

# HIV/AIDS Hastalarında Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri

## Prevalence and Related Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In HIV/AIDS Patients

Figen Sarıgül , Mustafa Deniz 

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde yağlanmanın olduğu fakat iltihabi infiltrasyonun bulunmadığı, aşırı alkol tüketimi, viral hepatit ve diğer karaciğer hastalıklarının olmadığı yağlı karaciğerin en sık nedeni olarak kabul edilir. HIV-pozitif hastalarda, NAFLD prevalansı %28 ile 48 arasında değişmektedir. Halen, ülkemizde HIV enfeksiyonu olanlarda NAFLD ile ilgili prevalans ve ilişkili faktörler hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada yeni tanı alan HIV ile enfekte hastalarda NAFLD'nin sıklığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Haziran 2015 ile Eylül 2019 arasında yeni tanı konulan 558 HIV enfeksiyonlu hastanın ilk başvurularındaki demografik verileri ve ultrasonografisi geriye dönük olarak incelendi. Hepatik ekojenitesinde karaciğerin renal korteks ve difüzyonuna göre hiperekojenitesiyle yağlı karaciğer tanısı kondu. NAFLD ile ilişkili faktörleri tahmin etmek için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulandı.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uyan 358 hastadan 118 (%33)'i NAFLD tanısı aldı. Obezite NAFLD olanlarda %10.2, NAFLD olmayanlarda %3.1 olarak saptandı ( $p=0.021$ ). Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olanlarda NAFLD oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Çok değişkenli analizde yaş, glikoz ve trigliserid değerlerinde 1 mg/dl artış ve ALT/AST'de 1 birim artış NAFLD ile ilişkilendirildi.

**Sonuçlar:** Sonuçlar, HIV enfeksiyonu olan Türk hastalarda NAFLD'nin erken tanınması ve yönetiminin ve NAFLD ile ilişkili geleneksel faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca yeni tanı konmuş HIV enfeksiyonlu hastaların AIDS dışı sebeplerden olan karaciğerle ilgili morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayabilmek için gerekli önlem ve tedavilerin yapılması, hastaların takiplerinde öncelikli olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** HIV, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, prevalans, risk faktörleri.

### ABSTRACT

**Objective:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of fatty liver without inflammatory infiltration, excessive alcohol consumption, viral hepatitis, and other liver diseases. NAFLD is a major health problem as it can lead to cirrhosis, liver cancer and mortality. In HIV-positive patients, the prevalence of NAFLD ranges from 28 to 48%. Currently, there is no information about the prevalence and related factors related to NAFLD in those with HIV infection in our country. In this study, we aimed to investigate the prevalence of NAFLD and the related factors in newly diagnosed HIV-infected patients.

**Methods:** The demographic data and ultrasonography of 558 HIV-infected patients newly diagnosed between June 2015 and September 2019 were analyzed retrospectively. In hepatic echogenicity, fatty liver was diagnosed with hyper echogenicity of liver compared with renal cortex and diffusion. Uni- and multi-variate logistic regression analyses were applied to estimate factors associated with NAFLD.

**Results:** Of 358 patients who met the study criteria, 118 (33%) were diagnosed as NAFLD. Obesity was found in 10.2% of the patients with NAFLD and in 3.1% of the patients without NAFLD ( $p=0.021$ ). NAFLD rate was significantly higher in patients with diabetes mellitus and hypertension ( $p<0.05$ ). In the multivariate analysis, age, 1 mg/dl increase in glucose and triglyceride values and 1 unit increase in ALT/AST were associated with NAFLD.

**Conclusions:** The results highlight the importance of early recognition and management of NAFLD and traditional factors associated with NAFLD in Turkish patients with HIV infection. Additionally, precautions and treatments should be a priority in the follow-up of patients in order to ensure the reduction of liver-related morbidity and mortality, which is one of the non-AIDS causes of these newly diagnosed HIV-infected patients.

