

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(1):77-86

doi: 10.26559/mersinsbd.883097

Kronik viral hepatitli olgularda kombine non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sıklığı ve önemi

 Ferah Tuncel¹,  Aslıhan Alpaslan Duman²,

¹ Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

² Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı; karaciğer biyopsilerinde kronik viral hepatit tanısı alan olgulara eşlik eden hepatosteatozun belirlenerek bunların skorlama sistemlerindeki parametreler ile ilişkisinin ortaya konması ve böylelikle hastalığın seyri ile ilgili öngöründe bulunmaktır. **Yöntem:** İki farklı üniversite hastanesinde kronik viral hepatit tanısı almış 110 olguya ait preparatlar yeniden değerlendirilmiş ve modifiye histolojik aktivite indeksi ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru (NAS) skorlama sistemleri esas alınarak skorlanmıştır. Bu iki skorlama sistemine ait parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. **Bulgular:** Hepatosteatoz, kronik hepatit C'li olgularımıza %34.8 oranında, kronik hepatit B olgularımıza ise %44.8 oranında eşlik etmektedir. Steatoz skoru arttıkça olgulara ait fibrozis skorları da artmaktadır. **Sonuç:** Sık görülen kronik karaciğer hastalıkları olan kronik viral hepatit ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) her zaman ayrı antiteler olarak kabul edilmemeli, birlikte görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Kronik viral hepatitli olgulara eşlik eden steatohepatozun da patoloji raporlarında belirtilmesi hastalığın seyri açısından önem arz edecektir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, fibrozis

The frequency and importance of combined non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic viral hepatitis

Abstract

Aim: The aim of the study is to determine the hepatosteatosis diagnosed as chronic viral hepatitis in liver biopsies and to reveal the relationship with the parameters in scoring systems and thus to predict the course of the disease. **Method:** Preparations of 110 cases diagnosed with chronic viral hepatitis in two different university hospitals were re-evaluated and scored based on modified histologic activity index and nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) scoring system. The relationship between the parameters of these two scoring systems was examined.

Yazının geliş tarihi: 19.02.2021

Yazının kabul tarihi: 18.03.2021

Sorumlu yazar: Ferah Tuncel, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin.

Tel (iş): 0324 2410000/22669 E-mail: ferahdaloglu@hotmail.com

Results: Hepatosteatozis accompanies our chronic hepatitis C cases with a rate of 34.8% and chronic hepatitis B cases with a rate of 44.8%. As the steatosis score increases, the fibrosis scores of the cases also increase. **Conclusion:** Chronic viral hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which are common chronic liver diseases, should not always be considered as separate entities. It should also be kept in mind that those can be occurred together. It will be important in terms of the course of disease that steatohepatosis accompanying chronic viral hepatitis cases should be stated in pathology reports.

Keywords: Chronic hepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, fibrosis

Giriş

Kronik hepatit B tüm dünyada yaygın olarak görülen bir hastalıktır ve prevalansı Asya ve Afrika'da %70'lere ulaşmaktadır^{1,2}. Son yıllarda hiperlipidemi, obesite ve diabetes mellitusun (DM) artan insidansı ile birlikte NAFLD'nin de prevalansı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir. Bu artışın viral nedenler dışında oluşan siroz ve hepatoselüler karsinom insidansı ile paralellik gösterdiği de dikkat çekmektedir³. Bununla birlikte son yıllarda kronik hepatit B ve NAFLD'nin birlikte görüldüğü olgular da artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kronik hepatit B tanılı hastaların %27-51'inde NAFLD'nin de eşlik ettiği bildirilmektedir⁴. Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD ise kronik hepatit B'li hastaların %20'sinde görülmektedir⁵. Çelişkili bir şekilde bazı çalışmalarda ise hepatit B enfeksiyonunun steatoza ve insülin direncine karşı koruyucu rol oynadığı vurgulanırken, NAFLD'in de daha düşük oranda görülmesine neden olduğu bildirilmektedir⁶. NAFLD'nin hepatit C enfeksiyonuna eşlik etmesi Hepatit B enfeksiyonu ile kıyaslandığında çok daha bilindik bir tablodur. Hepatosteatoz; NAFLD'nin bir alt tipidir ve hepatit C enfeksiyonu ile ilişkili bulunmaktadır.

