarda viral faktörlerden çok hastalara ait olan metabolik faktörlerin yağlanmayla ilişkili olduğu görülmüştür. Kronik hepatit B'li hastalarda hastalığın şiddetini ve seyrini belirlemede hepatic steatoz varlığı klinisyenlere ek bilgiler sağlayabilir.

## SUMMARY

**Introduction:** Chronic viral hepatitis and particularly chronic hepatitis B is an important health problem for our country. The relationship between chronic viral hepatitis and hepatic steatosis has been the topic of many papers and particularly the relationship between hepatitis C and fatty liver has been well documented. However, it has not been possible to show the same relationship between hepatitis B virus and liver steatosis. Also, there are not enough studies in our possession on this issue.

**Aim:** In the study, our aim is to establish the frequency of hepatic steatosis, the factors causing steatosis and whether there is any relationship between hepatitis B and steatosis.

**Materials and method:** We assessed 88 patients with chronic hepatitis B admitted between December 2006 and January 2008. Liver biopsies were performed in all patients by using Menghini technique, accompanied by liver ultrasonography. Of these patients, 27 were female and 61 were male. Biopsy specimens were evaluated by the same pathologist. All biochemical and serologic parameters that could cause fattening in patients were assessed.

**Findings:** Steatosis was determined in 28 (% 31.8) of our patients. This proportion was higher compared with general population, but lower with respect to hepatitis C. In our patient population, there were 27(%31) female and 61(%69) males. Steatosis rate was found to be 2.5 times higher in males than in females. We determined that age, body mass index, insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension are significant factors that increase liver steatosis in patient with chronic hepatitis B. We also observed that there was not any difference in terms of steatosis between HBeAg (+) and HBeAg(-) patients, as well as between those who have already received treatment and not. Viral load also has been found to have no effect on liver steatosis.

**Conclusion:** Steatosis could be found in chronic hepatitis B patients. The associated factors of steatosis were found as age, body mass index, insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension. The steatosis depends on patients metabolic factors rather than viral factors. The result we have obtained seem to be consistent with those reported earlier. Presence of hepatic steatosis may give additional knowledge to clinicians in assessing the severity and prognosis of patients with chronic hepatitis B.

## GİRİŞ

Günümüzde dünyada 2 milyara yakın insanın hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonuna maruz kaldığı ve yaklaşık 400 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu tahmin ediliyor (1). Her yıl 1 milyona yakın insan HBV ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir. Klinik tablo asemptomatik taşıyıcılıktan siroz ve hepatosellüler maligniteye kadar uzanmaktadır. HBV infeksiyonu açısından ülkemiz orta endemisite bölgesinde yer almaktadır (4). Erişkin dönemde alınan virus akut hepatit sonrası yaklaşık %5 oranında kronikleşmektedir. HBV infeksiyonun yaygınlığı ve ciddi morbidite ve mortalite verileri tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (2).

Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda özellikle batı toplumlarında en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve sıklığı genel olarak %15-20'lere ulaşır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğere zarar verecek miktarda alkol tüketimi olmayan bireylerde histolojik olarak makroveziküler yağlanmanın baskın olduğu geniş bir tabloyu içerir (12, 13).

NAYKH, iki ayrı hastalığı bir arada ifade etmek için kullanılır: Birincisi inflamasyon ve fibrozisin eşlik etmediği sadece yağlı karaciğer, diğeri ise steatoz ile birlikte nekroinflamatuvar aktivitenin olduğu nonalkolik steatohepatittir (NASH) (12). Bugünkü bilgiler ışığı altında NAYKH'nın siroza ilerleme potansiyeli olan ve karaciğerle ilişkili zararlarından dolayı morbidite ve mortalitesi sık görülen bir kronik karaciğer hastalığı olduğu kabul edilmektedir. Sirozlu olguların yaklaşık %10'unda etyoloji saptanamaz. Kriptojenik sirozlu olgularda NASH önemli bir etken olarak görülmektedir (23).

Viral hepatitlerle nonalkolik yağlı karaciğer arasındaki ilişki son yıllarda daha fazla ilgi odağı haline gelmiştir. Özellikle kronik hepatit C (KHC) ile karaciğer yağlanmasına arasındaki ilişki çok sayıda araştırma tarafından ortaya konmuştur. Yağlanmanın varlığı KHC tedavisini olumsuz etkilemiştir (72,74). Fakat kronik hepatit B (KHB) ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır.

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız kliniğimizde takip ettiğimiz KHB'li hastalarımızda karaciğer yağlanmasını araştırmak ve varolan yağlanmanın nedenini, viral faktörün yağlanma üzerinde etkisinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KRONİK HEPATİT B**

#### **Giriş**

HBV, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerinden birisidir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak enfekte olduğu biliniyor. Her yıl dünyada yaklaşık 1 milyon kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (1).

HBV'ye bağlı klinik tablolar asemptomatik akut viral hepatitten fulminan hepatite, inaktif taşıyıcılıktan karaciğer sirozuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. KHB enfeksiyonu dünyada hepatoselüler karsinomanın (HCC) en önemli sebeplerindendir (2).

HBV enfeksiyonu dünyada HCC'nin %60-70'inden sorumlu tutulmaktadır. HBV, internasyonal kanser araştırmaları kurumu tarafından insanlar için karsinojenik olarak tanımlanmıştır (3).

Çocukluk döneminde alınan enfeksiyon %90 oranında kronikleşirken erişkin dönemde bu oran %5'in altındadır (4).

#### **Epidemioloji**

HBV dünya genelinde 350 milyon kişide kronik enfeksiyona, yılda 0.5-1.2 milyon kişinin ölümüne neden olan bir virustur. Dünyada HBV ile karşılaşmış insan sayısı ise iki milyardır (1,2).

HBV, HCC'nin %60-80 oranında nedenidir. HCC riski KHB enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 100 kat fazladır. Enfeksiyonun alınması ile HCC gelişmesi arasında geçen zaman ortalama 30 yıldır. HCC insidansı coğrafi bölgelere ve etnik yapıya göre değişiklik gösterir (3).

Ülkemizde de KHB ciddi bir sağlık sorunudur. Nüfusumuzun %5-6'sı hepatit B taşıyıcısı, her üç kişiden birisi hepatit B ile karşılaşmış durumdadır. Türkiye'de HBsAg seroprevalansı %3.9-12.5 arasında olup yaklaşık 3-4 milyon kişinin hepatit B taşıyıcısı olduğu düşünülmektedir. Anti-HBs pozitifliği ise %20.6-56.3 arasındadır (4,5).

HBV'nun dört ana bulaş yolu vardır:

- 1- Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas (perkütan)
- 2- Cinsel temas
- 3- Enfekte anneden yeni doğana bulaş (perinatal-vertikal)
- 4- Enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)

Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır (1,2).

Akut hepatit sonrası kronikleşme yaşa göre değişir. Doğumda enfeksiyon klinik sessiz bir akut enfeksiyona yol açar fakat kronikleşme ihtimali %90'dır. Genç erişkin dönemde immün yeterliliği tam kişilerde klinik olarak belirgin akut hepatite yol açarken kronikleşme riski ise %1'dir.

Kronik hepatitin klinik özellikleri asemptomatik enfeksiyondan son dönem fatal karaciğer yetmezliğine uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir.

Hastalar karşımıza HBeAg (+) immün toleran faz, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, HBeAg (+) KHB, HBeAg (-) KHB, okült HBV enfeksiyonu, kompanse ya da dekompanse karaciğer sirozu ile gelebilir.

Vertikal geçişle perinatal dönemde alınan enfeksiyonda çocuğun olgunlaşmayan immün sistemi nedeniyle virusa karşı yetersiz bir immün yanıt oluşur. Bu döneme **immün tolerans dönemi** denir. Bu dönemde HBV-DNA yüksek, HBeAg (+) ve ALT normaldir. Karaciğer histolojisi ya normaldir ya da minimal değişmiştir (98).

10-30 yıl sonra enfekte hepatositlere karşı immün yanıt ortaya çıkar (**immün temizlenme dönemi**) enfekte hepatosit sayısı ve HBV-DNA düzeyi düşer, hücre yıkımı nedeniyle ALT yükselir. Bu dönem ne kadar uzun olursa hastaların siroz olma olasılığı o kadar artar. Kısa ve aşırı alevlenme olmaması ile inaktif taşıyıcılık oluşur. İnaktif taşıyıcılı döneminde enfekte hepatositler büyük oranda temizlenmiş, hücre virus baskılanmış anti HBe pozitifliği oluşmuştur. Klinik bulgu yoktur (98).

İnfeksiyonu erişkin dönemde alanlarda immün tolerans dönemi görülmez. Akut hepatitten sonra immün temizlenme dönemi gelişir.

HBeAg serokonversiyonu sonrasında bazı hastalarda mutant HBV ile replikatif fazda enfeksiyon devam eder. Mutant suşlardan en iyi bilineni HBV

genomunun prekor ve kor promoter bölgesinde HBeAg sentezinden sorumlu olan kısımda meydana gelen mutasyona bağlı HBeAg sekrete edemeyen ancak HBV-DNA pozitif olan suştur. Klinik seyir daha ciddi ve tedaviye daha dirençlidir (98).

HBeAg (+) KBH'de; HBeAg (+), HBV DNA pozitif (kantitatif PCR ile  $10^5$  kopya/ml), ALT yüksekliği (son 6 ayda 1 kez 2 kat yada 2 kez 1.5 kat yükseklik) ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite ( $HAİ \geq 4$ ) olmalıdır (6).

HBeAg (-) KHB'de; HBeAg (-), HBV DNA pozitif (kantitatif PCR ile  $10^5$  kopya/ml, bazen 30000 kopya/ml), ALT yüksekliği (son 6 ayda 1 kez 2 kat yada 2 kez 1,5 kat yükseklik) ve karaciğer biyopsisinde belirgin nekroinflamatuvar aktivite ( $HAİ \geq 4$ ) olmalıdır (6).

KHB tanımlanacak olursa 6 aydan daha uzun süreli hepatit B virus enfeksiyonunun karaciğerde kronik nekroinflamatuvar hastalığıdır (7). Tanı kriterleri;

1. Altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği varlığı,
2. Hepatit B virus-DNA (HBV-DNA) pozitifliği PCR ile 100000 kopya/ml, bazen 1000 kopya/ml
3. Devamlı ya da aralıklı ALT yüksekliği (son 6 ayda 1 kez 2 kat veya 2 kez 1,5 kat yükseklik).
4. Karaciğer biyopsisinde kronik hepatitin (nekroinflamatuvar aktivite ; $HAİ \geq 4$ ) varlığıdır.

## **Patoloji**

Histolojik olarak kronik viral hepatit, karaciğerde virüslerin yol açtığı iltihabi hücre infiltrasyonu, hepatosit ölümü, atrofisi, rejerasyonu ve fibrozis gelişmesi ile karakterize bir tablodur (8). Karaciğerde gözlenen nekroinflamasyon ve fibrozis sayısal olarak belirtilebilir.

Yaygın kullanılan knodell skorlamasında; histolojik aktivite indeksi ( $HAİ$ , grade); portal inflamasyon (0-4), periportal nekroz (0-10) ve lobüler dejenerasyon ve nekrozu (0-4) arası puanla evrelendirilir (9).