**Key Words:** HIV, non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, risk factors.



## GİRİŞ

“Nonalcoholic fatty liver disease” (NAFLD), yani alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından histopatolojik bulgularıyla alkolik karaciğer hastalığına benzeyen hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyonların olduğu fakat alkol kullanmayan kişilerde görülen bir hastalık tablosunun karaciğerde aşırı yağ infiltrasyonu ile karakterize “non-alcoholic steatohepatitis (NASH)” ismiyle tanımlanmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (1). NAFLD, karaciğerde yağlanmanın olduğu fakat iltihabi infiltrasyonun bulunmadığı, aşırı alkol tüketimi, viral hepatitler, amiodaron, glukokortikoidler, metotratsat, metoprolol, nonsteroid antiinflatuarlar, tamoksifen, tetrasiklin gibi ilaçların, total parenteral beslenme ve Wilson hastalığı, otoimmün hepatitler, gebeliğe bağlı karaciğer yağlanması gibi diğer karaciğer hastalıklarının olmadığı yağlı karaciğerin en sık nedeni olarak kabul edilir (2,3). NAFLD, siroza, karaciğer kanserine ve mortaliteye yol açabildiği için önemli bir sağlık sorunudur (4-6). Diğer yandan NAFLD varlığı kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması için de bağımsız bir risk faktörüdür (7).

Dünyadaki HIV-negatiflerdeki NAFLD prevalansı, coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir; Kuzey Amerika’da en yüksek ve Afrika’da en düşük düzeyde olmakla birlikte; genel prevalansın %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir (8,9). HIV-pozitiflerde ise NAFLD prevalansı %28 ile 48 arasında değişmektedir (4,10-14). Genel popülasyonda, obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, metabolik sendrom ve genetik faktörler NAFLD ile ilişkili durumlar olarak belirlenmiştir (15-17). HIV ile infekte olanlarda da sıklıkla görülen insülin direnci, mitokondriyal hasar ve diğer viral enfeksiyonlarla koinfeksiyon NAFLD gelişimi için ana risk faktörleridir (18-20). Ayrıca HIV’in kendisi de başlı başına NAFLD gelişimi için risk oluşturur (21,22). HIV ile infekte olan ve olmayanlarda NAFLD’nin sonraki aşamalarında inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmayla karakterize NASH ve ilerleyen dönemlerde karaciğer stellat hücrelerinin aktivasyonu ve nihayetinde fibrojenez ve siroza kadar ilerleyen tablolar görülebilir (23).

Ülkemizde sağlıklı yetişkinlerde ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi yöntemleriyle yapılan çalışmalarda NAFLD sıklığı %9.6-42 oranlarında bulunmuştur (24-27). Bölgeye az miktarda göç olması nedeniyle, Türk nüfusunu en iyi temsil ettiği düşünülen bir başka çalışma Kapadokya bölgesinde 2017-2018 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada abdominal ultrasonografi 2797 kişiye uygulanmış ve çalışma popülasyonunun %60.1’i karaciğer yağlanmasıyla uyumlu ultrasonografik bulgular göstermiştir. Çalışmaya katılanların %61’i kadın ve ortalama yaşı 51’dir. Ayrıca, bireylerin %45’i obez ve %35’i fazla kilolu idi. Çalışmada katılımcıların bu özelliklerinin NAFLD’nin yüksek prevalansı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (28). Genel popülasyonda veya belirli alt gruplarda NAFLD için evrensel tarama yapılmasını öneren bir kılavuz bulunmamaktadır. Buna karşılık, European AIDS Clinical Society (EACS) Kılavuzu, ultrason kullanarak metabolik sendromlu HIV ile infekte hastalarda NAFLD taramasını önermektedir (29). Çünkü; etkili antiretroviral tedavinin başlatılmasıyla AIDS ile ilişkili ölümlerde dramatik bir şekilde azalmaya birlikte karaciğerle ilgili morbidite ve mortalitede artış görülmeye başlanmıştır (30).

Halen, ülkemizde HIV enfeksiyonu olanlarda NAFLD prevalans ve ilişkili faktörler hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada yeni tanı alan HIV enfeksiyonu olanlarda NAFLD’nin prevalansı, ilgili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece tanı alan bu hastalarda ilerleyen dönemlerde AIDS dışı sebeplerden olan karaciğerle ilgili morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayabilmek hedeflenmiştir.

## YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Haziran 2015-Eylül 2019 tarihleri arasında Kronik Viral Hastalıklar Polikliniğinde izlenen beyaz ırktan olan 18 yaş üzerindeki

toplam 558 yeni tanı HIV (“western blot” testiyle doğrulanmış pozitif anti-HIV ELISA olan) ile infekte olguların rutin olarak istenen ilk başvurularındaki karaciğer ultrasonları ve tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların metabolik hastalıkları, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıkları sorgulandı. Aşağıdaki dışlama kriterleri kullanıldı:

1. Pozitif hepatit C antikoruna veya pozitif hepatit B yüzey antijeniyle tanımlanan hepatit C (HCV) veya hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu.
2. İzole hepatit B kor antikoruna pozitif olup HBV DNA’sı pozitif olanlar.
3. Erkekler için günlük 20 gr, kadınlar için ise 10 gr’dan fazla alkol tüketimi olanlar.
4. Karaciğer yağlanmasına neden olabilecek ilaç kullananlar.