Ayrıca hepatit C enfeksiyonunun tip 2 DM, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğu bilinmektedir. Hepatit C enfeksiyonuna eşlik eden hepatosteatoz prevalansı %40-85 olarak bildirilmektedir^{7,8}. Hepatit C'ye eşlik eden NAFLD nisbeten bilindik bir durum olmakla birlikte bu durumun hepatit B enfeksiyonu için de geçerli olup olmadığına dair literatürde farklı veriler mevcuttur. Bu nedenle bu çalışma kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanılı hastalara eşlik eden

NAFLD sıklığını belirlemeyi amaçlamaktadır. Yalnızca NAFLD tanısı alan hastaların Kronik hepatit B ve C'li olgularla kombine NAFLD'den ayırımı hastaların antiviral tedavi ihtiyacı olup olmadığını belirleyeceği için kıymetlidir.

Yöntem

01.01.2017 ve 31.12.2019 tarihleri arasında iki farklı üniversite hastanesinde kronik hepatit B ve kronik hepatit C ön tanısı ile karaciğer biyopsisi alınarak histopatolojik değerlendirme sonucu kronik viral hepatit tanısı konfirme edilen 110 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguya ait preparatlar hemotoksilen eozin (H&E) ve histokimyasal boyalar eşliğinde yeniden değerlendirilerek modifiye histolojik aktivite indeksi skorlama sistemi ile skorlanmıştır⁹ (Tablo 1). Aynı preparatlar 1 ay sonra tanıları bilinmeksizin, yine iki patolog tarafından NAS skorlama sistemine göre skorlanmıştır¹⁰ (Tablo 2). Bu skorlama sistemi kullanılarak kronik viral hepatit olgularının steatoz, lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaşması ve fibrozis durumu belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki kategorik değişkenin arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki-kare testinden yararlanılmıştır. Ordinal ve sürekli değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıkların tespiti için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ordinal ve sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin tespiti için Pearson korelasyon testinden faydalanılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için Statistica 13.3.1 yazılımından yararlanılmıştır.

Etik kurul

Çalışmaya ait etik kurul onayı, Giresun Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 09.01.2020/2 karar numarası ile mevcuttur. Çalışmanın yönetilmesinde ve makalenin hazırlanmasında araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Bulgular

Çalışmamıza “kronik viral hepatit” ön tanısı ile karaciğer biyopsileri yapılan 110 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 35'i (%31.8) kadın iken 75'i (%68.2) erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu kronik hepatit B tanısı almıştı (n=87, %79.1). Kronik hepatit C tanısı alan hastalar ise azınlıktaydı (n=23, %20.9). Hastaların yaş aralığı 20-83 arasında değişmekteyken ortanca (medyan) değeri 48.5'ti. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanılı olguların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. (p<0.001). Kronik hepatit B nispeten genç yaşlarda görülmekteyken [ortanca yaş 45 (20-81)], kronik hepatit C daha ileri yaşlarda sık görülmekteydi [ortanca yaş 63 (29-83)]. Ancak kadınlarda görülen ortanca yaş ile; 51 (20-81) erkeklerde görülen ortanca yaş; 46 (23-83) arasında anlamlı fark görülmedi. Yine kronik hepatit B ve kronik hepatit C grupları karşılaştırıldığında, konfluent nekroz (p=0.039), portal inflamasyon (p=0.006) ve fibrozis (p=0.001) ve histolojik aktivite indeksi (HAİ) (p=0.025) skorlarındaki fark da anlamlıydı. Kronik hepatit C hastalarının bu parametrelerden almış olduğu skorların kronik hepatit B ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Kronik hepatit B ve Kronik Hepatit C tanısı alan tüm hastalara ait biyopsiler NAS skorumlama sistemine göre değerlendirildiğinde ise iki grup arasında fibrozis stage parametresinde anlamlı fark görülürken (p=0.002), steatoz, lobüler inflamasyon, hepatosit balonlaşmasına ait skorlar arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.751, p=0.650, p=0.724).

NAS skorumlama sistemine ait parametreler ile modifiye histolojik aktivite indeksine ait parametreler karşılaştırıldığında ise NAS'a ait fibrozis stage skorları ile modifiye histolojik aktivite indeksine ait interfaz hepatiti (p<0.001), konfluent nekroz (p=0.004), portal inflamasyon (p<0.001) ve fibrozis (p<0.001) skorları arasındaki fark da anlamlıydı. Benzer şekilde lobüler inflamasyonun modifiye histolojik aktivite indeksi parametreleri ile karşılaştırıldığında elde edilen tüm sonuçlardaki fark anlamlıydı.