## **Klinik bulgular**

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir ve hastalar genellikle infekte olduklarının farkında değildirler. Bir kısım hastada halsizlik, yorgunluk bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikayetlere rastlanılabilir. Ayrıca hastalarda anksiyete başta olmak üzere bir takım psikiatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon görülebilir (10). Bu bulguların hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği, mental ve genel sağlık skorlarında normal kontrollere göre daha düşüklüğe sebep olduğu gösterilmiştir (11).

Görülebilen diğer semptomlar ise; sarılık, örümcek nevüs, splenomegali, asit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır, ya da karaciğer dışında etkilenen organların eşlik eden hastalıklarına aittir. KHB infeksiyonunda poliarteritis nodosa, vaskülitik raş, glomerülonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar görülebilir. Dolaşımda HBsAg ve anti-HBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg demonstre edilebilir (12).

KHB'li olgular arasında aminotransferaz düzeyleri yüksek ve viral replikasyon göstergeleri pozitif saptananlarda aktif viral replikasyon sürdüğünden hastalıkta genellikle ilerleme görülür. KHB infeksiyonunun en önemli komplikasyonları siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve HCC olarak sıralanabilir. Bu olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme, sirozlu hastaların %20'sinde ise HCC saptanır.

KHB infeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir. HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır (13).

## **Tanı**

Kronik viral hepatitlerde hastaların büyük çoğunluğunda tanı tesadüfen alınan kan örneğinde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik nedeniyle tespit edilir. Bu şekilde alınan örneklerde genellikle karaciğer enzim yüksekliğinin sebebi olarak karaciğer yağlanması karşımıza çıkar. Kronik viral hepatitlerde ALT yüksek, normal veya dalgalanmalar gösterebilir (14).

KHB enfeksiyonunun başlangıcında HBsAg ve HBeAg pozitifliğinin yanında HBV DNA düzeyleri de yüksek olmalıdır. HBeAg serokonversiyonu başlangıçta pozitif olan HBeAg'nin tedavi veya kendiliğinden negatifleşip anti-HBeAg'nin pozitifleşmesidir. Yüksek olan ALT seviyeleri normale gelirken, HBV DNA da ml'de  $10^5$  kopyanın altına iner.

Mutant formlarda ise HBeAg negatif olur ve serokonversiyon olmaz (15).

## **Tedavi**

Bütün enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde amaç;

- 1) Hastalık etkenini ortadan kaldırmak,
- 2) Etkenin vücutta yarattığı patoloji ve komplikasyonları düzeltmektir.

Bugün için KHB tedavisinde bu beklentileri tam olarak karşılayan bir ilaç yoktur. KHB enfeksiyonunda tedavinin amacı siroz ve/veya hepatosellüler karsinom gibi geriye dönüşümsüz hasarların oluşmasını engellemektir. Anti-viral tedaviden beklenen uzun süreli viral supresyondur. Günümüzde bu amaca yönelik olarak ise iki grup ilaç kullanılmaktadır:

1. İmmun modulatörler (alfa interferon ve pegillenmiş formları)
2. Viral polimeraz inhibitörleri (nukleosid ve nukleotid analogları)

KHB hastalarının tedavisi, interferon (IFN) ile bağışıklık sisteminin uyarılması ve nukleosid analogları ile viral replikasyonun baskılanması şeklinde yapılmaktadır

İnterferon alfa tedavide ilk tercih olarak görülür. Hepatit B enfeksiyonunda görülen kronikleşmenin sebebi immün yetersizlik olarak görülmektedir. İnterferonun immün modulatör olması viral enfeksiyona karşı immün yanıtı artırması beklenir (16,18). 16-48 aylık bir tedavi süresi vardır.

Tedaviye tam yanıt olarak HBeAg'nin negatifleşmesiyle sağlanan serokonversiyon ve bunun tedavi kesildikten sonra devam etmesi HBV DNA kaybolması, ALT düzeyinin normale gelmesidir. KHB hastalarında tedaviye uygun hastalarda İFN deneyimleri sonucunda ancak %30-35 hastada tam yanıt alındığı görülmüştür. Tedavi kesildikten sonra ise hastalarda %50 oranında nüks görülmektedir (16).

Lamuvudin bir sitozin analogu olup hepadnavirus DNA sentezini sonlandırarak virus replikasyonunu inhibe eder. Bir yıl boyunca 100 mg/gün lamuvudin kullanımı anlamlı histolojik düzelme sağlamıştır (17,18). Lamuvidinde

tedavi süresi belli değildir. Fakat tedavi uzaması YMDD mutasyonu gelişmesine ve bu da lamuvidine direnç gelişmesine neden olur.

Adefovir, adefovir dipivoksil, asiklik nükleotid monofosfat analogu, viral polimeraz ve selektif revers transkriptaz inhibitörü olup bir ön ilaçtır. Lamuvidine dirençli vakalarda kullanılabilen önemli bir ilaçtır.

Anti-HBV tedavilere farklı tip yanıtlar tanımlanmıştır. Virolojik yanıt diyebilmek için HBV DNA  $<10^{3-4}$  olmalı; tedavinin en geç 12.haftasında, viral yükte bazale göre en az 1  $\log_{10}$  kopya/ml azalma sağlanmalıdır. ALT normalleşmesi biyokimyasal yanıt; inflamatuvar aktivite ve/veya fibrozis göstergelerinin gerilemesi histolojik yanıt olarak isimlendirilmektedir.

HBeAg pozitif hastalıkta, anti-HBe serokonversiyonu için, öncesinde viral yükün azalmış olması şarttır. Bağışıklık sisteminin kontrolünü gerektiren bu hadise, viral yanıtın kalıcılığı olasılığını arttırır; karaciğer hastalığının progresyon riskini azaltır. Anti-HBe pozitif hastalıkta ise bağışıklık sisteminin kontrolünü yansıtan böyle bir gösterge halihazırda bilinmemektedir.

### **Prognoz**

Kronik hepatitte prognozu belirleyen en önemli faktör serum HBV-DNA düzeyidir ve düzey ne kadar düşükse karaciğer hasarlanması ve HCC gelişmesi oranı da o kadar düşüktür. Gerek HBeAg, gerekse de serum transaminaz düzeyleri karaciğer hasarı açısından ancak indirekt işaretleyicileridir (15)

Bir başka paradigma da biyopside bulunan fibroz derecesidir. Fibrozu hafif olan ve hatta olmayan bir hastada da, aktif replikasyonun devamı halinde fibrozun gelişeceği ve ilerleyeceği kesindir, ancak siroza giden yol biraz daha uzundur (15).

## NONALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI

### Giriş

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) özellikle son 20 yılda önem kazanmıştır. İlk kez 1980 yılında Ludwig tarafından alkol hikayesi bulunmayan, obez ve diyabetik kadınlarda tarif edilmiştir (19). Basit yağlanmadan, fibrozis, karaciğer sirozu ve maligniteye ilerleyebildiğini gösteren literatürlerin de yayınlanması ile önemi giderek artmıştır.

NAYKH oluşmasına sebep olan faktörlerin en başında diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gelmektedir. Daha az olarak ilaçlar, by-pass cerrahisi, gebelik, yağ metabolizması hastalıkları, total parenteral beslenme gibi faktörler sebep olabilir.

Artık günümüzde yağlı karaciğer hastalığının metabolik sendromun bir komponenti olduğu ve hastalığın patogenezinde de insülin direnci ve inflamatuvar faktörlerin rolü literatürlerle kanıtlanmıştır. Sıkı metabolik kontrolün hastalık ilerlemesini yavaşlatmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda çoğu diyabetik olan bu hasta grubunda diyabeti, metabolik sendromu ve varolan insülin direncini tedavi etmenin NAYKH'nı geriletmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

NAYKH son yıllarda giderek artıp endüstrileşmiş ülkelerde, kronik viral hepatit ve alkolik hepatitin yanında en sık görülen karaciğer hastalığı olmuştur (19,20).

### Tanım, epidemiyoloji ve prevalans

Karaciğerin ağırlığının %5-10'undan fazla yağlanması yağlı karaciğer (steatozis), eğer buna eşlik eden inflamasyon varsa nonalkolik steatohepatit (NASH) olarak isimlendirilir. Bugün yağlı karaciğer sıklığı % 17-33 olup, NASH sıklığı %5.7-17'dir (14). NAYKH ile ilgili olduğu saptanan en önemli patolojiler obezite (%40-100), tip 2 diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu (%20-75), hiperlipidemiler (%20-81)'dir (21).

Hastalık kadınlarda daha yaygın olup menopoz sonrasında oranı artmaktadır. En sık 4. ve 5. dekad hastalığı olarak bilinmesine rağmen tüm yaş gruplarında görülebilir; hatta obez çocuklarda da artık tanımlanmaya başlanmıştır.

Bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan popülasyonda anormal karaciğer enzim yüksekliğinin %90 sebebi NAYKH'dır (22). Santral obezite, insülin direnci,

metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile yaygınlığı paralellik gösterir (23). Diyabet ve obezite birlikteliği aditif etki gösterir. NASH aynı zamanda siroz ve nadirde olsa hepatosellüler kanser riski taşımaktadır (24).

Temelde NAYKH'nın 2 majör sebebi obezite ve diyabet gibi durmakta ve bu hastalıkların süratle artmasına paralel olarak NAYKH artmaktadır. Hiperlipidemili hastalarda da NAYKH normal popülasyona göre 5.6 kat artmıştır. Son bulguların ışığında NAYKH ve NASH primer bir karaciğer patolojisinden çok metabolik sendromun bir parçası olma konumundadır (25). NAYKH alkol ile ilişkisiz olduğunu söyleyebilmek için alkol tüketimi erkeklerde 40 gr/gün, kadınlarda 20 gr/gün'ü aşmamalıdır.

## **Etyoloji**

### **A. Obezite**

Aşırı kilolu kişilerin (BMI >30) %60-90'ında yağlı karaciğer vardır. Özellikle abdominal obezite ile bu ilişki çok daha güçlüdür (26). Steatohepatit tablosu steatoz ve obezite arttıkça artmaktadır. Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış TNF- $\alpha$  düzeyi steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır.

NASH hastalarında obezite tek başına fibrozisin ilerlemesine sebep olur (27). Adiposit doku ile ilişkili iki hormon, Leptin ve Adiponektin obezite sendromundan sorumludurlar. Adiponektinin düşük düzeylerinde karaciğer yağlanması görülürken, yüksek düzeylerinde glukoneogenezi baskılar (28).

### **B. Diabetes Mellitus**

İnsülin direnci ve diyabet ile NAYKH arasında yakın bir ilişki vardır. Obezite ve diyabet vakalarındaki artışa paralel olarak, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığının en temel sebeplerinden biri olarak ortaya çıkmıştır (29,30). Diyabetiklerde %75'lere varan NAYKH prevalansı vardır.

Diyabeti olsun veya olmasın, obezitesi olmayan NAYKH olan hastalarda da insülin direnci saptanabilmektedir (31). Obezite ve steatozdan bağımsız olarak diyabet steatohepatit riskini 2-6 kat arttırmaktadır. Diabet fibrozisin ilerlemesinde yüksek oranda güçlü, bağımsız bir risk faktörüdür (32).