Hepatik ekojenisitede karaciğerin renal korteks ve difüzyona göre hiperkojenitesiyle yağlı karaciğer tanısı kondu (11,31,33). Ultrasonografik görüntüler üç farklı radyolog tarafından çekildi. Radyoloji uzmanları, hastaların kliniğe ilk başvurularında istenen ultrasonlarını çekti. Ultrasonografik incelemeyi yapan radyoloji uzmanları arasında deneyim yılı, karaciğer yağlanması kriterlerini tespit etme açısından fark yoktu. Tanıda Xario (Diagnostic Ultrasound System Model SSA-660A, Toshiba Medical Systems Europe B.V., Zoetermeer, Hollanda) cihazı ve 3,5 MHz konveks prob kullanıldı.

NAFLD için potansiyel risk faktörleri önceki çalışmalara göre seçildi (12,31) ve başlangıç demografik verileri tıbbi kayıtlardan toplandı. Bu faktörler yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi (VKİ)={vücut ağırlığı (kg) / [(yükseklik (m))<sup>2</sup>] ve serum örneklerinde çalışılan açlık kan şekeri, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL), total kolesterol (TK), trigliserid (TG), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, HIV’e özgü değişkenler CD4 + T lenfosit sayısı, HIV RNA düzeylerine bakıldı. APRI (AST değeri (Ü/lt)/AST (normalin üst değeri) (Ü/lt)=Trombosit sayısı (10<sup>9</sup>/lt)×100) değerinin 1’in üzerinde olması fibroz olarak kabul edildi (34). Poliklinikte rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak ilk ziyarette yapılan görüşmeyle sigara içme durumu ve alkol tüketimiyle ilgili veriler toplandı.

Biyokimyasal parametrelerin normal değerleri şöyledi: TK <200 mg/dl, TG <150 mg/dl, HDL <40 mg/dl (erkekler için), HDL <50 mg/dl (kadınlar için), LDL<130 mg/dl, açlık kan şekeri <100 mg/dl, ALT <56 Ü/lt, AST <40 Ü/lt (35). Hipertansiyon tanısı; sistolik kan basıncı 130 mmHg’den yüksek veya diastolik kan basıncı 85 mmHg’den yüksek olanlara konuldu (36). VKİ, obezite kriterleri (≥30 kg/m<sup>2</sup>), fazla kilo (25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>), normal ağırlık (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) ve düşük kilo (<18.5 kg/m<sup>2</sup>) olarak kategorize edildi (37).

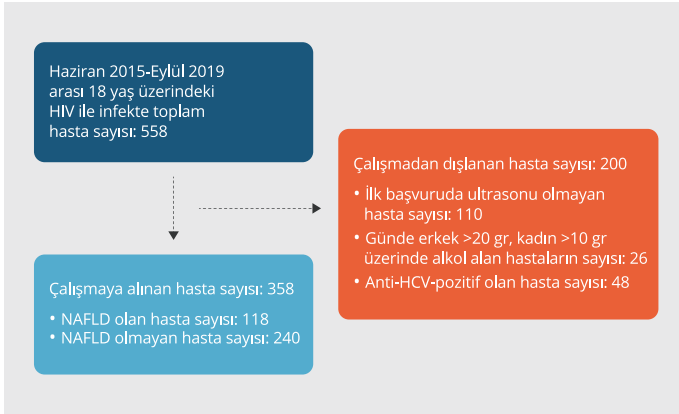
Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesinden alındı (karar no: 25/15). Her katılımcıdan, araştırma amacıyla klinik ve laboratuvar verilerini kullanılmak üzere yazılı olarak bilgilendirilmiş onamı alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu’nda belirtilen esaslara göre yapıldı.

**İstatistiksel Yöntem:** İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Demografik bilgiler tanımlayıcı istatistiklerle verilmiştir. Devamlı değişkenler için medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri, kategorik değişkenler için yüzde kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi, devamlı değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, p değeri 0.05’ten küçük olan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi değişkenlerin NAFLD ile ilişkilerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Bu

analizde anlamlı olan parametreler ( $p<0.20$ ) çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir.

