



## ***Inaktif Hepatit B Taşıyıcılarında Hepatosteatoz: Sıklığı, Biyokimyasal ve Viral Parametrelerin Değerlendirilmesi***

Hepatic Steatosis in Inactive Hepatitis B Carriers: Prevalence, Evaluation of Viral and Biochemical Parameters

Pınar KORKMAZ<sup>1</sup>, Nevil AYKIN<sup>1</sup>, Figen Çağlan ÇEVİK<sup>1</sup>, Yeşim ALPAY<sup>1</sup>, Hasan NAZ<sup>2</sup>, Hakkı Mustafa GÜLDÜREN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Kocaeli Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

### **ÖZET**

**Amaç:** Hepatosteatoz karaciğerde yağ miktarının, karaciğer ağırlığının %5'inden fazla olması olarak tanımlanır. Bu çalışmanın amacı inaktif hepatit B taşıyıcısı tanısıyla izlediğimiz hastalarda hepatosteatoz sıklığının, viral ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Temmuz 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine müracaat eden, inaktif hepatit B taşıyıcısı teşhisi almış olan hastalarda, abdominal ultrasonografi ile hepatosteatoz sıklığı araştırılmıştır. HBsAg'si pozitif, HBV-DNA'sı 2000 IU/mL'nin altında, anti-delta ve anti-HCV'si negatif olan hastalar inaktif hepatit B taşıyıcısı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 340 inaktif hepatit B taşıyıcısı dahil edildi. Abdominal ultrasonografi bulgularına bakıldığında 177 (%52) hastada hepatik steatoz saptandı. Steatozu olanlarda yaş, GGT, TG ve total kolesterol değerlerinin ortalaması steatozu olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0,05$ ). AST, ALP, LDH değerlerinin ortalaması steatozu olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ). HBV DNA ortalaması ise steatozu olmayan grupta anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,009$ ).

**Sonuç:** Hepatosteatoz inaktif HBV taşıyıcılarında hiperlipidemi ve GGT seviyelerindeki yükseklik ile ilişkili bulunmuştur. Viral yük ile steatoz arasındaki negatif korelasyon viral replikasyonun hepatosteatoza karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(3): 144-7)

**Anahtar Kelimeler:** Inaktif hepatit B taşıyıcılığı, hepatosteatoz, ultrasonografi

### **ABSTRACT**

**Objective:** Hepatic steatosis is defined as the amount of fat is more than 5% of liver weight. The aim of this study was to evaluate prevalence of hepatic steatosis, evaluation of viral and biochemical parameters in inactive hepatitis B carriers.

**Materials and Methods:** The frequency of hepatosteatoz was investigated using abdominal ultrasonography in the patients who admitted to the outpatient clinic of the infectious diseases department between July 2012 and October 2013, and diagnosed as hepatitis B carrier. The patients who were HBsAg positive, had HBV DNA below 2000 IU/mL, and were anti-delta and anti-HCV negative diagnosed as carrier. PASW (ver. 18) software system was used in statistical analysis.

**Results:** Three hundred forty inactive hepatitis B carriers enrolled the study. Based on abdominal ultrasound findings hepatic steatosis detected in 177 (52%) patients. There were statistically significances in the patients with steatosis in terms of older age, GGT, TG and total cholesterol levels compared to the patients without steatosis ( $p<0,05$ ). There were no significant differences between the groups in terms of AST, ALP, LDH levels ( $p>0,05$ ). HBV DNA level of the patients without steatosis was significantly higher when we compared to those with steatosis ( $p=0,009$ ).

**Conclusion:** Hyperlipidemia, elevation of GGT levels were associated with hepatic steatosis in inactive HBV carriers. Negative correlation between viral load and steatosis may suggest a protective effect of viral replication against to hepatic steatosis, but further studies are needed. (*Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(3): 144-7)

**Key words:** Inactive hepatitis B carriers, hepatic steatosis, ultrasound

## Giriş

Hepatosteatoz karaciğerde yağ miktarının, karaciğer ağırlığının %5'inden fazla olması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'den fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (1). Yapılan çalışmalarda kronik hepatit C ile hepatosteatoz birlikteliği sıkça gösterilmiştir (2). Kronik hepatit C'li genotip 3 hastalarında steatoz direkt virüsün etkisine bağlanırken, genotip 1 ve 4 hastalarında insülin direncine bağlı olarak gelişen metabolik sendrom, steatozun patofizyolojisinde kilit rol oynamaktadır (3,4).