### C. İnsülin direnci

İnsülin direnci hücrenin insüline yeterli yanıt vermemesi olarak tanımlanır. Diyabette hiperglisemiden ziyade hiperinsülinemi ve buna bağlı hepatik serbest yağ asidi beta oksidasyonunun kapanması NAYKH patogenezinde rol oynamaktadır. Obezite, artmış adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$ , rezistin, leptin ve serbest yağ asitleri periferdeki insülin rezistansından sorumludurlar. Tip 2 diyabete eşlik eden hiperinsülinemi ile lipoliz hepatik steatoza sebep olmaktadır. Kriptojenik karaciğer sirozu vakalarında %60-80 glukoz intoleransı ve % 10-30 diyabet saptanmıştır (29).

İnsülin direnci ve diyabet hastalığa sebep olmakta ve ilerlemesini arttırmaktadır (34). TNF- $\alpha$  hepatosit membranında insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini etkileyebilir ve pankreas beta hücrelerinden insülin serbestleşmesini azaltabilir (35). NAYKH'da bir insülin direncinin bulunduğu, bunun NASH hastalarında belirgin olduğu gösterilmiştir (36). NAYKH'da TNF- $\alpha$  polimorfizmin anlamlı derecede yüksek olması, TNF- $\alpha$  geninin NAYKH gelişimine, özellikle NASH gelişimine yatkınlık yönünden önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Bu NAYKH'nın niçin yalnızca fazla kilolu kişilerde değil, insülin direnci ve hiperglisemisi olan zayıf kişilerde de görüldüğünü açıklamaktadır. NAYK hastalarında insülin direnci sendromunun karakteristik bulguları (hipertansiyon, dislipidemi, fazla kilo, tip 2 diyabet) olması aralarındaki ilişkinin dolaylı göstergeleridir. Aşırı hepatik demir birikimi olan hastalarda insülin direnci sendromunun sık bulunması ve bunların yine tipik bir insülin direnci hastalığı olan tip 2 diyabetle korelasyon göstermesi insülin direncinin non-alkolik yağlı karaciğer ve NASH patogenezindeki önemine işaret etmektedir (37).

Hiperinsülinizm periferik yağ dokularında lipolizi arttırarak bir yandan karaciğere yağ asidi akımını arttırmakta, öte yandan beta-oksidasyonu önleyerek trigliseridlerin hepatositlerde toplanmasına yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonunun NAYKH patogenezinde önemli olması ve lipid peroksidasyonunun sıklıkla insülin direnciyle birlikte olması, insülin direncinin NASH oluşumundaki rolünü göstermektedir.

## **D. Hiperlipidemi**

Ulusal sağlık ve beslenme araştırması alışması (NHANES-III) sonuçlarına göre yaş, beden kitle indeksi, diyabet ve cinsiyet faktörleri açısından benzer olan ancak trigliserit düzeyi >200 mg/dL olan bireylerde 3 kat artmış NAYKH prevalansı vardır. Daha çok metabolik sendromda gördüğümüz yüksek trigliserid ve VLDL varlığı olan bireylerde NAYKH varlığı dikkat çekicidir.

## **Histoloji**

NAYKH histolojik olarak alkol kullanımına bağlı karaciğer hasarından ayırt edilemez. NAYKH iki alt gruba ayrılır; basit yağlanma ve steatohepatit. Karaciğerdeki yağ, hepatositlerdeki birikimine göre 3 Şekilde sınıflandırılır; makroveziküler, mikroveziküler ve miks tip.

## **Makrovezikler steatoz nedenleri :**

### **Nutrisyonel**

Protein kalori malnütrisyonu	Aşırı bakteri çoğalması
Açlık	Obezite için yapılan cerrahi giriřimler
Kwashiorkor	İntestinal bypass
Hızlı kilo kaybı	Uzun süreli TPN
İnflamatuvar bağırsak hast.	Zehirli mantar

### **Metabolik hastalıklar**

Obezite	Galaktozemi
Tip 2 DM	Fruktoz intoleransı
Hiperlipidemi	Wilson hast.

### **İlaçlar**

Kortikosteroidler	Amiadoron
Kalsiyum kanal blokerleri	Zidovudin
Yüksek doz östrojenler	Metotreksat

### **Mikroveziküler steatoz nedenleri :**

Gebeliđin akut yağlı karaciğer
Reye sendromu
İlaç toksisitesi
Mitokondrial yağ asidi oksidasyonunda genetik defektler
Kolesterol ester depo hastalıkları

## **Patogenez**

İlk olarak patogenez iki darbe hipotezine göre açıklanmaya çalışılmış, buna göre metabolik faktörler ilk darbeyi oluştururken serbest radikaller, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu gibi olaylar ikinci darbeyi oluşturmuştur (38).

### **1. İlk darbe (NASH)**

Karaciğerde serbest yağ asidi ve trigliserid depolanması ile steatoz oluşur. Hücrel adaptasyon mekanizmalarının bozulması ile değişik stres faktörleri hepatositleri hasara uğratar.

### **2. İkinci darbe (NASH)**

Yağlı karaciğer üzerine genetik ve çevresel sebeplerle varolan inflamasyon, oksidatif stres, endotoksinler sonucunda hücrel nekroz, apoptoz ve fibrozis olur .

#### **İlk darbe**

İnsülin direnci, hem ilk darbe hem de ikinci darbe de ortak patofizyolojik faktördür. Yağlı karaciğerde hepatik yağ dengesinin bozulması söz konusudur. Normal karaciğerde oluşan yağ asitlerini diyetle gastrointestinal sistemden ve periferik adipoz dokudan gelen, endojen karaciğerde üretilen yağ asitleri oluşturmaktadır. Karaciğer fazla olan yağ asitlerini beta oksidasyon yolu ile metabolize eder veya çok düşük yoğunluklu lipoprotein şeklinde periferik dokulara yıkılmak üzere yollar.

Hiperinsülinemide hepatik yağ asidi serbestleşmesinin ana bileşeni olan apo B-100 yıkımının arttığı karaciğerde fazla yağ asidi serbestleşmesinin azaldığı saptanmıştır. Sonuçta yağ asitlerinin üretimi hepatik metabolizmanın hızını aşar ve özellikle trigliseridler birikmeye başlar. Ayrıca sitokrom P450(CYP2E 1) ekspresyonunu artırarak pro-oksidanların oluşumuna yol açar. İnsülin sinyalizasyonu post reseptör tirozin kinaz ile olur. Özellikle serbest yağ asitlerine bağlı insulin reseptör substrat-1'in (IRS-1) tirozin fosforilasyonu inhibisyonu, post reseptör insulin rezistansından sorumlu temel mekanizmadır (39).

Adipoz doku kaynaklı TNF- $\alpha$ , rezistin ve leptin insülin direnci ve steatohepatitte fibrozis gelişimi ile ilişkilidir. Leptin vücut yağ oranı ile ilişki göstermekte IRS-1'in tirozin fosforilasyonuna sebep olarak insülin direnci oluşturmaktadır. Leptin yapımı uzun kemiklerin beyaz yağlı iliğindeki yağ hücrelerinde, iskelet kasında, mide fundusunda, hipotalamusta ve karaciğer yağ deposu hücrelerinde tanımlanmıştır. Leptin besin alımını ve enerji dengesini kontrol

eder. Serumda leptin durumu fazla kilo, NAYKH, NASH, alkolik sirozda yükselmiş olup, yağlanma gelişiminde anlamlı olabilir (40).

### **İkinci darbe: Oksidatif stres, inflamasyon, serbest yağ asitleri**

Oksidatif stres hepatosit inflamasyonu, balonlaşma dejenerasyonu, nekroz ve fibrozise gidişte çok önemli rol alır. Steatohepatitte hepatosit zedelenmesi esastır. Serbest oksijen radikalleri mitokondrilerde üretilmektedir. Serbest radikal üretimi için önemli bir enzim sistemi endoplazmik retikulumdaki CYP2E 1 sistemidir (41). İnsülin direnci, lipoliz artışı, karaciğere gelen serbest yağ asitlerinin artışı, artmış beta oksidasyon ile serbest oksijen radikallerinin üretimi arttığı saptanmıştır. CYP2E ve CYP3A4 sistemlerinin aktivasyonu ve hepatik demir birikimi serbest oksijen radikallerini artırır (42).

Muhtemelen TNF- $\alpha$  insülin ile hepatosit membranı arasında eksprese olan insülin reseptörü veya reseptöre bağımlı sinyal transdüksiyonu için rekabete girerek, tip 2 diyabetteki insülin direncini arttırmakta veya diyabetik olmayanlarda glukozun hücreye alınmasını azaltmaktadır. Artan TNF- $\alpha$  , lipoliz ve serbest yağ asitlerinin artışı demektir. Artmış TNF- $\alpha$  nötrofil kemotaksisi, apoptotik süreç ve fibrojenezde rol alır (43).

Obezite ile ilişkili olan NAYKH'da Kuppfer hücre disfonksiyonu sözkonusudur. Kuppfer hücreler steatohepatitte fibrozis gelişiminde anahtar rol oynar. İntestinal etanol üretimi obez steatohepatitlilerde daha yüksek saptanmıştır. Olasılıkla bu hastalarda intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın patofizyolojideki rolü, sebep olduğu etanol oluşumu, inflamasyon ve sitokrom P450 aktivasyonudur (44).

Serbest yağ asitleri insülin direnci yaratması yanında direkt hepatositlere de toksik etki göstermektedir. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksidasyonunu arttırarak hepatositlerde hasarlanmaya sebep olur, doymuş yağ asitleri ise koruyucudur.

### **Demir, Kuppfer hücre aktivasyonu ve sitokinler**

NAYKH'larının %40'ında karaciğerde orta derecede demir birikimi saptanmıştır. NAYKH' da %30 ferritin yüksekliği saptanır. Hepatik demir serbest oksijen radikal oluşumunu katalizleyerek ve Kuppfer hücre aktivasyonu yaparak lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi arttırmaktadır (45).

### **Fibroz patogenezi**

Hepatik stellat hücreler, disse aralığında yerleşmiş sitokin ve büyüme faktörü sentez ve sekresyon yapabilen özelleşmiş hücrelerdir. Karaciğer fibrozisindeki hücre dışı matriks ve kollajen sentezinden sorumludurlar. Oksidatif stres ve transforming growth factor beta-1(TGF-beta-1) hepatik stellat hücreleri aktive eder. NAYKH'da stellat hücre aktivasyonu vardır ve fibroz derecesi ile direk ilişkilidir. Kupffer hücreleri ve hepatik stellat hücreler arasında sitokin aracılar ile kurulan bu ilişki fibrojenez ile sonuçlanmaktadır. TGF-beta-1 hepatik stellat hücreleri myofibroblast benzeri hücrelere dönüştürerek kollajen sentezini artırır (46). TNF- $\alpha$  da TGF beta-1 salınımını artırır (47). Leptinde fibrojenez indükleyen bir ara moleküldür (48).

### **Genetik predispozisyon**

Kişisel genetik ve çevresel faktörler NASH'e ilerlemede önemlidir. Sorumlu genler: Obezitenin paterni ve magnitudünü belirleyen genler, insülin sensitivitesini belirleyen genler, hepatik lipid depolanmasını içeren genler, yağ asidi oksidasyonunu içeren genler, sitokin genleri, oksidatif stresi etkileyen genler (HFE, TNF- $\alpha$ ) içerir (49).