## BULGULAR

HIV enfeksiyonu olan toplam 558 hastadan çalışma kriterlerine uyan 358 hasta analiz edilmiştir. Çalışma akışı ve dışlama kriterleri Şekil 1'de gösterilmiştir. NAFLD tanısı 118 (%33) hastaya konulmuştur. Bu hastaların hiçbirinde sirozla uyumlu ultrasonografik bulgu yoktu. Tablo 1 çalışma grubunun, NAFLD saptanan hastaların ve NAFLD saptanmayan hastaların özelliklerini göstermektedir. Obezite NAFLD saptanan ve saptanmayan hastalarda sırasıyla, %10.2 ve %3.1 oranlarında bulundu ( $p=0.021$ ). Diabetes mellitus (9 [%7.6]/1 [%0.4]) ve hipertansiyon (4 [%3.4]/1 [%0.4]) olanlarda NAFLD oranı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.05$ ), ALT/AST oranı (1.0 [0.4-2.5]/0.9 [0.1-3.9]) ve trigliserid seviyesi yüksekliği (147 [43-596]/108 [35-917]) NAFLD tanısı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Alkol alan HIV ile infekte hastalarda NAFLD görülmesi anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0.025$ ). APRI medyan değerleri 1'in altındaydı ve anlamlı fark saptanmadı (0.62 [0.2-7.7]/0.49 [0.2-9.9]). APRI değeri 1'in üzerinde olanların sıklığı; NAFLD saptananlarda %17.1, saptanmayanlarda ise %16.9'du ( $p=0.5$ )



Şekil 1. Çalışma hastalarının dahil edilme işlemi.

Tek değişkenli analiz, NAFLD ile yaş, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, ALT, ALT/AST oranı, glikoz, HDL, TG, TK, alkol kullanımı, CD4+ T lenfosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise; NAFLD ile yaşın her 1 yıl artışı, TG değerindeki her 1 mg/dl artışı, glukoz değerindeki her 1 mg/dl artışı ve ALT/AST oranındaki her 1 birim artışı ilişkili bulunmuştur (Tablo 3).

## İRDELEME

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma ülkemizde HIV enfeksiyonu olan hastalarda, NAFLD prevalansı ve ilişkili faktörleri araştıran ilk çalışmadır. Yeni tanı almış antiretroviral tedavi başlanmamış HIV ile infekte hastalarda ultrasonla tespit edilen karaciğer yağlanması oranı %33 bulundu. Bununla birlikte, ultrason, sadece hepatositlerin %20-30'undan fazlası etkilendiğinde karaciğer yağlanmasını tespit edebileceğinden, NAFLD'nin gerçek prevalansının daha da yüksek olabileceğini varsayabiliriz (38). Çalışmamızda karaciğer yağlanması, obez, diyabet, hipertansiyon, trigliserid veya glukoz yüksekliği olanlarda anlamlı oranda yüksek olarak saptandı. HIV enfeksiyonuna spesifik bulgular (CD4 T + hücre sayısı ve HIV viral yükü) NAFLD ile ilgili bulunmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise her bir yaş alma, glukoz ve TG değerlerinde bir mg/dl artışı ile ALT/AST oranında bir birim artışı NAFLD ile ilişkili bulundu.

NAFLD oranımız diğer HIV-pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda saptanan NAFLD oranlarıyla benzer bulunmuştur (13,14,39-42). Bazı çalışmalarda karaciğer yağlanması ile HIV-pozitifliğinin pozitif ilişkisi olduğu (43), diğer çalışmalarda negatif ilişki görüldüğü (44) ve bazılarında ise ilişki olmadığı gösterilmiştir (4). Bu farklı bulgular, karaciğer yağlanmasını ölçmek için farklı hassasiyet ve özgüllüğe sahip yöntemlerin kullanılmasıyla ilgili olabilir. Karaciğer biyopsisi karaciğer yağlanması tanısında altın standart olarak kabul edilir (45). İnvazif bir yöntem olması -(dolayısıyla)-, hemoraji gibi riskleri barındırması ve ağrıya sebebiyet vermesi nedeniyle, KC biyopsisi epidemiyolojik tarama aracı olarak yararlı değildir (46). Ancak bu yaklaşım örnekleme yanlılığına maruz kalabilir ve sadece karaciğer biyopsisiyle sınırlı olan gözlemsel çalışmalar, çalışma popülasyonunu karaciğer hastalığı için zenginleştirilebilir (47). Sonuç olarak, mevcut kesitsel epidemiyolojik veriler, esas olarak histopatolojik veriler yerine görüntüleme gibi vekil belirteçlere dayanmaktadır. Daha yüksek hassasiyet, daha düşük maliyetler, geniş kullanılabilirlik, kolay ulaşılabilirliği ve komplikasyonunun olmaması göz önüne alındığında, NAFLD teşhisi için bilgisayarlı tomografiyle taramaya kıyasla ultrason tercih edilir (48). Bununla birlikte, hafif NAFLD ve morbid obez hastalarda duyarlılığı sınırlıdır (49).