KHB hastalarında hepatosteatozun klinik önemi ve hastalığın seyrine olan etkisi ise tam olarak anlaşılamamıştır (5). Hepatosteatoz ve KHB birlikteliği klinik pratikte sık görülmesine rağmen KHB'li hastalarda steatoz gelişmesine etkili faktörler halen belirsizdir (6). Bu çalışmanın amacı inaktif hepatit B taşıyıcısı tanısıyla izlediğimiz hastalarda hepatosteatoz sıklığının, viral ve biyokimyasal faktörlerin değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Temmuz 2012-Ekim 2013 tarihleri arasında hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran inaktif HBV taşıyıcısı teşhisi almış olan 340 hasta dahil edildi. Bu çalışma geriye dönük olarak planlanmış olup hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hasta bilgilerine dosya kayıtlarından ulaşıldı.

### İnaktif HBV Taşıyıcısı EASL Klinik Uygulama Kılavuzları:

KHB virüsü enfeksiyonunun yönetimi rehberine göre tanımlandı (7). En az 1 yıl boyunca takip edilen HBsAg pozitif bireylerde anti-HBe pozitifliği, eşlik eden HBV DNA'nın 2000 IU/ml'nin altında olması, ALT seviyelerinin normal sınırlarda (0-40 IU/ml) olması olarak tanımlandı. Daha önce antiviral tedavi alanlar, hepatotoksik ilaç kullananlar, anti-HCV ve anti-HDV pozitif olan hastalar, düzenli veya aşırı alkol tüketimi olan, otoimmün veya diğer metabolik karaciğer hastalığı olan ve sirozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait abdominal ultrasonografi bulguları değerlendirildi. Hastalar yapılan ultrasonografide steatozu olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup için laboratuvarında aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), Trigliserid (TG), total kolesterol, alfa fetoprotein (AFP), HBV DNA değerlerinin ortalaması alındı. Referans limitler ALT için 5- 42 IU/ml, AST 7-45 IU/ml, ALP 45-128 IU/ml, GGT 5-39 IU/ml, LDH 100-300 IU/ml, AFP 0,4-8,04 ng/ml, total kolesterol 120-200 mg/dl ve TG için 50-150 mg/dl arasındadır.

HBsAg ve diğer viral işaretler kemilüminesans (CLIA) yöntemiyle çalışılmıştır (Diasorin, Liaison XL System, USA). Viral yük Real Time Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) cihazında (Rotor Gene 6000, Corbett Research Pty Ltd, Australia), HBV DNA'nın 134 bp'lik kor bölgesini hedefleyen Artus HBV RG PZR Kiti ( Qiagen, GmbH, Germany) ile çalışılmıştır. Testin analitik duyarlılığı 3,8 IU/ml olup, lineer aralığı  $11 > 4 \times 10^9$  IU/ml'dir. Abdominal ultrasonografi farklı radyologlar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Hepatosteatoz olan ve olmayan iki grup ile kategorik yapıdaki demografik ve biyokimyasal özellikler arasındaki ilişkiler uygun ki-kare analizi ile incelenmiştir. Sayısal özelliklere ait değerlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Sayısal özelliklerin hepatosteatoz için bir risk faktörü olup olmadığı Mann-

Whitney U testi ve student t-testi ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  alınmış ve hesaplamalarda PASW (ver. 18) programı kullanılmıştır.

## Sonuçlar

Çalışmaya 340 inaktif HBV taşıyıcısı alındı, ultrasonografik incelemede steatozu olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. 177 (%52) hastada steatoz mevcut iken 163 (%48) hastada ise steatoz yoktu. 180 (%52,9) hasta kadın, 160 (%47,1) hasta erkekti.

Seksen beş (%48) kadın hastada, 92 (%52) erkek hastada steatoz vardı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Kadın hastalarda steatozu olan ve olmayan bireyler yaş dağılımına göre incelendiğinde  $< 40$  grubunda steatoz riski anlamlı olarak düşük iken,  $> 50$  yaş grubunda risk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Erkek hastalarda steatozu olan ve olmayan bireyler yaş dağılımına göre incelendiğinde  $< 40$  grubunda steatoz riski anlamlı olarak düşük iken, 40 yaş üzerindeki yaş gruplarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Hastaların ortalama takip yılı incelendiğinde steatozu olan ve olmayanlar arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmemiştir ( $p > 0,05$ ). Steatozu olan ve olmayanlar arasında demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Steatozu olanlarda yaş, GGT, TG ve total kolesterol değerlerinin ortalaması steatozu olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0,05$ ). AST, ALP, LDH değerlerinin ortalaması steatozu olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). HBV DNA değeri ise ortalaması steatozu olmayan grupta anlamlı düzeyde yüksektir ( $p = 0,009$ ). Hastalara ait biyokimyasal ve virolojik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Ultrasonografik incelemede 108 (%61) hastada evre 1, 62 (%35) hastada evre 2, 7 (%4) hastada ise evre 3 steatoz saptandı. Ultrasonografik incelemede 10 hastada karaciğerde basit kist, 15 hastada safra kesesinde taş, 16 hastada safra kesesinde polip, 27 hastada böbrekte basit kist, 7 hastada karaciğerde hemanjiyom, 8 hastada geçirilmiş kolesistektomi ve 6 hastada ise splenomegali saptandı.