### **Klinik semptomlar**

NAYKH genellikle asemptomatiktir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik araştırılırken tesadüfen tanı alırlar. Halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, sağ üst kadranda dolgunluk hissi en sık semptomlardır. Hepatomegali siroz gelişmemişse tek fizik muayene bulgusu olarak görülebilir. Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerebilir

Steatoz genelde benign seyrederken, steatohepatit karaciğer yetmezliği siroz ve hepatosellüler kansere ilerleyebilir (24). 132 NAYKH olan bireylerde 18 yıllık bir takip çalışmasında biyopside tip 2-3-4 NAYKH olanlarda %22 siroz gelişirken, sadece steatoz olanlarda %4 siroz geliştiği saptanmıştır (55). Başka bir çalışmada NAYKH'da siroza ilerleme % 15 bulunmuştur (56). Hastalığın basit steatozdan siroza ilerlemesinin saptanmasında tek rasyonel yaklaşım, tekrarlayan karaciğer biyopsileridir. Bu nedenden hangi hastaların riskli olduğunun saptanması önemlidir

## **Laboratuvar**

En sık saptanan anomalilik normalin 2-3 katını geçmeyen ALT ve AST yüksekliğidir. Alkole bağlı karaciğer hastalığının tersine AST/ALT < 1 olup, > 1 olması fibrozis gelişimini akla getirmelidir. AST/ALT oranı >2 olması alkolik karaciğer hastalığını akla getirmelidir. Alkalen fosfataz ve GGT hastaların %50'sinde yükselmiştir. GGT deki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. 1/3'ten fazla hastada anti nükleer antikor pozitif olabilir (50).

Bazı hastalarda artmış ferritin ve/veya transferin saturasyonu söz konusudur (51). HFE gen mutasyonu heterozigotluğu NAYKH'da yüksek orandadır ve artmış demir varlığı prognozu kötü etkiler (52). NAYKH'da 80 hastadan 50'sinde karaciğer fonksiyon testi anomaliliği, %26'sında fibrosis, %8'inde siroz görülmüştür (53).

## **Görüntüleme yöntemleri**

Ultrasonografik inceleme karaciğer yağlanmasını saptamak için güvenli bir tekniktir. Yağlı karaciğerde diffüz bir ekojenite artışı görülür. Steatozda ultrasonografinin duyarlılığı %89-95, özgülüğü %84-93 iken fibroziste bu oran sırası ile %57-77 ve %84-93 arasında değişmektedir. ultrasonografi ile yağlı karaciğer, ancak yağ oranı %25-30 ise saptanır. Bilgisayarlı tomografide dalak ile karşılaştırıldığında karaciğer dansitesi daha düşüktür.

Manyetik rezonans inceleme sonuçları bilgisayarlı tomografi tetkiki görünümleri ile koreledir. Faz kontrast MR incelemesi ile fibrozis derecesi saptanabilmektedir. Fakat hiçbir noninvazif yöntem inflamasyon hakkında bilgi vermemektedir. Bu tetkiklerin hiçbiri ile steatozis steatohepatit ayrımı yapılamamaktadır .

## **Tanı**

Şu an için karaciğerde yağlanma ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans gibi teknikler ile saptanabilse de steatoz ile steatohepatit ayrımını yapabilecek noninvazif bir yöntem yoktur. Bu iki durumu ayırt edebilecek tek yöntem biyopsidir. Steatoz iyi seyirli bir tablo iken steatohepatit siroza kadar ilerleyebildiğinden bu ayrımın yapılabilmesi önemlidir. NAYKH da tipik histolojik bulgular; makroveziküler steatoz, lobular inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmadır (54).

## **Tedavi**

Tedavide önceliği egzersiz ve tıbbi beslenme programı almalıdır. Kilo verme ile genellikle karaciğerde olan yağ infiltrasyonunun derecesi azalır. Kilo verme serum AST, ALT değerleri üzerinde anlamlı iyileşme sağlar (55). Ancak hızlı kilo vermeden sakınılmalıdır, çünkü bunun bizzat kendisi yağlanmaya sebep olur. Haftada 1 kg aşmayan kilo kaybı önerilir (56). İlk başta hedef mevcut kilonun %10 kadar zayıflama hedeflenmelidir.

NAYKH' da ilaç tedavisi 4 grupta incelenir:

### **1. Lipid düşürücü ajanlar**

#### **a. Gemfibrozil:**

Trigliserid üretimini azaltırken VLDL klirensini artırır. 600 mg/gün 1 ay kullanılanlarda ALTde anlamlı düşüşler sağlar (57).

#### **b. HMG coA redüktaz inhibitörleri:**

Biyopsi kontrollü çalışmalarda steatozu düzeittiği, nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisde gerileme yaparken ALT de ise minimal düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (58).

### **2. İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar**

#### **a. Metformin**

Değişik etki mekanizmaları ile glukoz kullanımını artırır, serum lipid düzeylerini düşürür. Lipid ve glukoz metabolizmasında hücrel düzenleyici rolü olan protein kinazı aktive eder. Yağ asidi oksidasyonunu artırır, lipojenik enzim salınımını azaltır, insülin direncini iyileştirir; hem NASH oluşturulmuş ratlarda hem de NASH'li insanlarda olumlu etkileri görülmüştür. Ratlarda yapılan çalışmada, hepatomegalide gerileme aminotransferaz yüksekliklerinde düzelme ve TNF- $\alpha$  salınımında azalmaya yol açtığı saptanmış (59).

İnsanlarda, transaminaz değerinde normale dönüş, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer hacminde %20 azalma sağlanmıştır (60). 36 hasta, 1700 mg/gün metformin + diyet ile sadece diyet alan grup karşılaştırıldığında metformin alan grupta biyokimyasal düzelme ve C-peptid, insülin düzeyleri düşerken nekroinflamasyonda değişiklik olmamıştır (61). Diğer bir çalışmada histolojik parametreleri (steatoz, nekroinflamasyon, fibrozis) diyetten bağımsız düzelttiği gösterilmiştir (62).

### **b. Tiazolidinedionlar**

PPAR- $\gamma$  ligandı olarak etki eden ve yağ dokuda insülin duyarlılığını arttıran ilaçlardır. Ayrıca leptin ve TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonunu inhibe ederler. Bu grupta pioglitazon ve rosiglitazon kullanımdadır. Bu ilaçlarla ilgili olumlu çalışmalar bildirilmiştir. Rosiglitazon ile yapılan çalışmalarda ilacın insülin sensitivitesini düzelttiği, inflamatuvar kaskad ve fibroz üzerine direkt down regulasyon etki gösterdiği ortaya konmuştur.

30 hastada rosiglitazon 4mg 2x1 kullanılarak 22 hastanın tedavi öncesi ve sonrası histolojik kesitlerinde %45 anlamlı iyileşme saptanmış. Tedavi süresi ve tedavinin kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar transaminazlarda düzelme sağlarken, bundan sonra enzimler tekrar tedavi öncesi düzeylere ulaşmıştır (63). Diğer bir çalışma 18 diyabet olmayan, NAYK olan hastalara pioglitazon 30 mg/gün ile 2/3 hastada anlamlı histolojik gerileme görülmüştür (64). En önemli yan etkisi olan kilo alımı, %72 hastada görülüp, ortalama 3.5 kg artış olmuştur (65).

### **3. Hepatoprotektif ajanlar :**

#### **a. Ursodeoksikolik asit:**

İmmünomodülatör, direk sitoprotektif (karaciğer hücre membran stabilizasyonu) ve antiapoptotik etkisi vardır (66). NASH'te tedaviye yönelik en çok çalışma yapılan ilaçtır. Çalışmaların sonuçları benzerdir. Transaminaz düzeyleri ve steatozda anlamlı iyileşmeler sağlar, fakat histopatoloji üzerine olan etkisi farklı bulunmuştur.

#### **b. Demirin azaltılması:**

Demir NASH patogenezinde oksidatif stres ve hepatik fibrozis üzerine rol oynar. Diğer taraftan bu hastalarda hiperferritinemi ve hafif demir yüklenmesi sıklıkla bulunur. Bu açıdan demirin azaltılması teorik olarak işe yarayabilir. Yapılan çalışmalarda flebotomi ile demirin azaltılması, NAYKH'da da olumlu sonuçlara yol açtığı bulunmuştur (67).

#### **4. Antioksidan tedavi**

##### **a. E-vitamini:**

NASH patogenezinde P4502E 1 gibi enzim aktivasyonu, karaciğer dokusunda birikimi, serbest radikallere bağılı hepatosellüler hasarın gösterilmiş olması tedavide antioksidanların kullanılabilceğı fikrini doğurmuştur. E vitamini önemli bir endojen antioksidan olup, oksidatif stresi azaltabilir. Yapılan çalışmada transaminazlarda düzelme sağlamış olup USG ile yağlanmada gerileme sağlamamıştır (68).

##### **b. N-asetilsistein:**

Karaciğerde glutasyon düzeylerini artırır, organı oksidatif stresten korur. Biyopsi kontrollü bir çalışmada (1000 mg/gün 3 ay süreyle) hastalarda, enzimatik ve histolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir (69).

##### **Doğal seyri**

Doğal seyri için halen kuşkular devam etmektedir. Genelde iyi huylu bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte ileri formlarında siroz ve ölüme yol açabilir. Karaciğer biyopsisinde balonlaşma lezyonu olan ve mallory cisimciğı görülenlerde klinik daha kötüdür. Kriptojenik sirozlu olgularda NAYKH suçlanmıştır. Kriptojenik sirozlu hastalarda obezite ve diabet diğer sebeplerden siroz için daha yüksek bulunmuştur (70,71).

## **KRONİK VİRAL HEPATİTLER VE KARACİĞER YAĞLANMASI**

Kronik viral hepatitler ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki birçok araştırmaya konu olmuş ve özellikle KCH ile yağlanma arasındaki ilişki ortaya konmuştur. KHC'li hastalarda yağlanma %48-70 oranlarında bulunmuş ve yağlanmanın varlığının KHC'nin tedaviye yanıtını kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (72,73).

KHC'nin yağlanma varlığı histolojik aktivite ve fibrozisi artırdığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda HCV'li hastalarda görülen steatozun şiddetinin BMI ile ilişkisi ortaya konmuş ve BMI arttıkça steatoz ve fibrozis daha sık görülmüştür. Genotip 3 HCV hastalarında İFN tedavisi sonrası steatozun da azaldığı görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada ise HCV RNA düzeyindeki artış ile karaciğerin nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis evresi yüksek bulunmuş, bu hastalarda steatoz evresinin de yüksek olduğu görülmüştür. HCV RNA düzeyi düşük hastalarda steatoz derecesinin de düşük olduğu gösterilmiştir (74,75,76).

Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde KHC'de diyabet ve hiperlipideminin varlığı, BMI yüksek olması gibi metabolik sendromun komponentleri, genotip 3 varlığı ve viral yükün yüksek olması steatatozu artırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir.

KHB ile karaciğer yağlanması arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Bu konuyla ilgili araştırma sayısı da HCV göre daha az sayıdadır.

Ülkemizde Altıparmak ve arkadaşlarının yaptıkları ve 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında tedavi almamış 164 KHB hastasını yağlanma olan 100 hasta ve yağlanma olmayan 64 hasta olarak 2 grupta değerlendirmişlerdir. Yağlanma olan grubu da kendi arasında hafif yağlanma ve şiddetli yağlanma olarak 2 gruba ayırmışlardır. Grupları cinsiyet, BMI, karaciğer enzimleri, kolesterol, trigliserid, HBeAg, viral yük ve histolojik bulgulara göre karşılaştırdıklarında; yağlanma olan grupta yaş, BMI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişler. Her iki grup arasında ALT, AST, ALP, GGT, HBeAg, viral yük, histolojik aktivite indeksi ve stage açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Şiddetli yağlanma olan grupta sadece BMI'nin hafif yağlanma olan gruba göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece yağlanmanın viral etkene değil metabolik faktörlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (77).