Biz çalışmamızda ultrason bulgularına göre karaciğer yağlanması tanısını koyduk. Ultrasonografi, histolojiye kıyasla orta-şiddetli yağlı karaciğerin güvenilir ve doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlar. Düşük maliyeti, güvenilirliği ve erişilebilirliği nedeniyle, ultrason klinik uygulama ve popülasyon taramalarında yağlı karaciğer taraması için tercih edilen görüntüleme tekniğidir (33,12). HIV ile infekte hastalarda NAFLD ile ilgili yapılan çalışmalarda; bel çevresi geniş olanlarda (11,50), ileri yaşta (51), düşük HDL (29), yüksek TG (4,33), ALT/AST oranı yüksek veya ALT yüksek saptananlarda (13,14,50), erkek cinsiyette (42,50), albümin düzeyi düşük olanlarda, VKİ yüksek olanlarda (13,14), APRI skoru yüksek olanlarda (42) NAFLD anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim değerlendirmemizde obez, diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalarda NAFLD oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca yüksek ALT/AST oranı ve yüksek TG seviyesi NAFLD tanısı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Crum-Cianflone ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada, 216 HIV ile infekte hastanın %31'inde ultrasonla NAFLD saptanmış ve HIV viral yükü, enfeksiyon süresi veya antiretroviral tedaviyle ilişkili bulunmamıştır. HIV ile infekte 435 hastadan oluşan bir Asya ko-hortunda benzer şekilde ultrasonla saptanan NAFLD prevalansı %31 bulunmuş ve yüksek VKİ, dislipidemi ve yüksek ALT/AST oranıyla ilişkili olduğu ancak HIV ile ilişkili faktörlerle ilgili olmadığı saptanmıştır (13). Maurice ve arkadaşları (39)'nın yaptığı meta-analizde yüksek VKİ, insülin direnci ve dislipidemi genel popülasyona benzer şekilde HIV-pozitiflerde NAFLD gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bununla birlikte yaş, HIV tanısı aldıktan sonra geçen süre ve antiretroviral tedavi süresi HIV-pozitif hastalarda karaciğer yağlanması için bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Yüksek VKİ'nin karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olmasının muhtemel sebebi; visceral adipositlerin daha az olgun olması ve NAFLD patogenezinde ilk adım olan insülin direncine neden olma olasılığıyla ilgilidir. Ayrıca yağ hücreleri, insülin direnci ve yağlı karaciğer birikimi için önemli olan sitokinleri ve adipokinleri (örn., adiponektin ve leptin) salgılayan bir endokrin organı görevi görür (50,51).

APRI, NASH ve fibrozun tespitinde kullanılır (52). Sirozun tanısında APRI'nin "cut-off" değeri 2 olduğunda %91 oranında yüksek spesifiteye, %46 oranında düşük sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (38,53). Ayrıca APRI skoru ultrasonla korele değildir (54) ve NAFLD hastalarında skorlama olarak kullanılması yetersizdir, sadece HCV veya HBV hastalarında yeterli düzeyde valide edilmiştir (55). Bizim çalışmamızda da APRI ile NAFLD arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 1.** Çalışmaya Katılan NAFLD Saptanan ve NAFLD Saptanmayan Hastaların Temel Özellikleri

