

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMLİ BİREYLERDE ALKOLE BAĞLI
OLMAYAN KARACİĞER HASTALIĞI VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI

Dr. İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ /2025

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMLİ BİREYLERDE ALKOLE BAĞLI
OLMAYAN KARACİĞER HASTALIĞI VE
RİSK FAKTÖRLERİNİN SAPTANMASI

Dr. İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sıla AKHAN
İkinci Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Müge TOYGAR DENİZ

GOKAEK-2024/09.06

Proje No:2024/223

KOCAELİ/2025

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bizlere katkı sağlayan her konuda bilgi ve tecrübesinden yararlandığımız Anabilim Dalı başkanımız, tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Sıla Akhan'a

Deneyimlerini bizlerle paylaşarak hekimlik becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya

Sürekli araştırmaya teşvik eden, bilgi birikimi ve paylaşımları ile mesleğim ve eğitimim üzerinde katkıları olan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem Güler'e

Tezimde bana yol gösteren desteğini esirgemeyen bilgi ve tecrübeleri ile her konuda yardım eden, yardımcı tez danışmanım sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Müge Toygar Deniz'e

Asistanlık dönemimin başlangıcı olan FSM Eğitim Araştırma Hastanesinde aile olduğum hocalarım Prof. Dr. Canan Ağalar ve Prof. Dr. Derya Öztürk Engin'e, uzmanlarım Dr. Servet Çakır, Dr. Semra Kavas ve güzel anılar biriktirdiğim Uzm. Dr. Büşra Meral Çetinkaya, Uzm. Dr. Merve Kaçar, Uzm. Dr. Berna Özoğlu'na

Asistanlık sürecimin en yoğun dönemlerini paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim, tecrübelerinden yararlandığım, sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Özenir Kocabıyık, Uzm. Dr. Emre Bayhan ve Uzm. Dr. Sonay Arslan; bu eğitim sürecinde, birbirimizin ailesi olduğumuz, yüzyılda bir görülen pandemiye karşı koşulsuzca her daim huzur içinde çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Dr. Melih Berkay Esgin, Dr. Zeynep Bayraktar, Dr. Kağan Özdemir, Dr. Fatih Karaşın, Dr. Gamze Kara Sözen'e ve aramıza katılan Dr. Zeynep, Taha, Şule, Ayşenur, İpek, Cemile'ye;

Güzel bir çalışma ortamını paylaştığım, başta sevgili sorumlu hemşire Serpil Yağar Çakar ile tüm hemşire arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimiz sevgili Ezgi Saymaz ve Ayşen Polat Çuvalcı'ya ve tüm personel arkadaşlara,

Bedenen yanımızdan ayrılmış olsa da öğrettikleri, hissettirdikleri ile hep kalbimizde bizimle olan, tanıdığımız için kendimizi şanslı hissettiğimiz canım hocam merhum Dr. Öğr. Üyesi Emel Azak'a ve her zaman desteklerini esirgemeyen canım arkadaşım Kevser Yazıcı'ya

Hayatımda oldukları için kendimi şanslı hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Leyla Mammadova ve Dr. Burçin Toytaş'a,

Hayatım boyunca yaptıkları fedakarlıklarına minnet duyduğum, beni cesaretlendiren, bugünlere gelmemi sağlayan, yanımda olup desteklerini her daim hissettiğim canım annem Leyliye Doğan'a, babam Rüştü Doğan'a ve kardeşim Av. Yusuf Alperen Doğan'a,