Bondini ve ark. 2007 yılında yayınlanan 153 KHB'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında yaş, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin yağlanmada etkili olduğunu göstermişlerdir (78).

Yine 2007 yılında Tsochatzis ve ark. 213 HBeAg (-) KHB ve 163 genotip-1 KHC hastası ile yaptıkları çalışmalarında yağlanmanın KHB hastalarında KHC hastalarına göre anlamlı olarak daha az olduğunu ve KHB hastalarında yağlanmanın yüksek BMI ve diabete bağlı olduğunu göstermişlerdir (79).

Wang ve ark. 50 hepatit B taşıyıcısı toplam 507 hastada yaptıkları çalışmada insülin direnci araştırmışlardır. İnsülin direnci için HOMA-IR formülünü kullanmışlar ve sonuçta hepatit B taşıyıcısı hastalarda insülin direnci olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Multivariate analizde yaş, ALT düzeyi, trigliserid, BMI, açlık plazma glikoz düzeyi ile HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon bulunurken HBsAg pozitifliği ile arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır (80).

Sonuç olarak KHB hastalarında yağlanma normal popülasyona oranla yüksek bulunmuş fakat KHC'ye göre daha düşük orandadır. KHB hastalarda yağlanmaya viral faktörlerden ziyade hastaların metabolik faktörleri sebep olmaktadır. Halen yağlanma ile KHB arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir.

## MATERYAL VE METOD

### Hastalar

Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında Aralık 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında KHB tanısı konan toplam 88 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların 61'i erkek ve 27'si kadın, ortalama yaşları  $31.7 \pm 1.1$  yıl idi.

Hastaların tamamına USG eşliğinde Menghini tekniği ile karaciğer iğne biyopsisi yapıldı.

### Çalışma dizaynı ve esasları

1. Bu çalışmada KHB'li hastalarda karşılaştırmalı olarak karaciğer biyopsilerinde, hepatik steatozun varlığı, derecesi ve sıklığı araştırıldı.
2. Ayrıca bu hasta grubunda karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olabilecek faktörler (viral, metabolik ve konakçıya ait faktörler) önceden belirlenip incelendi.
3. Takip sonunda transaminazları en az 6 aydan fazla yüksek olan tüm hastalara kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi yapıldı.
4. Belirlenebilen başka bir karaciğer hastalığına ait bulguları olan hastalar çalışmadan çıkarıldı ve bu hastalara hastalıklarına yönelik spesifik tedavi verildi.
5. Biyopsi sonucu NİA skoru 4 veya daha fazla veya fibrozisi olan hastalara antiviral tedavi verildi.
6. Nekroinflamatuvar aktivite skoru 3 veya altında olan ve birlikte fibrozisi olmayan hastalar tedavi verilmeyerek, bu hastalar tedavisiz takip edildi.
7. Çalışma öncesinde HBV DNA, her hastada en az bir kez kantitatif PCR yöntemi ile bakıldı.
8. HBV DNA Cobas Amplicor HBV monitor yöntemi ile çalışıldı.
9. Çalışma serumları hastalardan aç karnına alındı.
10. Hepatik steatozun grade'lenmesi Brunt sınıflamasına göre yapıldı. Brunt E ve arkadaşlarının yayını baz olarak kullanıldı (82)
11. Karaciğerin histolojik aktivite değerlendirmesi ise Ishak sınıflamasına göre yapıldı. Ishak K. ve arkadaşlarının yayını baz olarak kullanıldı (81).
12. İnsulin direnci, [  $HOMA-IR = \frac{Açlık\ insulin(mU/L) \times Açlık\ glikoz(mg/dl)}{405}$  ] formülüne göre  $HOMA-IR > 2.5$  olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi.

Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak vakalar yaş, cinsiyet, hipertansiyon, ailede diyabet, iskemik kalp hastalıkları yönünden değerlendirildi. Boy,

kilo, beden kitle indeksi ölçüldü. Günde 20 mg'ın üzerinde alkol alanlar çalışmaya alınmadı. Viral hepatit ve steatoz dışında olası karaciğer hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Biyokimyasal olarak ALT, AST, total bilirubin, ALP, GGT, albumin, globulin, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, demir , demir bağlama kapasitesi ,erritin, AFP, insülin, C-peptid, İGF-1 çalışıldı ve HOMA-IR, transferin saturasyonu hesaplandı.

Biyokimyasal parametreler için Architect C 16000 cihazı kullanıldı.

Hemogram cell dyn 3700 cihazıyla çalışıldı.

Serolojik panelde; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, anti-HBc IgM, HBV DNA, anti-delta IgM, anti-delta IgG, HDV RNA ve anti- HCV bakıldı.

HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe markerlarına Makro Eliza yöntemi ile anti-delta IgM, anti-delta IgG markerlarına mikroeliza yöntemi ile HBV DNA için Ampliprep Cobas Taqman HBV test (roche) yöntemi ve cihazı kullanıldı.

Bütün hastaların boy ve kiloları saptanarak beden kitle indeksi (Body mass indeks, BMİ; kg/metre<sup>2</sup>) hesaplandı. BMİ: < 18,5: zayıf, BMİ:18,6-24,9 normal, BMİ:25-27,9 arası fazla kilolu BMİ: >30 obez olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya diyabetik olan (açlık kan şekeri >126 mg/dl) hastalar alınmadı.

### **Histolojik değerlendirme**

Tüm hastalara ultrasonografi eşliğinde karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsiler Menghini tekniği ile tek kullanımlık 1.6 gauge boyutunda iğneler kullanılarak yapıldı. Biyopsilerin tamamı Dicle Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Patolog değerlendirme esnasında hastaların klinik ve laboratuvar verilerinden habersizdi.

Nekroinflamatuvar aktivite, İshak ve ark. belirlenen Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) göre skorlandı (81). Hepatik steatozun derecelendirilmesi ise Brunt sınıflamasına göre yapıldı (82).

### **İstatistiksel analiz**

Faktörlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma değerleri ile bulundu. İki grup ortalama değerleri Student's t testi ile karşılaştırıldı. Faktörler arası ilişkiler Pearson Korelasyon Katsayısı ile belirlendi. Hipotezler çift yönlü olup yanılma olasılık değeri  $p=0.05$  alındı. İstatistik analizlerde SPSS 15.0 paket program kullanıldı. Faktörlerin çapraz tablolardaki değerlerinin analizi Yates düzeltmeli Khi-Kare testi ile analiz edildi. Tüm parametrelerin steatoz ve fibroz ile ilişkisi univariate analizle değerlendirildi. Korelasyon testinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 61'si erkek (%76.1), 27'i kadın (%23.8) olmak üzere toplam 88 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları  $31.7 \pm 1.1$  yıl, kadın hastaların  $27.52 \pm 9.59$  yıl, erkek hastaların  $33.55 \pm 11.09$  yıl idi. Hastaların ortalama BMI'si  $21.4 \pm 3.6$  idi.

Hastaların karaciğer biyopsi materyalleri incelendiğinde yağlanması olan hastaların tamamında makroveziküler yağlanma paterni olduğu tespit edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Yağlanma varlığına göre hastalarımızı incelediğimizde; 60(%68) hastamızda yağlanmaya rastlanmadı. Yağlanma olan 28(%32) hastamızın 15(%18)'inde grade 1, 6(%7)'sında grade 2, 7(%8)'sinde grade 3 yağlanma tespit edildi (Tablo 2).

Yağlanma tespit edilen 28 hasta histolojik tipine göre dağılımında 15(%18)'i tip 1, 6(%7)'sı tip 2, 2(%2)'si tip 3, 5(%5)'i histolojik tip 4 olarak tespit edildi (Tablo 3).

Hastalarımızın belirlenen parametreler ile steatoz arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; hastaların yaş, BMI ve hipertansiyon ile yağlanma arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 4). Yağlanması olan hastalarımızda yağlanması olmayan hastalarımıza göre yaş, BMI ve tansiyonları daha yüksek bulundu.

Steatozu etkileyen hematolojik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda sadece kolesterol değerleriyle steatoz arasında bir ilişki olduğu görüldü. Steatozu olan hastalarımızın ortalama kolesterol değerleri steatozu olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.(Tablo 5).

Tüm hastaların serolojik/metabolik parametreleri incelendiğinde steatoz olan grupta steatoz olmayan gruba göre ortalama HOMA-IR düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Yaş, BMI, sistolik tansiyon, glikoz, kolesterol, HOMA-IR ile yağ skoru ve steatozun histolojik tipi arasında yapılan korelasyonda anlamlı bir ilişki olduğu tablo 7'de gösterilmiştir (Tablo 7).

BMI-Steatozun çarpaz tablolardaki değerlerinin analizi Yates düzeltmeli Khi-Kare testi ile analiz edildi. 88 hastamızın 52 (%59)'si normal kiloda, 31 kişi

(%35,2) fazla kiloda, 5 (%5) hastamız obez olarak değerlendirildi. Hastalarımızın boy ve kilo ölçümlerinden elde ettiğimiz BMI değerleri ile steatozu karşılaştırdığımızda artan BMI ile steatoz arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür (Tablo 8).

27 kadın hastamızın 4'ünde (%14,8), 61 erkek hastamızın 24'ünde (%39,3) steatoz saptandı. Çarpaz tablolardaki değerlerinin analizi Yates düzeltmeli Khi-Kare testi ile analiz edildi. Analiz sonucunda erkeklerde steatozun bayanlardan daha fazla olduğu görüldü (Tablo 9). ( $\chi^2$  değeri 4.122 , p değeri 0.042 )

Hastalarımızdan 28 kişi HBeAg (+) iken 60 hastamızda HBeAg (-) idi. HBeAg (+) olan hastalarımızın 9 (%33)'ünde yağlanmaya rastlandı. HBeAg (-) olan hastaların 19 (%32)'inde yağlanmaya rastlandı. HBeAg (+) ve HBeAg (-) hastalarımızı steatoz açısından karşılaştırdığımızda ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9).

KHB olup daha önce tedavi alan 17 hastamızın 3'ünde steatoz varken, tedavi almayan 71 hastamızın 25'inde steatoz vardı. Daha önce tedavi alan ve almayan hastalarımızı karşılaştırdığımızda steatoz açısından anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9).

Viral yük ile steatoz varlığı arasındaki korelasyonu incelediğimizde anlamlı bir ilişki bulunamadı ( p=0,408, r = -0,096).

Yağlanması olan ve olmayan hastalarımız nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz evreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 10). Steatozun KHB hastalarında NIA ve fibroz üzerine etkisi olmadığı görüldü.

Hepatik yağlanma ile çeşitli parametreler (yaş, BMI, histolojik tip, sistolik basınç, diabet, trigliserid, ferritin, insulin, HOMA-IR) arasındaki korelasyon olduğu tablo 11'de gösterilmiştir (Tablo 11). Korelasyon ilişkisi Mann-Whitney U testine göre yapıldı.

Çalışılan tüm parametrelerin yağlanma ile univariate analizinde yağlanmayı predikte eden faktörlerin yaş, BMI, glikoz, kolesterol ve HOMA-IR oldukları görüldü (Tablo 12).