Özellikler	Toplam (n=358)	NAFLD Olan (n=118) (%33)	NAFLD Olmayan (n=240) (%67)	p <sup>†</sup>
Yaş*	36 (18-80)	35 (19-61)	36 (18-80)	0.149
<b>Cinsiyet</b>				0.607
Kadın	44 (%12.3)	13 (%11.0)	31 (%12.9)	
Erkek	314 (%87.7)	105 (%89.0)	209 (%81.1)	
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )*	23 (15-45)	24 (15-45)	23 (15-39)	0,698
Vücut kitle indeksi >25 kg/m <sup>2</sup> *	78 (%31.6)	48 (%34.1)	30 (%30.2)	0.527
Vücut kitle indeksi >30 kg/m <sup>2</sup> *	14 (%5.7)	9 (%10.2)	5 (%3.1)	0.021
Diabetes mellitus	10 (%2.8)	9 (%7.6)	1 (%0.4)	<0.001
Dislipidemi	3 (%0.8)	2 (%1.7)	1 (%0.4)	0.254
Hipertansiyon	5 (%1.4)	4 (%3.4)	1 (%0.4)	0.042
ALT (iÜ/l <sup>t</sup> )*	23 (5-340)	25 (9-261)	21 (5-340)	0.038
AST (iÜ/l <sup>t</sup> )*	24 (11-405)	27 (11-150)	23 (12-405)	0.637
ALT/AST oranı*	0.9 (0.1-3.9)	1.0 (0.4-2.5)	0.9 (0.1-3.9)	0.010
APRI skor*	0.53 (0.2-9.9)	0.62 (0.2-7.7)	0.49 (0.2-9.9)	0.948
Glukoz (mg/dl)*	91 (60-355)	90 (60-237)	93 (68-355)	0.001
HDL (mg/dl)*	38 (15-111)	35.5 (15-111)	39 (15-69)	0.182
LDL (mg/dl)*	96 (12-219)	100 (20-195)	95 (12-219)	0.787
Trigliserid (mg/dl)*	116 (35-917)	147 (43-596)	108 (35-917)	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)*	160 (80-322)	163 (80-322)	160 (89-302)	0.163
Sigara içenler	195 (%54.5)	33 (61.2)	132 (%62.3)	0.473
Alkol alanlar	118 (%33.0)	30 (%29.4)	88 (%41.3)	0.027
Bazal HIV-1 RNA (kopya/ml)*	56032 (0-100 000 000)	63053 (0-100 000 000)	54790 (0-100 000 000)	0.457
Bazal CD4 T lenfosit (hücre/mm <sup>3</sup> )*	360 (0-1400)	378 (5-1400)	352 (0-1332)	0.143

<sup>†</sup> Kategorik veriler için  $\chi^2$  testi veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

\* Medyan (minimum-maksimum). **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **APRI:** AST-trombosit oranı indeksi, **NAFLD:** Alkolle bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı.

NAFLD'in sadece karaciğer hastalığına neden olmakla kalmadığı, aynı zamanda genel popülasyonda kalp hastalığını ve azalmış sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir (56,57). Bu çalışmada görülen HIV hastaları arasında yüksek NAFLD prevalansı göz önüne alındığında, NAFLD'nin HIV hastaları arasında aşırı morbidite ve mortalite için bir belirteç olarak etkisi prospektif olarak değerlendirilmelidir

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, retrospektif bir çalışmadır, bu nedenle HIV ile enfekte hastalarda karaciğer yağlanması gelişimine yol açan ardışık adımları tanımlamak mümkün değildir. İkincisi, karaciğer yağlanmasının ultrasonla saptanması, özgüllüğü yetersiz olduğundan, NAFLD'nin gerçek prevalansının daha az oranda görülmesine neden olabilir. Biyopsi asemptomatik hastalar veya sağlıklı bireyler için etik değildir. İnvazif olmayan fibroz testleri giderek daha fazla kullanılmaktadır ve günümüzde tanı algoritmaları ve rutin klinik uygulamaların bir parçasıdır (41). Bu testler FIB4, FibroTest, FibroSpect II, HepaScore gibi serolojik tabanlı testlerdir ve doğrudan ve/veya dolaylı biyokimyasal belirteçlere dayalı yöntemlerdir (58). NAFLD fibroz skoru (NAFLD-FS) şu anda NAFLD hastaları için en çok çalışılan ve onaylanan karaciğer fibroz indeksidir (59). Morse ve arkadaşları (60) biyopsi (Ishak evre  $\geq 2$ ) ile

karaciğer fibroz derecesi daha yüksek olan HIV ile enfekte NAFLD'li bireylerde hafif fibrozlu gruba göre NAFLD-FS değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Halihazırda ülkemiz şartlarında bu testler yüksek maliyeti ve kolay ulaşım zorluğu sebebiyle rutin kullanıma girmemiştir. Üçüncüsü ise ultrasonları çeken tek bir radyoloji uzmanının olmamasıdır; her ne kadar üç uzman da benzer özelliklere sahip olsalar da bu durum çalışma sonuçlarımıza yansımış olabilir.

Sonuç olarak, HIV ile enfekte hastalarda HCV veya HBV koinfeksiyonundan bağımsız olarak karaciğer hasarı muhtemeldir. Bizim çalışmamızda yeni tanı almış HIV ile enfekte hastalar değerlendirilmiştir. Bu yüzden, ilaç kullanımları ve hastalık süreleriyle ilgili bir yorum yapmak mümkün değildir. Fakat; HIV ile monoinfekte hastalarda NAFLD'nin varlığı için invazif olmayan taramalar, rutin klinik bakımlarının yanı sıra klinik uygulamalara sunulmalıdır. Bu, kronik karaciğer hastalığının zamanında teşhisine ve koruyucu önlemlerin uygulanmasına izin verecektir. NAFLD'nin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkisi göz önüne alındığında, HIV ve karaciğer yağlanması olan hastalarda gerekli önlemlerin alınması ve tedavilerinin erken dönemde yapılması hastaların takiplerinde öncelikli olmalıdır.