## Tartışma

Hepatosteatoz alkol alımı, obezite, metabolik hastalıklar, bazı ilaçların kullanımı ve viral hepatit gibi pek çok hastalığın sonucu olarak karşımıza çıkabilir (8). Kronik hepatit C hastalarında hepatosteatoz gelişiminde hepatit C virüsünün önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (9). Bu çalışmanın amacı bir diğer sık görülen viral hepatit etkeni

**Tablo 1. Steatozu olan ve olmaya inaktif HBV taşıyıcılarında demografik verilerin karşılaştırılması**

	Steatoz (-) n=163	Steatoz (+) n=177	p
Yaş	43,87±43	53,3±54	<0,0001*
Takip yılı	4,9±5	5,48±5	0,079
Cinsiyet (Kadın, %) (Erkek, %)	95 (%52) 68 (%48)	85 (%48) 92 (%52)	<0,05*

\* $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 2. Steatozu olan ve olmayan inaktif HBV taşıyıcılarında biyokimyasal ve virolojik bulguların karşılaştırılması**

	Steatoz (-) N=163	Steatoz (+) N=177	p
AST	23,8±10,7	25 ±11,8	0,55
GGT	19,88±10,9	30,9±23,7	<0,0001*
ALP	82,5±41,8	82,8±42	0,451
LDH	204,4±48,7	212,3±50,4	0,079
Total Kolesterol	174,04±38,9	205,8±38,4	<0,0001*
TG	103,8±60,9	155,7±59,3	<0,0001*
HBV DNA (-) %	56 (%34,4)	76 (%42,9)	0,105
(+) %	107(%65.6)	101(%57.1)	
Viral yük (IU/mL)	506,44±683,57	299,15±529,59	0,009*

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

olan hepatit B taşıyıcılarında hepatosteatoz sıklığının, viral ve biyokimyasal faktörlerin değerlendirilmesidir.

Hepatosteatoz sıklığı Asya nüfusunda %23-51 arasında değişmektedir (10). Çalışmalarda KHB'de hepatosteatoz sıklığı %18-76 arasında değişmektedir (11-15). Akyol ve ark. (16) yaptıkları çalışmalarında KHB'de steatoz oranını %60 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak steatoz oranı %52 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda steatozu olan grupta yaş ortalaması steatozu olmayan gruba göre daha yüksekti (p<0,0001). Erkek hastalarda steatoz görülme oranı %52 olup kadın hastalara göre daha yüksekti (p<0,05). Benzer olarak yapılan bazı çalışmalarda steatozu olan grupta yaş ortalaması ve erkeklerde görülme oranı steatozu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (11,12,17).

Zheng ve ark. (9) yaptıkları çalışmalarında steatozu olan KHB hastalarında steatozu olmayanlara göre AST, GGT, TG ve total kolesterol değerlerini daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada ALT seviyeleri arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Benzer çalışmalarda da steatozu olan KHB hastalarında TG, total kolesterol, GGT seviyelerinde steatozu olmayan gruba göre yükseklik tespit edilirken, ALT ve AST seviyeleri bazı çalışmalarda steatoz üzerine etkili bulunurken bazı çalışmalarda ise anlamlı bir etki gözlenmemiştir (18-21).

Benzer olarak bizim çalışmamızda da steatozu olanlarda yaş, GGT, TG ve total kolesterol değerlerinin ortalaması steatozu olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,05). AST, ALP, LDH değerlerinin ortalaması steatozu olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Steatozu olan KHB hastalarında ALT, AST, GGT, TG, total kolesterol, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi değerlerinin daha yüksek olması karaciğer hasarında kan glukozu ve lipid değerlerinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir, bu hastalarda artmış vücut kitle indeksi değerlerine bağlı olarak metabolik hastalık gelişme riski artmıştır. Metabolik hastalıkların da KHB'ye bağlı karaciğer hasarında ilerlemeye neden olabileceği düşünülmektedir (8,22).