Çalışılan tüm parametrelerin fibroz evresi ile univariate analizinde fibroz evresini predikte eden faktörün sadece ALP düzeyi olduğu ve nekroinflamatuvar aktivite indeksi ile sınırdaki bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 13).

**Tablo 1: Tüm hastaların (n=88) demografik, biyokimyasal ve serolojik özellikleri**

<b>Değişken</b>	<b>Değer</b>
Yaş (ort. yıl)	31.7 ± 1.1
Kadın	27.52 ± 9.59
Erkek	33.55 ± 11.09
Kadın/erkek	27 / 61
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	21.4 ± 3.6
Kilo	68.9 ± 13.5
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116.9 ± 10.3
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72.1 ± 8.3
ALT (U/L)	69.2 ± 8.0
AST (U/L)	52.8 ± 3.8
ALP (U/L)	86.9 ± 4.01
GGT (U/L)	45.8 ± 5.9
Albumin (gr/dl)	4.06 ± 0.57
Globulin (gr/dl)	3.4 ± 0.5
Total bilirubin (mg/dl)	0.79 ± 0.58
Glikoz (mg/dl)	89.5 ± 21.2
Kolesterol (mg/dl)	155.1 ± 32.8
Trigliserid (mg/dl)	122.8 ± 81.9
Hemoglobin (gr/dl)	13.9 ± 2.3
Lökosit (/m <sup>3</sup> )	6738.7 ± 2254.3
Trombosit (1000/mm <sup>3</sup> )	208693.1 ± 65118.2
Protrombin zamanı	13.24 ± 1.84
NIA	5.8 ± 3.2
Evre	1.81 ± 1.31
Fe (ug/dl)	90.52 ± 36.81
Fe bağlama kapasitesi (ug/dl)	222.87 ± 73.52
Transferrin saturasyonu	48.59 ± 33.97
Ferritin (ng/dl)	138.5 ± 93.2
AFP	2.4 ± 1.7
İnsulin (uU/ml)	16.7 ± 84.8
C-Peptid (ng/ml)	2.42 ± 1.5
IGF-1	125.1 ± 59.7
HOMA-IR	1.66 ± 1.15

**Tablo 2: Yağ skoruna göre hastaların dağılımı**

<b>Yağ skoruna göre yağlanma derecesi</b>	<b>Steatoz dağılımı N(%)</b>
Grade 0	60 (%68)
Grade 1	15 (%17)
Grade 2	6 (%7)
Grade 3	7 (%8)

**Tablo 3: Histolojik tipe göre hastaların dağılımı**

<b>Histolojik tip</b>	<b>Steatoz dağılımı N(%)</b>
Steatoz yok	60 (%68)
Tip 1	15 (%17)
Tip 2	6 (%7)
Tip 3	2 (%3)
Tip 4	5 (%5)

**Tablo 4: Steatoz varlığı ile yaş, beden kitle indeksi ve kan basıncı ilişkisi .**

<b>Değişken</b>	<b>Steatoz (+) N=28</b>	<b>Steatoz (-) N=60</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	37.07 ± 10.88	29.2 ± 10.14	<b>0.001*</b>
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	26.25 ± 3.16	23.55 ± 3.53	<b>0.001*</b>
Sistolik basınç (mmHg)	120.71 ± 10.51	115.25 ± 9.89	<b>0.002*</b>
Diastolik basınç (mmHg)	73.21 ± 8.18	71.66 ± 8.47	0.42

**Tablo 5: Steatoz varlığının biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle ilişkisi.**

<b>Değişken</b>	<b>Steatoz (+) N=28</b>	<b>Steatoz (-) N=60</b>	<b>P</b>
Trombosit (1000/mm <sup>3</sup> )	20.91 ± 0.63	20.85±0.66	0.96
Lökosit (/ m <sup>3</sup> )	6.81 ± 2.05	6.70±2.35	0.82
Hemoglobin (gr/dl)	14.54 ± 1.45	13.64 ± 2.63	0.93
Protrombin Zamani	12.68 ± 1.85	13.50 ± 1.79	0.53
ALT (U/L)	80.64 ± 71.18	89.00 ± 84.91	0.65
AST (U/L)	50.46 ± 34.96	53.91 ± 39.62	0.69
ALP (U/L)	81.96 ± 20.25	89.25 ± 46.63	0.43
GGT (U/L)	50.21 ± 89.22	43.76 ± 40.14	0.64
Albumin (gr/dl)	4.05 ± 0.32	4.06 ± 0.66	0.94
Globulin (gr/dl)	3.37 ± 0.56	3.42 ± 0.55	0.71
Total Bilirubin	0.66 ± 0.35	0.86 ± 0.65	0.14
Glikoz (gr/dl)	97 ± 29.36	86.05 ± 15.22	0.23
Kolesterol (mg/dl)	168.14 ± 36.82	149.06 ± 29.21	<b>0.01*</b>
Trigliserid (mg/dl)	145.57 ± 102.69	112.31 ± 68.69	0.76

**Tablo 6: Yağlanma varlığı ile çeşitli metabolik faktörler arasındaki ilişki**

Değişken	Steatoz (+) N=28	Steatoz (-) N=60	P
Fe (ug/dl)	8246 ± 28.33	94.28 ± 39.89	0.16
Demir bağlama kapasitesi (ug/dl)	43.82 ± 24.07	50.81 ± 37.63	0.37
Transferin saturasyonu	227.21 ± 75.10	213.57 ± 70.64	0.41
Ferritin (ng/dl)	160.53 ± 115.48	128.22 ± 129.11	0.26
AFP	2.69 ± 1.66	2.26 ± 1.79	0.28
İnsulin (uU/ml)	36.68 ± 150.03	7.37 ± 6.74	0.13
C-peptid (ng/ml)	2.49 ± 1.43	2.39 ± 1.57	0.78
IGF-1	119.17 ± 51.47	127.73 ± 63.48	0.53
HOMA-IR	2.15 ± 1.30	1.44 ± 1.01	<b>0.007*</b>

**Tablo 7: Yağ skoru ve histolojik tip ile önemli bulunan çeşitli faktörler arasındaki korelasyon**

Değişken	Yağ skoru	P	Histolojik tip	P
Yaş (yıl)	0.381	<b>0.001</b>	0.362	<b>0.001</b>
BMI (kg/ M <sup>2</sup> )	0.317	<b>0.003</b>	0.307	<b>0.004</b>
Sistolik (mmhg)	0.272	<b>0.010</b>	0.268	<b>0.011</b>
Glikoz (Gr/dl)	0.292	<b>0.006</b>	0.258	<b>0.015</b>
Kolesterol (mg/dL)	0.291	<b>0.006</b>	0.284	<b>0.007</b>
HOMA-IR	0.286	<b>0.007</b>	0.282	<b>0.008</b>
NIA	-0.026	0.811	-0.008	0.940
Fibroz	0.004	0.972	-0.011	0.920

**Tablo 8: BMI ile hepatik steatoz arasındaki ilişki**

<b>BMI</b>	<b>Steatoz (+) N (%)</b>	<b>Steatoz (-) N (%)</b>	<b>Toplam</b>
18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup>	9 (%18)	43 (%83)	52 (%59)
25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup>	16 (%52)	15 (%48)	31 (%35,2)
>30 kg/m <sup>2</sup>	3 (%60)	2 (%40)	5 (%5)
<b>TOPLAM</b>	<b>28</b>	<b>60</b>	<b>88</b>

$$\chi^2 = 9.290 \quad p=0.002^{**}$$

**Tablo 9: Hepatik steatozun cinsiyete, HBeAg durumuna ve tedaviye göre dağılımı.**

	<b>Steatoz (+) N (%)</b>	<b>Steatoz (-) N (%)</b>	<b>Toplam</b>
Kadın*	4 (%15)	23 (%75)	27
Erkek*	24 (%40)	37 (%60)	61
HBeAg (+)**	9 (%33)	19 (%67)	28
HBeAg (-)**	19 (%32)	41 (%58)	60
Tedavi alan***	3 (%18)	14 (%72)	17
Tedavi almayan***	25 (%36)	46 (%64)	46

$$* \chi^2 = 4.122 \quad p=0.042$$

$$** \chi^2 = 0.002 \quad p > 0.05$$

$$*** \chi^2 = 1.125 \quad p > 0.05$$

**Tablo 10: Steatoz varlığı ile hepatik nekroinflamasyon ve fibrozis arasındaki ilişki**

	<b>Steatoz (+)</b>	<b>Steatoz (-)</b>	<b>P</b>
HAI (median)	6.0	5.0	0.735
Evre (median)	2.0	2.0	0.960

**Tablo 11: Steatoza etki eden parametrelerin yağ skoru ile korelasyonu**

<b>Yağ skoru</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>P</b>
- Yaş	0.392	< <b>0.001</b>
- BMI	0.418	< <b>0.001</b>
- Histolojik tip	0.980	< <b>0.001</b>
- Sistolik basınç	0.259	<b>0.015</b>
- Diabet	0.210	0.050
- Trigliserid	0.210	<b>0.049</b>
- Ferritin	0.220	<b>0.039</b>
- İnsulin	0.260	<b>0.015</b>
- HOMA-IR	0.316	<b>0.003</b>

**Tablo 12: Steatozu predikte eden faktörlerin univariate analizi**

<b>Değişken</b>	<b>Steatoz (+)</b>	<b>Steatoz (-)</b>	<b>P</b>
Fe	82.46 ± 28.32	94.28 ± 39.81	0.163
NIA	5.53 ± 2.42	6.01 ± 3.31	0.495
Ferritin	160.531 ± 15.454	128.22 ± 129.11	0.262
Sistolik	120.71 ± 10.52	115.25 ± 9.81	0.200
Diastolik	73.2 ± 18.1	71.66 ± 8.41	0.422
ALT	80.64 ± 71.81	89 ± 84.92	0.653
AST	50.46 ± 34.92	53.91 ± 39.62	0.694
ALP	81.96 ± 20.24	89.25 ± 46.64	0.431
GGT	50.21 ± 89.21	43.76 ± 40.15	0.640
Yaş	37.07 ± 10.85	29.2 ± 10.1	<b>0.001*</b>
BMI	26.25 ± 3.14	23.55 ± 3.55	<b>0.001*</b>
Albumin	4.05 ± 0.32	4.06 ± 0.60	0.941
Globulin	3.37 ± 0.53	3.42 ± 0.50	0.712
T.bil	0.66 ± 0.35	0.86 ± 0.60	0.142
Glikoz	97 ± 29.3	86 ± 15.2	<b>0.023*</b>
Kolesterol	168.14 ± 36.81	149 ± 29.2	<b>0.010*</b>
Trigliserid	145.5 ± 102.4	112.3 ± 68.6	0.076
Hemoglobin	14.5 ± 1.4	13.6 ± 2.6	0.093
Lökosit	6817.1 ± 2069.1	6702 ± 2325	0.825
Trombosit	209107 ± 63193	208500 ± 66521	0.968
PTZ	12.6 ± 1.8	13.5 ± 1.7	0.053
Transferin sat.	43.8 ± 24.1	50.8 ± 37.6	0.421
AFP	2.69 ± 1.64	2.23 ± 1.74	0.288
İnsulin	36.8 ± 1.5	7.37 ± 6.71	0.132
C-peptid	2.49 ± 1.43	2.39 ± 1.51	0.780
IGF-1	119.1 ± 51.4	127.7 ± 63.4	0.535
HOMA-IR	2.15 ± 1.31	1.44 ± 1.01	<b>0.007*</b>