Özetlenecek olursa NAS skorumlama sistemine ait her bir parametre ile modifiye histolojik aktivite indeksi skorumlama sistemine ait parametreler karşılaştırıldığında elde edilen fark anlamlıyken, steatoz için durum farklıydı. Steatoz; interfaz hepatiti, konfluent nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamazken (p=0.053, p=0.148, p=0.945, p=0.176) yalnızca fokal spotty nekroz ile karşılaştırılması ile elde edilen fark anlamlıydı (p=0.006). Steatozun tanı grupları esas alınarak karşılaştırıldığında ise olgularımızda kronik hepatit B'ye eşlik eden steatoz, kronik hepatit C'ye eşlik edenlere göre daha fazlaydı ancak aralarındaki fark yine anlamlı değildi (p=0.751).

Tartışma

NAFLD ve kronik viral hepatitin her ikisi de sık görülen kronik karaciğer hastalıklarıdır¹¹. Tüm dünyada hepatit B virüsü ile enfekte 350 milyon hasta olduğu bildirilmektedir¹². Hepatosteatoz; karaciğerin gross total ağırlığının %5'ini aşacak şekilde karaciğerde yağ depolanması şeklinde tariflenir. Mikroskopik değerlendirmede ise hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ depozitlerinin görülmesi ile tanımlanır¹³.

Tablo 1. Modifiye histolojik aktivite indeksi⁹

İndeks parametreleri	Skor
A. Periportal veya periseptal interfaz hepatiti ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi: yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Tablo 2. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının histolojik skorlaması; Nonalkolik steatohepatit aktivite skoru ve fibrozis evrelemesi¹⁰

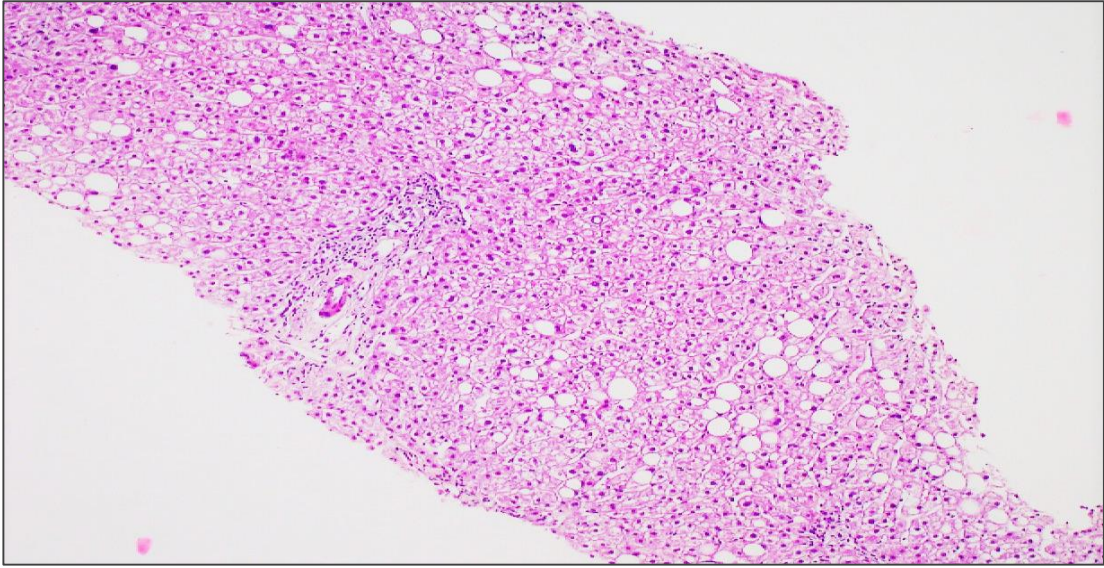
Nonalkolik steatohepatit bileşenleri	Skor	Yayılm
Steatozis	0	<%5
	1	%5-33
	2	%33-66
	3	>%66
Lobüler inflamasyon	0	Odak yok
	1	<2 odak/200x
	2	2-4 odak/200x
	3	>4 odak/200x
Hepatosit balonlaşması	0	Yok
	1	Birkaç hücrede
	2	Birçok hücrede
Fibrozis	0	Yok
	1	Perisinüzoidal veya periportal
	1A	Hafif, zon 3, perisinüzoidal
	1B	Orta şiddetli, zon 3, perisinüzoidal
	1C	Portal/periportal
	2	Perisinüzoidal, portal/periportal
	3	Köprüleşen fibrozis
	4	Siroz