**Tablo 2. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle NAFLD ile İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi**

Özellikler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p Değeri
Yaş	1.046	1.027-1.066	0.149
Cinsiyet	1.551	0.754-3.190	0.233
Vücut kitle indeksi >25 kg/m <sup>2</sup>	1.219	1.131-1.314	0.000
Vücut kitle indeksi >30 kg/m <sup>2</sup>	5.463	1.676-17.808	0.005
Diabetes mellitus	0.219	0.027-1.752	0.152
Hipertansiyon	0.504	0.056-4,562	0.542
ALT (iÜ/lt)	1.007	1.000-0.014	0.052
AST (iÜ/lt)	1.002	0.994-1.009	0.640
ALT/AST oranı	1.979	1.162-3.370	0.012
APRI skoru*	1.007	0.820-1.237	0.948
HDL (mg/dl)	0.986	0.965-1.007	0.184
LDL (mg/dl)	1.001	0.994-1.008	0.786
Glukoz (mg/dl)	1.018	1.008-1.029	0.001
Trigliserid (mg/dl)	1.005	1.003-1.008	0.000
Total kolesterol (mg/dl)	1.004	0.998-1.010	0.164
Sigara içenler	0.937	0.602-1.458	0.774
Alkol alanlar	0.589	0.361-0-962	0.034
Bazal HIV-1 RNA (kopya/ml)	1.000	1.000-1.000	0.691
Bazal CD4 T lenfosit (hücre/mm <sup>3</sup> )	1.001	1.000-1.002	0.144

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, APRI: AST-trombosit oranı indeksi, NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı.

**Tablo 3. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle NAFLD ile İlişkili Bağımsız Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi**

Özellikler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p Değeri
Yaş (1 yıl artış)	1.035	1.012-1.058	0.002
Trigliserid (1 mg/dl artış)	1.003	1.000-1.005	0.047
Glukoz (1 mg/dl artış)	1.011	1.000-1.021	0.056
ALT/AST oranı (1 birim artış)	2.636	1.317-5.274	0.006

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, APRI: AST-trombosit oranı indeksi, NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı.

## Teşekkür

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan İlker Kürkcü'ye teşekkür ederiz.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55(7): 434-8.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(4): 339-50.
- Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17(4): 547-viii.
- Lui G, Wong VW, Wong GL, et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(4): 411-21.
- Patel YA, Imperial JC, Muir AJ, et al. Baseline parameters in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis: Recommendations from the Liver Forum. *Gastroenterology.* 2017; 153(3): 621-5.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): 11-20.
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017; 66(6): 1138-53.
- Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL Workshop. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol.* 2019; 71(4): 823-33.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymmer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.
- Macías J, González J, Tural C, et al. Prevalence and factors associated with liver steatosis as measured by transient elastography with controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014; 28(9): 1279-87.
- Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(5): 464-73.
- Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(2): 250-7.
- Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, et al. Traditional but not HIV-related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV-1 infection. *PLoS One.* 2014; 9(1): e87596.
- Vuille-Lessard É, Lebouché B, Lennox L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease diagnosed by transient elastography with controlled attenuation parameter in unselected HIV monoinfected patients. *AIDS.* 2016; 30(17): 2635-43.
- Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014; 60(2): 565-75.
- Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(11-12): 1260-70.
- Ooi GJ, Burton PR, Bayliss J, et al. Effect of body mass index, metabolic health and adipose tissue inflammation on the severity of non-alcoholic fatty liver disease in bariatric surgical patients: A prospective study. *Obes Surg.* 2019; 29(1): 99-108.
- Sears S, Buendia JR, Odem S, et al. Metabolic syndrome among people living with HIV receiving medical care in southern United States: Prevalence and risk factors. *AIDS Behav.* 2019; 23(11): 2916-25.
- Coronel-Castillo CE, Qi X, Contreras-Carmona J, Ramírez-Pérez OL, Méndez-Sánchez N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in HIV infection: A metabolic approach of an infectious disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(6): 531-40.
- Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011; 6(6): 478-82.
- van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, Hoepelman AIM, Arends JE. A review of non-alcoholic fatty liver disease in hiv-infected patients: The next big thing? *Infect Dis Ther.* 2019;8(1): 33-50.