**Tablo 13: Fibrozisi predikte eden faktörlerin univariate analizi**

	<b>Steatoz (+)</b>	<b>Steatoz (-)</b>	<b>P</b>
Fe	91.453 ± 6.845	86.64 ± 37.91	0.632
NIA	6.16 ± 3.03	4.58 ± 2.89	0.055
Ferritin	137.18 ± 130.51	144 ± 102.8	0.842
Sistolik	117.39 ± 10.34	115.29 ± 10.64	0.456
Diastolik	71.5 ± 8.2	74.7 ± 8.7	0.164
ALT	86 ± 83	87.54 ± 70.94	0.944
AST	54.18 ± 40.82	47.1 ± 23.1	0.495
ALP	80.8 ± 23.1	112.5 ± 74.6	<b>0.003*</b>
GGT	41.7 ± 35.1	62.91 ± 16.41	0.190
Yaş	32.5 ± 11.2	28 ± 9.5	0.122
BMI	24.6 ± 3.7	23.3 ± 3.0	0.199
Albumin	4 ± 0.6	4.2 ± 0.3	0.083
Globulin	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.3	0.147
T.bil	0.83 ± 0.61	0.64 ± 0.20	0.218
Glikoz	88.4 ± 21.1	94.1 ± 21.4	0.325
Kolesterol	157 ± 31	147 ± 38.5	0.261
Trigliserid	124 ± 82.4	118.2 ± 82.4	0.796
Hemoglobin	13.9 ± 2.5	13.7 ± 1.6	0.767
Lökosit	6654.3 ± 2278.0	7091 ± 2179	0.476
Trombosit	202830 ± 65178	233176 ± 60674	0.084
PTZ	13.2 ± 1.80	13.1 ± 1.6	0.776
Transferin sat.	50.393 ± 5.741	41 ± 24.3	0.319
AFP	2.51 ± 1.81	1.70 ± 0.98	0.108
İnsulin	19.3 ± 94.4	5.5 ± 2.8	0.549
C-peptid	2.51 ± 1.61	2.0 ± 0.8	0.261
IGF-1	123.46 ± 0.81	131.5 ± 56.4	0.619
HOMA-IR	1.75 ± 1.14	1.3 ± 0.8	0.164

## TARTIŞMA

KHB halen dünyada önemli bir mortalite ve morbidite sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik tablo asemptomatik hastadan siroz ve hepatosellüler kansere kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi hepatit B ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olarak ciddiyetini korumaktadır. Yurdumuzun orta endemik bölgede yer alması ve halen 4 milyona yakın hepatit B taşıyıcısının mevcudiyeti tehlikenin boyutunu göstermektedir (4,5,6).

Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ise özellikle son yıllarda giderek önemi artan bir sorundur. Özellikle etyolojisi aydınlatılamayan siroz hastalarında nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı suçlanmıştır (24). Bu nedenle NASH ile ilgili araştırmalarda geçmiş yıllara göre belirgin bir artış mevcuttur. Metabolik faktörler (obezite, hiperlipidemi, diabet) karaciğer yağlanmasına etki eden ana faktörlerdir (26).

İlk kez 1980 yılında Ludwig tarafından tanımlanan hastalık hakkında önemli bir mesafe katedilmiştir (19). NASH'in doğal seyrinde karaciğerde fibrozise neden olması ve sonunda siroza kadar ilerlemesi araştırmacıları kronik viral hepatitlerle arasındaki ilişkiyi incelemeye itmiştir. Son zamanlarda bu araştırmalarda belirgin bir artış görülmektedir (77,78,79,80).

Yağlanma ile KHC arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır. KHC'li hastalarda yağlanma %48-70 oranlarında bulunmuştur (73,74,75,76). HCV'nin kor protein eksresyonunun mikrozomal trigliserid transfer protein aktivitesini azalttığı gösterilmiş ve böylece VLDL sekresyonunu azaltarak yağlanmaya neden olduğu belirtilmiştir. Özellikle genotip 3 ile steatozis arasında ilişki net olarak ortaya konmuştur. Kronik C hepatitinde steatozun histolojik aktivite ve fibrozisi artırdığı, fibrozis derecesi ile steatoz derecesi arasında korelasyon bulunmuştur (73-76).

Ancak steatoz ile KHC arasında bulunan bu ilişki KHB ile yağlanma arasında bulunamamıştır. Bu konuda yapılan araştırma sayısı da KHC'ye göre daha az sayıdadır. Czaja ve ark. yaptıkları bir çalışmada KHC hastalarında yağlanmayı %52 oranında, KHB hastalarında ise bu oranı %27 olarak bulmuşlardır. Çalışmalarında KHC'nin yağlanmada temel rol oynadığını KHB hastalarında ise yağlanmanın viral faktöre bağlı olmadığını belirtmişlerdir (96).

Çalışmamızdaki amacımız KHB hastalarında yağlanma sıklığını, yağlanmaya etki eden faktörlerin varlığını ve KHB ile karaciğer yağlanması arasında viral faktörlerin etkisini araştırmak ve bulduğumuz sonuçları az sayıda olan bu konuyla ilgili makalelerle karşılaştırmaktır.

NAYKH 50-60 yaşlarında daha sıklıkla bayanlarda görülen obezite, diabetes mellitus ve hiperlipidemi ile sıklığı artan bir hastalık olarak bilinirken artık günümüzde NAYKH lipid ve glukoz metabolizmalarında anormallik olmayan normal kilolu erkek ve çocukları da içine alan geniş spektrumlu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH görülmektedir (21). KHC ile yapılan araştırmalarda ise yağlanma oranı %48-70 olarak bulunmuştur. KHB'li hastalarda ise yağlanma oranı çeşitli araştırmalarda %22-66.6 arasında bulunmuştur (72,73). Çalışmamızda KHB hastalarımızda %32 oranında yağlanma tespit edildi. Daha önce KHB'de steatoz oranları Gordon A. tarafından %29.4, Wieslaw K. ve ark. tarafından %34 olarak bulunmuştu. Literatürdeki bu bulgularla karşılaştırıldığında çalışmamızın sonuçlarına göre bölgemizde KHB'de yağlanma oranının normal popülasyonun üzerinde iken KHC'ye göre daha az sıklıkla rastlandığı ileri sürülebilir.

Genel popülasyon incelendiğinde yağlanmanın kadınlarda %65-83 oranında olduğu görülür (77,78). NAYKH kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Çalışmamızda ise yağlanma erkeklerde %40(24/61), kadınlarda %15(4/27) olarak bulundu. Genel bilgi olarak kadınlarda yağlanmanın daha sıklıkla görüldüğü kabul edilse de sonuçlarımıza paralel olarak Japon araştırmacılar Oshibuchi ve arkadaşları Japon erişkinler arasında yaptıkları radyolojik incelemede erkek oranının yağlanmada daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Benzer bir araştırmada Tominaga ve ark. aynı sonuca ulaşmışlardır (93,94).

Obezite ile NAYKH arasında yakın ilişki vardır. Obezlerde NAYKH sıklığı normal kilodaki insanlara göre 6 kat daha fazla bulunmuştur (90). NAYKH olan hastaların %8-20'sinde lipid metabolizması bozuktur. Hipertrigliserideminin NAYKH patogenezi ile yakından ilgili olduğu ve hiperlipidemi tedavisi ile hastalığın gerilediği bildirilmiştir. NAYKH'da hipertrigliseridemi hiperkolesterolemiden risk açısından daha önemlidir (91,92).

Çalışmamızda hastalarımızın artan BMI ile yağlanma oranında da artış görüldü. Normal kilodaki hastalarımızın 9 (%18)'inde yağlanmaya rastlanırken artan BMI ile birlikte hastaların yağlanma oranında da artış olduğu görüldü. Çalıştığımız parametrelerle steatozun korelasyonunda görüldü ki yaş, BMI, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, insulin direnci ile yağlanma arasında anlamlı korelasyon bulundu.

Ülkemizde Altıparmak ve arkadaşlarının yaptıkları ve 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında yağlanma olan grupta yaş, BMI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yağlanma olmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Şiddetli yağlanma olan gruplarında ise sadece BMI'nin hafif yağlanma olan gruba göre anlamlı yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.. Böylece yağlanmanın viral etkene değil metabolik faktörlere bağlı olduğunu göstermişlerdir (77).

Bondini ve ark. 2007 yılında yayınlanan 153 KHB'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında yaş, hipertansiyon, dislipidemi ve obezitenin yağlanmada etkili olduğunu göstermişlerdir (78). Yine 2007 yılında Tsochatzis ve ark. 213 HBeAg negatif KHB ve 163 genotip-1 KHC hastası ile yaptıkları çalışmalarında yağlanmanın KHB hastalarında KHC hastalarına göre anlamlı olarak daha az olduğunu ve KHB hastalarında yağlanmanın yüksek BMI ve diabete bağlı olduğunu göstermişlerdir (79). Yaptığımız çalışma ile steatozun hastaların metabolik faktörlerine bağlı olduğu hepatit B virusuna ait viral faktörlerin yağlanmaya katkısı olmadığı sonucuna varıldı. Çalışmamızda KHB tedavisi alan ve almayan hastalarımız arasında yağlanma açısından bir fark bulunamaması bu sonucumuzu desteklemektedir.

NAYKH'da bir insülin direncinin bulunduğu, bunun non-alkolik steatohepatit hastalarında belirgin olduğu gösterilmiştir (26). Hiperinsülinizm periferik yağ dokularında lipolizi arttırarak bir yandan karaciğere yağ asidi akımını arttırmakta, öte yandan beta-oksidasyonu önleyerek trigliseridlerin hepatositlerde toplanmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda hastaların açlık glikoz ve insülin değerlerini ölçtük ve insülin direncinin KHB hastalarında karaciğer yağlanması ile arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gördük. Wang ve ark. 50 hepatit B taşıyıcısı toplam 507 hastada yaptıkları çalışmada insülin direnci araştırmışlardır. İnsülin direnci için HOMA-IR formülünü kullanmışlar ve sonuçta hepatit B taşıyıcısı

hastalarda insulin direnci olmadığını sonucuna ulaşmışlardır. Multivariate analizde yaş, ALT düzeyi, trigliserid, BMI, açlık plazma glikoz düzeyi ile HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon bulunurken HBsAg pozitifliği ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (80).

NAYKH'da insulin direnci varlığı bilinen etyolojik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (26). KHB hastası olan ve yağlanması olan hastalarımızda da insulin direnci varlığının bulunması beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi.

Nonalkolik karaciğer yağlanması ve vücuttaki demir düzeyi arasındaki ilişki henüz tam olarak netliğe kavuşmamıştır. Alkol dışı karaciğer yağlanması olan hastalarda HFE gen mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken bu hastalarda demir birikiminin karaciğer fibrozisini kötü yönde etkilediği prognozu kötüleştirdiğini belirten yayınlar mevcuttur. Yaptığımız çalışmada serum demir düzeyi ile yağlanma arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Steatoza etki eden parametrelerin korelasyonunda ise ferritin düzeyi ile aralarında anlamlı bir ilişki olduğunu görüldü (87,88). Kronik viral hepatitli hastalarda da demir ile ilgili araştırmalar yapılmış olup KHB'li 103 hasta incelendiğinde hepatosit hasarının serum demir ve ferritin düzeyi yüksek olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür (89). NAYKH ile ilgili 65 hasta üzerinde yapılan araştırmada karaciğerdeki demir birikiminin yağlanma ile ilgili olmadığı hastalık seyrini etkilemediği sonucuna varılmıştır (87). NAYKH'da HFE geni için mutasyonu artmış olması ferritin yüksekliğini açıklayabilir. Fakat bu konuda yeterli araştırma ve elimizde net veri bulunmamaktadır.