Tablo 3. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C tanımlı hastaların yaş ve modifiye histolojik aktivite indeksi skorlama sistemine ait parametreler açısından karşılaştırılması

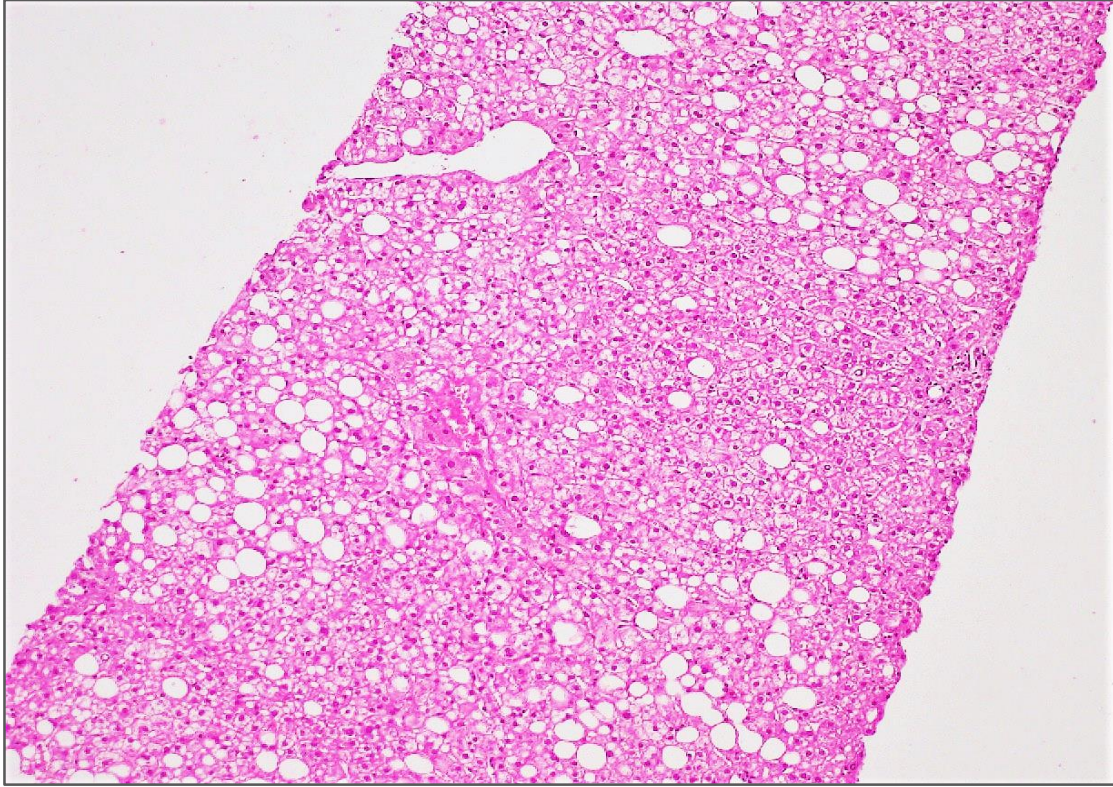
	Kronik hepatit B (n = 87)		Kronik hepatit C (n = 23)		p değeri
	Min-Maks	Medyan(Q1-Q3)	Min-Maks	Medyan(Q1-Q3)	
Yaş	20-81	45 (33-52)	29-83	63 (55-73)	<0.001
Periportal periseptal interfaz hepatiti	0-4	2 (1-3)	1-4	2 (1-3)	0.098
Konfluent nekroz	0-4	1 (1-2)	0-4	2 (1-2)	0.039
Portal inflamasyon	0-4	2 (2-3)	1-4	3 (2-3)	0.006
Fibrozis	0-6	2 (1-3)	1-5	3 (2-4)	0.001
Histolojik aktivite indeksi	2-13	7 (5-9)	3-15	9 (7-10)	0.025