22. Papagianni M, Tziomalos K. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with HIV infection. *AIDS Rev.* 2018; 20(3): 171-3.
23. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017; 377(21): 2063-72.
24. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *North Clin Istanbul.* 2016; 3(2): 111-7.
25. Çelebi S, Ataseven H, Mengüçük E, et al. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Der-gisi.* 2006; 5(1): 41-6.
26. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Öztürk Y. İnaktif hepatit B taşıyıcılarında Hepatosteatoz sıklığı. *Viral Hepatit Derg.* 2011; 17(2): 62-5.
27. Yılmaz Y, Kanı HT, Demirtaş CÖ, et al. Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30(10): 892-8.
28. Sezgin O, Akpınar H, Özer B, et al. Kapadokya kohort çalışması: Gastrointestinal hastalıkların ve ultrasonografik bulguların görülme sıklığı [Abstract]. In: 35. Ulusal Gastroenteroloji Haftası (21-25 Kasım 2018, Antalya) *Bildiri Kitabı.* Ankara: Türk Gastroenteroloji Derneği, 2018: 162.
29. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. *HIV Med.* 2018; 19(5): 309-15.
30. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(3): 492-7.
31. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology.* 2011; 54(3): 1082-90.
32. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Johnson M, eds. *Diagnostic Ultrasound.* 3rd ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 2005: 943-92.
33. Lemoine M, Serfaty L, Capeau J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV-infected patients: Diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25(1): 10-6.
34. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2013; 158(11): 807-20.
35. American Board of Internal Medicine. ABIM Laboratory Test Reference Ranges – January 2021 [Internet]. Philadelphia, Pennsylvania, ABD: American Board of Internal Medicine [erişim 2 Temmuz 2020]. <https://www.abim.org/~media/ABIM%20Public/Files/pdf/exam/laboratory-reference-ranges.pdf>.
36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6): e13-e115.
37. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6(Suppl. 2): 51S-209S.
38. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003; 37(6): 1286-92.
39. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS.* 2017; 31(11): 1621-32.
40. Mohr R, Boesecke C, Dold L, et al. Return-to-health effect of modern combined antiretroviral therapy potentially predisposes HIV patients to hepatic steatosis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(17): e0462.
41. Iogna Prat L, Roccarina D, Lever R, et al. Etiology and severity of liver disease in HIV-positive patients with suspected NAFLD: Lessons from a cohort with available liver biopsies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80(4): 474-80.
42. Lombardi R, Sambatakou H, Mariolis I, Cokkinos D, Papatheodoridis GV, Tsochatzis EA. Prevalence and predictors of liver steatosis and fibrosis in unselected patients with HIV mono-infection. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(12): 1471-7.
43. Hoffmann CJ, Hoffmann JD, Kensler C, et al. Tuberculosis and hepatic steatosis are prevalent liver pathology findings among HIV-infected patients in South Africa. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0117813.
44. Price JC, Seaberg EC, Latanich R, et al. Risk factors for fatty liver in the Multi-center AIDS Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(5): 695-704.
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328-57.
46. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(4): 481-6.
47. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: Focused on quantification. *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23(4): 290-301.
48. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6821-5.
49. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(30): 3361-73.
50. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9(5): 637-42.
51. Hadinia A, Doustimotlagh AH, Goodarzi HR, Arya A, Jafarina M. Circulating levels of pro-inflammatory cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Iran J Immunol.* 2019; 16(4): 327-33.
52. Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of steatosis, NASH, and liver fibrosis in HIV-monoinfected individuals at risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Results from the ECHAM Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 80(4): e86-e94.
53. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011; 53(3): 726-36.
54. Carrion AF, Ghanta R, Carrasquillo O, Martin P. Chronic liver disease in the Hispanic population of the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(10): 834-41.
55. Pembroke T, Deschenes M, Lebouché B, et al. Hepatic steatosis progresses faster in HIV mono-infected than HIV/HCV co-infected patients and is associated with liver fibrosis. *J Hepatol.* 2017; 67(4): 801-8.
56. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007; 18(6): 433-6.
57. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006; 44(4): 865-73.
58. Matta B, Lee TH, Patel K. Use of non-invasive testing to stage liver fibrosis in patients with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13(5): 279-88.
59. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010; 59(9): 1265-9.
60. Morse CG, McLaughlin M, Matthews L, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis in HIV-1-monoinfected adults with elevated aminotransferase levels on antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(10): 1569-78.