Çalışmamızda HBV DNA değerleri ise steatozu olan grupta anlamlı düzeyde düşüktür (p=0,009). Diğer çalışmalarda da steatozu olan hastalarda viral yükün anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (18-22). Bu bulgular viral replikasyonun lipid metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmektedir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastalardaki hepatosteatozu belirlemede ultrasonografi kullanılmıştır. Bir çalışmada ultrasonografinin yağlı

karaciğerdeki duyarlılığı %90,4, özgülüğü %97,3, pozitif kestirim değeri %97,3, negatif kestirim değeri %94,8 olarak saptanmıştır (23). Ultrasonografi aynı zamanda inaktif HBV taşıyıcılarının izlenmesinde hepatoselüler karsinom taraması yanında diğer yapısal bulgular yönünden de önem taşımaktadır (24-26). Hastalarımızda ultrasonografik incelemede 10 hastada karaciğerde basit kist, 15 hastada safra kesesinde taş, 16 hastada safra kesesinde polip, 27 hastada böbrekte basit kist, 7 hastada karaciğerde hemanjyom, 8 hastada geçirilmiş kolesistektomi ve 6 hastada ise splenomegali saptandı.

Sonuç olarak, hepatosteatoz inaktif HBV taşıyıcılarında hiperlipidemi, GGT seviyelerindeki yükseklik ile ilişkili bulunmuştur. Viral yük ile steatozu arasındaki negatif korelasyon viral replikasyonun hepatosteatoza karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Vere CC, Neagoe D, Streba CT, Prejbeanu I, Ianoși G, Com nescu V. et al. Steatosis and serum lipid patterns in patients with chronic viral hepatitis: differences related to viral etiology. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2010; 51(3): 509-14.
2. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. J Hepatol, 2000; 33(1): 106-15.
3. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 2064-71.
4. Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM, Ranjbar M, Hedayati M, Rahimi F, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C. Indian J. Gastroenterol. 2006;25: 286-9.
5. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. Rev Gastroenterol Mex. 2005; 70(Suppl 3): 52-6.
6. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases. The Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B. Chin Prev Med. 2011; 12:1-15.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 50(2): 227-42.
8. Zheng R, Chen J, Zhuang Q, Lu Y, Chen J, Chen B. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis. Int. J. of Med. Sci. 2013; 10(5): 611-46.
9. Bondini S, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection. Minerva Gastroenterol Dietol, 2006; 52: 135-43.

10. Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, Chen HF, Li Q, Jiang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 722-30.
11. Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and relationship with fibrosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 233-7.
12. Altıparmak E, Koklu S, Yalınkılıç M, Yüksel O, Cicek B, Kayacetin E, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(20): 3056-9.
13. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007; 27: 607-11.
14. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B develop due to host metabolic factors: a comparative approach with genotype 1 chronic hepatitis C. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39(10): 936-42.
15. 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.
16. Akyol G, Suer O, Sezer C. Comparative histological analysis of hepatitis C virus with hepatitis B. *Turk J Med Sci.* 2001; 31(5): 405-10.
17. Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, Hissar S, Jain A, Gondal R, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: Prevalence and correlation with biochemical, histologic, viral, and metabolic parameters. *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* 2011; 54(3): 454-9.
18. 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): 1361-7.
19. Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, Mohammad Alizadeh AH, Jazi AH, Naderi N, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection. host and viral factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(5): 512-6.
20. Wong VW, Wong GL, Chu WC, Chim AM, Ong A, Yeung DK, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol.* 2012; 56(3): 533-40.
21. Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Clinical and virological characteristics post HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers with hepatic steatosis versus those without. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(1): 275-81.
22. Zheng R, Xu C, Jiang L, Dou AX, Zhou K, Lu LG. Predictors of hepatic steatosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients and their diagnostic values in hepatic fibrosis. *Int J Med Sci.* 2010; 7(5): 272-7.
23. İncedayı M, Pekkafulu MZ, Sıldıroğlu HO, Bařekim CÇ, Kızılkaya E. Sonographic and histopathological correlation in diffused fatty liver. *Anatol J Clin Investig.* 2012; 6(1): 1-5.
24. Ökten A, Demir K, Çakalođlu Y, Badur S, Kaymakođlu S, Gürel S, ve ark. Kronik asemptomatik HBsAg taşıyıcılığı (372 Vakanın Değerlendirilmesi). *T Klin Gastroenterohepatoloji,* 1996; 7: 178-83.
25. Uyanıkoğlu A, Cořkun M, Binici DN, Öztürk Y. İnaktif Hepatit B taşıyıcılarında hepatosteatoz sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi.* 2011; 17(2): 62-5.
26. İnci A, Meral CE. Ultrasonographic assessment of the prevalence of hepatic steatosis in inactive hepatitis B carriers. *Viral Hepatit Dergisi.* 2013; 19(2): 46-8.