Literatürdeki önceki çalışmalar Hepatit C enfeksiyonu ile hepatosteatoz ilişkisini net olarak ortaya koymuştur. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatosteatoz prevalansının %31-81 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir^{14,15}. Biz de çalışmamızda hepatosteatozun kronik hepatit C'li olgularımıza %34.8 oranında eşlik ettiğini gördük. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen prevalansın alt sınırlarında olsa da literatür ile uyumlu olarak kabul edilebilir. Hepatosteatozlu olgularımızın yarısında yağ depozitleri hepatositlerin %5-33'ünde sınırlı kalırken (skor 1) (Resim 1), diğer yarısında yağ depozitleri daha yaygın bir şekilde; >%33 görülmekteydi (skor 2 ve skor 3) (Resim 2, Resim 3). Kronik hepatit C'ye eşlik eden hepatosteatozun nedeni konakçıya ait metabolik faktörler olabileceği gibi, hepatit C virüsünün direkt sitopatik etkisi de olabilir. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda kronik hepatit C enfeksiyonuna eşlik eden hepatosteatozun olası olduğu bildirilmekle birlikte prevalans

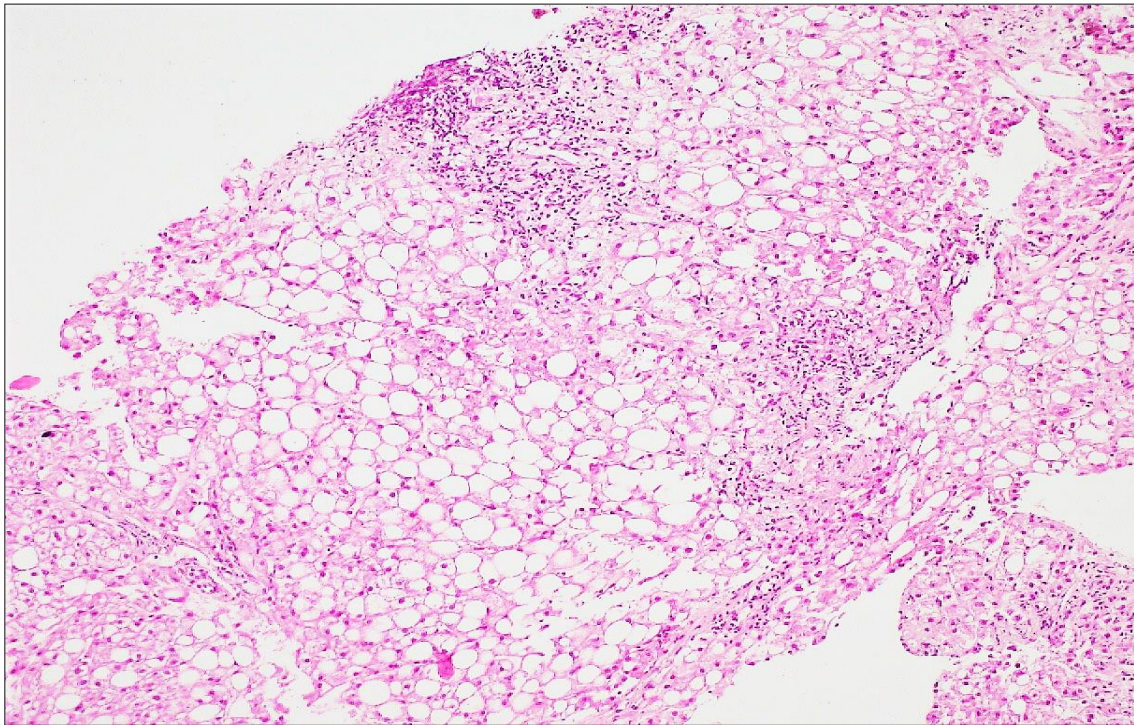
ile ilgili çok farklı veriler mevcuttur. Yasui ve ark⁸ 297 kronik hepatit C'li hastanın %57'sinde (n=171) hepatosteatozun eşlik ettiğini bildirirken farklı çalışmalarda prevalans; %52, %30 şeklinde değişkenlik göstermekteydi^{16,17}. Ultrason bulgularını sunan bir başka çalışmada ise HCV genotipine göre görülen hepatosteatoz prevalansının da farklılık gösterdiği iddia edilmekteydi. Prevalans HCV genotip 1, 2 ve 3'de %10.5, %11.4 ve %38.5 olarak değişkenlik göstermekteydi¹⁸. Benzer şekilde hepatosteatoz ile kronik hepatit C genotip 3 ilişkisinin daha belirgin olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur¹⁹. İnsülin direnci ve diabetes mellitus HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. İnsülin direnci, tip 2 DM, obezite ve karaciğer yağlanması gibi metabolik bozukluklar fibrozis progresyonunu hızlandırmaktadır. HCV genotip 1 veya 4 ile enfekte vakalarda, insülin direnci veya Tip 2 DM insidansı belirgin artmaktadır. Hem insülin direnci hem de hepatik steatoz tek başına fibrozis progresyon riskini artırmaktadır⁹.