Wieslaw K ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmalarında yağlanması olan KHC hastalarında fibroz daha fazla görülmüş; ancak aynı ilişki KHB hastalarında gösterilememiştir. Gordon A. ve ark. da 2005 yılında aynı sonucu elde etmişlerdir (83,95). Bizim çalışmamızda da yağlanması olan ve olmayan hastalarımızı nekroinflamasyon ve fibroz yönünden karşılaştırdığımızda iki grup arasında fark olmadığı görüldü. Yağlanma ile fibroz arasında ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak KHB'li hastalarda belli oranda karaciğer yağlanmasına rastlanmaktadır. Bu grup hastalarda karaciğer yağlanmasını belirleyen faktörler olarak; yaş, beden kitle indeksi, insülin direnci, hiperkolestrolemi ve hipertansiyon önemlidir. Bu hastalarda viral faktörlerden çok hastalara ait olan metabolik

faktörlerin yağlanmayla ilişkili olduğu görülmüştür. KHB'li hastalarda hastalığın şiddetini ve seyrini belirlemede hepatik steatoz göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu konuda geniş çaplı daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Pawlotsky JM. The concept of hepatitis B virus mutant escape. *J Clin Virol* 2005; 34(1): S125-S129.
2. Lee WM. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int. J Cancer* 2001; 94:153-6
4. Çakaloğlu Y. Kronik B hepatiti. Kaymakoğlu S. ed. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Kurs Kitabı. İstanbul: Arset Matbaacılık, 2003:145-9
5. Gürel S. Kronik Viral Hepatitler. Memik F(ed). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa. Nobel tıp kitabevi 2004, 578-589
6. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118–1129.
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106
8. Çevikbaş U, Güllüoğlu MG. Kronik B Hepatitinin morfolojik özellikleri. Çakaloğlu Y, Ökten A ed. *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*, İstanbul: İstanbul medikal Yayıncılık 2003: 91-7
9. Knodell RG, Isak K, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.
10. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds) *Viral Hepatit 2005*, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
11. Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, et al. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 27-31.
12. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*, 2<sup>nd</sup> Ed. Mosby, 2004: 529-45.
13. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (ed). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*, Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, 2002:16-23.

- 14.** Hatemi I., Barut G., Balci H., et al. A population survey for screening chronic liver diseases in 4261 individuals from Turkey Journal of Hepatology, Volume 38, Supplement 2, April 2003 , pp. 216-217(2)
- 15.** Şentürk H. 9. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Konuşma Özetleri ve Bildiriler Kitabı syf: 50
- 16.** Thomas HC, Karayiannis P, Brook G. Treatment of hepatitis B virus infection with interferon. Factors predicting response to interferon. J Hepatol 1991; 13 (Suppl 1): S4-S7.
- 17.** Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998 Jul 9;339(2):61-68.
- 18.** Jacyna MR, Thomas HC. Pathogenesis and treatment of chronic infection. In: Zuckerman AJ, Thomas HC (eds) Viral Hepatitis. Scientific Basis and Clinical Management. Churchill Livingstone, London, 1993, p: 185-205.
- 19.** Ludwig j. Viggiano TR. McGi11 DB et aL. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with ahitherto unnamed disease. Mayo elin Proc 1 980;55:4334.
- 20.** Lonardo ABellini M, Tondelli E et aL. Nonalcoholic steatohepatitis and the bright liver syndrome. Should a recently expanded clinical entity be futher expanded Am J Gastroenterol 1995;90:2072.
- 21.** Kumar KS and Malet PF, Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clin Proc 75 (2000), pp.733-99.
- 22.** Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. Am J GastroenteroI 1999; 94: 3010-14.
- 23.** Farrell Ge, Larter ez. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis Hepatology. 2006;43 (2 Suppl 1 ): S99-112.
- 24.** Non-alcoholic steatohepatitis; From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma gastroenterology 2002; 123: 134-40
- 25.** Marceau P. Biron S, Hould FS. et al. Over pathology and metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinal Metab 1999; 84 1513-7

26. Luyckx EH, Lefebvre P, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106.
27. Eduardo F, Estela A, Nora D, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-6.
28. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$  or Adiponectin. *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
29. Bugianesi E, Manzini P, Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutation and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179-87.
30. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
31. Comert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001 ; 33: 353-8
34. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with analysis of risk factors. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
35. Zumsteg U, Frigerio S, Hollander GA. Nitric oxide production and Fas surface expression mediate two independent pathways of cytokine-induced murin beta-cell damage. *Diabetes* 2000; 49: 39.
36. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P et al. Tumour necrosis factor alpha promotes polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122 : 274
37. Vigano M, Vergani A, Trombini P et al. Insulin resistance influences iron metabolism and hepatic steatosis in type 2 diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118: 986.
38. Day CP, James OF. Steatohepatitis a tale of two 'hits'. *Gastroenterology* 1998, 114: 842-5 (editorial).
39. Neuschwander-Tetri BA. A resistance movement in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2813-4.
40. Day CP, Saksena S, Leathart J, et al. Genetic evidence supporting the two hit model of NASH pathogenesis. *Hepatology* 2002 ; 36: 382A.

41. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001 ; 21 : 57-69.
42. George DK, Goidwurm S, Macdonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-8.
43. Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology*. 2004; 39: 273-8.
44. Nair SN, Cope K, Terence RH, et al. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001 : 96: 1200-4.
45. Ferrannini E, insulin resistance, iron and the liver. *Lancet* 2000; 355: 2181-2
46. Niemela O, Parkkila S, Juvonen RO, Viitala K, Gelboin HV, Pasanen M. Cytochromes P4502A 2E and 3A and production of proteinaldehyde adducts in the liver of patients with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *J Hepatol* 2000 ;33: 893-901.
47. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E 1 derived reactive oxygen species *Hepatology* 2002; 35: 62-73.
48. Ikejima K, Takei Y, Honda H, et al. Leptin receptor-mediated signalling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122: 1399-1410.
49. Wedemeyer H, Michael P, Manns . Fatty liver disease-it's more alcohol and obesity. 38 th Annual Meeting of the European Association for the study of the liver ,july 3-6, 2003, Geneva Switzerland.
50. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin Gastroenterol* 2004; 38 (9): 801-4.
51. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Over fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
52. Bonkovsky HL, Jawaid O, Tortorelli K et al. Non alcoholic steatohepatitis and iron prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 421-9.

- 53.** Sorrentino P, Tarantino G, Conca P et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease -a clinical-histological study. *J. Hepatology* 2004; 41 (5): 751-57.
- 54.** Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-99.
- 55.** Harrison SA. New treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8 ( i ): 21-9.
- 56.** Huang MA, Greenon JK, Chao C et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol* 2005; 100 (5): 72-81.
- 57.** Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A: A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
- 58.** Horlander J, Kwo P. Atorvastatin for the treatment of NASH *Hepatology* 1997; 26: 544 A.
- 59.** Urso R, Visco- Comandini U. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis (Letter). *Lancet* 2002 ; 359: 355-6.
- 60.** Lin HZ, Yang SO, Chuckare C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6(9):998-1003.
- 61.** Uygun A, Kadayıfçı A, Isık AT et al : Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5): 537-44.
- 62.** Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin vs. vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
- 63.** Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38 (4): 1008-17.
- 64.** Promrat K, Lutchman G, Uwarfo GI et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39 (I ): 188-96.
- 65.** Stephan H, Caldwell M, Curtis K et al. Therapy of NAFLD: Insulin Sensitizing Agents. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 6I -6.

66. Stiehl A, Benz C, Sauer P. Mechanism of hepatoprotective action of bile acids in liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28: 195-209.
67. Nitecki J, Jackson FW, Alien ML et al. Effect of phlebotomy on nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 118:A I474.
68. Lavine JE: Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study: *J:Pediatr* (2000) 136(6): 734-738.
69. Gulbahar O, Karasu Z, Ersoz G, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine. *Gastroenterology* 2000; 118: a I444.
70. Dam-Lersen S, Franzmann M, Andersen IB, The long term prognosis of fatty liver: risk of. chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
71. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-47
72. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75-85
73. Malhotra V, Sakhuja P, Gondal R, Sarin SK, Siddhu M, Dutt N. Histological comparison of chronic hepatitis B and C in an Indian population. *Trop Gastroenterol* 2000; 21: 20-1
74. L Castera, C Hezode, F Roudot-Thoraval, et al Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut*. 2003 Feb; 52(2): 288-92.
75. F. Friedenberg, S. Pungpapong, N. Zaeri et al The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis C. *Diabetes Obes Metab*. 2003 May;5(3):150-5.
76. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1358-64.
77. Altıparmak E, Köklü S, Yalınkılıç M et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2005 May 28; 11(20): 3056-9.
78. Bondini S, Kallman J, Wheeler A et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2007 Jun;27(5):607-11

- 79.** Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develops due to host metabolic factors: A comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Digestive and liver disease* 39 (2007) 936-42
- 80.** Wang C, Hsu C, Liu J, et al. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterology and hepatology* 2008; 23: 679-681
- 81.** Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
- 82.** Brunt et al. *Am J Gastroenterol*; 1999; 94 (9) : 2467-74
- 83.** Gordon A. Steatosis in chronic hepatitis B and C. Predictors, distribution and effect on fibrosis. *Journal of Hepatology*, 2005 (Vol. 43) (No.1) 38-44
- 84.** Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, et al. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991 Mar-Apr; 6(2): 165-8.
- 85.** Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-2009.
- 86.** Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122: 2049-2063
- 87.** Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 847-850.
- 88.** Turlin B, Deugnier Y. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007 September; 13(35): 4755-4760
- 89.** Cao Z, Bai Y, Yang X, et al. Study of iron metabolism abnormality in the hepatocyte damage of hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2001 Feb;9:37-
- 90.** Arthur J, McCullough. Update on nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal Of Clinical. Gastroenterology* 2002; 34(3): 255-262
- 91.** Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Digestive Diseases And Sciences* 2000; 45: 1929-1934.
- 92.** Anna Mae Diehl. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars In Liver Disease* 1999; 19(2): 221-229.

- 93.** Oshibuchi M, Nishi F, Sato M, Ohtake H, Okuda K. Frequency of abnormalities detected by abdominal ultrasound among Japanese adults. *J Gastroenterol Hepatology* 1991; 6:165-68.
- 94.** Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children: Relationship to obesity . An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995 Sep;40(9):2002–2009
- 95.** Wieslaw K, Antoinette U, Magdalena C, Dorota M, Katarzyna P. The significance of hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2003; 38: 119,424.
- 96.** Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–32.
- 97.** Alexander GJM, Williams R. Natural history and therapy of chronic hepatitis B virus infection. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 2A): 143-146.
- 98.** Bonino F, Brunetto MR, Rizzetto M, Will H. Hepatitis B virus unable to secrete 'e' antigen. *Gastroenterology* 1991; 100: 1138-1141.