Resim 1: Kronik hepatite eşlik eden steatoz, skor 1; hepatositlerin %5-33'ünde yağ dropletleri görülmekte (H&E x 100)



Resim 2: Kronik hepatite eşlik eden steatoz, skor2; hepatositlerin >%33-66'sında yağ dropletleri görülmekte (H&E x 100)



Resim 3: Kronik hepatite eşlik eden steatoz, skor 3; hepatositlerin >%66'sında yağ dropletleri görülmekte (H&E x 100)

Normal koşullarda yağ asidi metabolizması katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve insülin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Serbest yağ asidi (FFA) metabolizması lipogenez yönüne kaydığında, karaciğerde trigliserid birikimi başlar²⁰ Obesite ve hiperinsülinemi varlığında FFA, TNF-alfa, membran glikoprotein-1 ve leptin gibi birçok molekülde değişimler ortaya çıkmaktadır. DM ve obesite, plazmada artmış FFA düzeyi ile ilişkilidir. Artmış FFA düzeyi insülin reseptör substrat-1 sinyalleşmesini down-regule ederek hepatik insülin direnci gelişimine neden olmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi steatoza yol açmaktadır²¹.

Kronik hepatit C' ye eşlik eden hepatostezoz kabul gören bir birliktelik olmasına rağmen kronik hepatit B enfeksiyonu halinde eşlik eden hepatostezoz halen merak uyandırmaktadır. Bu birlikteliğin prevalansının %27-51 arasında değişkenlik gösterebileceğini öne süren çalışmalar yanı sıra hepatit B enfeksiyonunun steatoza karşı koruyucu özellik gösterebileceğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur^{4,6}. Peleg N ve ark²² 524 kronik hepatit B tanılı hastanın ultrasonografik değerlendirmelerinde %45.9'unda (n=241) steatoz tespit etmişlerdir. Karaciğer biyopsisi alınan 170 hastanın ise %45.3'ünde (n=60), histopatolojik olarak da steatoz varlığı konfirme edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada hepatostezozun viral yükten bağımsız olarak kanser gelişimi ve mortalitede de kuvvetli bir belirleyici olabileceğini iddia etmektedirler²². Bu nedenle de kronik hepatit B enfeksiyonuna eşlik eden steatozun belirlenmesi hastanın klinik takibi ve survey açısından önem arz etmektedir. Biz çalışmamızda kronik hepatit B tanılı hastaların %44.8'inde (n=39) steatoz bulgularının eşlik ettiğini gördük. Bu oran kronik hepatit C'ye eşlik eden steatoz ile karşılaştırıldığında daha fazlaydı ancak iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.751). Yapılan birçok çalışmada Hepatit B virüsü ile enfekte hastalarda NAFLD gelişiminde artışın dikkat çektiği belirtilse de bu birlikteliğin viral faktörlerle herhangi bir ilişkisinin olmadığı da vurgulanmaktadır²³.

2393 hepatit B hastasının 26 aylık takibi sonrasında olguların 283'ünde NAFLD geliştiği bildirilmiştir. Obesite ve eşlik eden tip 2 DM hastalığı halinde artmış NAFLD gelişim riski olduğu vurgulanmıştır²³. 4100 hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastayı kapsayan bir metaanalizde erkek cinsiyet, obesite, orta derecede alkol tüketimi, DM, hiperglisemi, artmış serum trigliseridi ve hepatit B viral yükünün hepatostezoz gelişiminde risk faktörleri olduğu öne sürülmüştür²⁴. Ayrıca kronik hepatit B'ye eşlik eden NAFLD'nin karaciğer fibrozisinde artışa ve hepatoselüler karsinom gelişiminde de 7.3 kat artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^{25,26}. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde steatoz skoru 2 ve 3 şeklinde değerlendirilen olgularda; bir başka deyişle steatoz oranı %33-66 ve >%66 olan olgularda fibrozisin de artış gösterdiğini gördük.

Makalenin kısıtlılıkları: Bu çalışma, histopatolojik değerlendirme esas alınarak planlanmış ve yapılmıştır. Preperatları değerlendirilen hastaların klinik bilgileri; eşlik eden DM veya dislipidemi durumuna ulaşamamış olması ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren laboratuvar verileri ile birlikte sunulmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Kronik hepatit C'ye eşlik eden hepatostezoz bilindik bir antite olarak kabul edilse de kronik hepatit B ile hepatostezoz birlikteliği halen gizemini korumaktadır. Steatohepatozun karaciğer fibrozisi ve hepatoselüler karsinom gelişimi ile olası ilişkisi düşünüldüğünde kronik hepatit ön tanısı ile gelen karaciğer biyopsilerini yalnızca bu açıdan değerlendirmek yeterli olmayacaktır. Eşlik eden hepatostezoz durumunda hastalığın seyri farklılık gösterebileceği için bu durumun histopatolojik olarak erken tanınmasının klinisyene yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada yalnızca kronik hepatit C'li olgulara değil, kronik hepatit B'li olgulara da steatozun azımsanmayacak bir oranda eşlik ettiği gösterilmiştir.

Bu nedenle kronik hepatitli olgularda eşlik eden steatohepatozun da patoloji raporlarında belirtilmesi gerektiğini önermekteyiz. Böylelikle bu hastaların klinik takibi sonrasında hepatosteatozun karaciğer fibrozisi ve hepatoselüler karsinom gelişimi riskine katkısı da açıklık kazanacaktır.

Yazar katkıları: Yazarlar araştırmanın tasarım, analiz ve raporlanmasına eşit düzeyde katkı sağlamışlardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Mali destek: Araştırma için mali destek kullanılmamıştır.

Teşekkür

Verilerin istatistiksel analizini yapan Arş. Gör. Dr. Damla Hazal SUCU'ya teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Liang J, Liu F, Wang F et al. A Noninvasive Score Model for Prediction of NASH in Patients with Chronic Hepatitis B and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hindawi BioMed Research International* 2017; 3: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8793278>
2. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology*, 2006; 44 (3): 521-526.
3. Liu W, Baker RD, Bhatia T, Zhu L, Baker SS. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis, *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016; 73 (10): 1969-1987.
4. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 21(5): 512-516.
5. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver International*. 2007; 27 (5): 607-611.
6. Morales MA, Sendra C, Romero-Gomez M. Hepatitis B and NAFLD: Lives crossed. *Annals of Hepatology*.2017;16(2): 185-187.
7. Haga Y, Kanda T, Sasaki R, Nakamura M, Nakamoto S, Yokosuka O. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic cirrhosis: comparison with viral hepatitis-associated steatosis. *World Journal of Gastroenterology*.2015;21(16):12989-12995.
8. Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, et al. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2010; 45: 95-104.
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.
11. Yilmaz B, Koklu S, Buyukbayram H, et al. Chronic hepatitis B associated with hepatic steatosis, insulin resistance, necroinflammation and fibrosis. *Afri Health Sci*. 2015;15(3):714-8. doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v15i3.3>
12. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97- 107.
13. Schiff E, Sorell M, Maddrey W. Disease of the Liver. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 1999.
14. Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, Carulli N, Ruggiero G. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal. *J Viral Hepat* 2006;13(2):73-80.
15. Yoon EJ, Hu KQ. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int J Med Sci* 2006;3(2):53-56.
16. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus

- infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 190-195.
17. Li JF, Qu F, Zheng SJ, et al. Elevated plasma sphingomyelin (d18: 1/22: 0) is closely related to hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1725-1732.
 18. Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui Qiang W. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 166-172.
 19. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):420-427.
 20. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolism. *Hepatology* 2010;52:774-788.
 21. Leite NC, Salles GF, Aruoja AL, et al. Prevalance and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119.
 22. Peleg N, Issachar A, Arbib OS. Liver steatosis is a strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load. *JHEP Reports* 2019 ;1:9-16.
 23. Zhu D, Jiang J, Zhai X et al. Hepatitis B virus infection and risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based cohort study. *Liver Int.* 2019;39(1):70-80. doi:10.1111/liv.13933.
 24. Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(9):1361-1367.
 25. Charatcharoenwiththaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response. *Liver Int.* 2017;37(4):542-551.
 26. Chan AW, Wong GL, Chan HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):667-676.