Bu hayattaki yol arkadaşım, en büyük şansım ve destekçim, sevgili eşim Av. Alırıza Mert Öntaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.2.Bulaş Yolları	4
2.3.Genomik Yapı ve Replikasyon	4
2.4.HIV İnfeksiyonu Evreleri	7
2.5.HIV Enfeksiyonu Laboratuvar Tanısı	10
2.5.1. HIV Tarama ve Tanı Algoritmaları	11
2.6.HIV Enfeksiyonu Tedavisi	14
2.7.HIV Enfeksiyonunda İnflamasyon.....	17
2.8 ART ve Metabolik Komplikasyon İlişkisi.....	19
2.9. Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)	21
2.9.1. MASLD Tanımı ve Epidemiyolojisi	21
2.9.2 MASLD Patogenezi.....	21
2.9.3.MASLD Risk Faktörleri ve Kliniği	25
2.9.4.MASLD Tanı Yöntemleri	27
2.9.4.1.Non-İnvaziv Yöntemler	27
2.9.4.2 Transient Elastografi (TE).....	28
2.10.HIV Enfeksiyonu ve Antiretroviral Tedaviye Bağlı; Hepatik Fibroz ve MASLD Risk Faktörleri	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı	32
3.1.a. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	32
3.1.b. Dışlama Kriterleri.....	32
3.2. Verilerin Toplanması.....	32
3.2.1. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar Ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri	32
3.4. İnvaziv Olmayan Kan Bazlı Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi	34
3.5. Transient Elastografi (TE) Ölçümleri ve Değerlendirilmesi	35
3.6. Etik Kurul Onayı	35
3.7. İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik ve Karakteristik Bulgular	38
4.2. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi	46
4.3. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	50
4.4. HIV ile Yaşayan Bireylerde Hepatik Fibroz/ Steatoz/ MASLD Değerlendirilmesi ..	52
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. EKLER	70
EK1: Olgu Rapor Formu	70
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	72
8. KAYNAKLAR	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.3.1: HIV-1'in genomik yapısı.....	5
Şekil 2.3.2. HIV-1 replikasyon döngüsüne şematik genel bakış	6
Şekil 2.5.1: Erken evre Fiebig aşamaları	10
Şekil 2.5.2: HIV Enfeksiyonunun doğal seyrinde tanı yöntemlerinin enfeksiyon dönemlerine göre kullanımı.....	11
Şekil 2.5.1.1: HIV Enfeksiyonunun Taranmasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018	13
Şekil 2.5.1.2: HIV Enfeksiyonu Doğrulamasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018	13
Şekil 2.6.1: HIV yaşam döngüsü ve viral replikasyon inhibitörlerinin yeri	16
Şekil 2.9.3.1: Steatotik Karaciğer Hastalarında Tanısal Yaklaşım ve Kardiyometabolik Kriterler	25
Şekil 2.9.4.2.1: Transient Elastografi.....	29
Şekil 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar	37
Şekil 4.1.1: HIV Seropozitif ve Seronegatif Bireylerde Karaciğer Patolojilerinin Prevalansı	41
Şekil 4.1.2: HIV Seropozitif ve Seronegatif Bireylerde Bel Çevresi Ortalaması.....	42
Şekil 4.1.3: HIYB'lerde Non-invaziv Skorların Pozitifliği	45
Şekil 4.4.1: MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	59
Şekil 4.4.2: MASLD Bel çevresi -HOMA-IR ROC Analiz Grafiği.....	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.4.1: CDC tarafından önerilen evreleme.....	7
Tablo 2.4.2: CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri.....	9
Tablo 2.6.1: Antiretroviral Tedavi Grupları.....	14
Tablo 3.3.1: MASLD Kardiyometabolik Risk Faktörleri	34
Tablo 3.4.1: Hepatik Fibroz Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-İnvaziv Belirteçler	34
Tablo 4.1.1: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve TE ölçümü verileri.....	38
Tablo 4.1.2: Normal Dağılıma Uyan Demografik Veriler	41
Tablo 4.1.3: Normal Dağılım Göstermeyen Sürekli Değişkenler	42
Tablo 4.1.4: Skorlar	44
Tablo 4.1.5: MASLD Gelişen Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı	45
Tablo 4.2.1: Hepatik Fibroz için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (Tüm Gönüllüler)	47
Tablo 4.2.3: MASLD için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (Tüm Gönüllüler)	49
Tablo 4.3.1: Önemli Hepatik Fibroz Olanlarda Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)	50
Tablo 4.3.2: Hepatik Steatoz Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)	51
Tablo 4.3.3: MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)	52
Tablo 4.4.1: HIYB'lerde Hepatik Steatoz Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	53
Tablo 4.4.2: HIYB'lerde MASLD ile İlgili Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	54
Tablo 4.4.3: HIYB'lerde MASLD Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	57
Tablo 4.4.4: HIYB'lerde MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3TC: Lamivudin

ABC: Abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AHI: Akut HIV İnfeksiyonu

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APRI skoru: AST/trombosit oranı indeksi

ART: Antiretroviral Tedavi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATV: Atazanavir

BIC: Biktegravir

BKİ: Beden Kitle İndeksi

CAP: Kontrollü Zayıflama Parametresi (*Controlled attenuation parameter*)

cART: Kombine Antiretroviral Tedavi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

d4T : Stavudin

dB/m: Metredeki desibel

DDI: Didanozin

DHHS: Department of Health and Human Services (Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı)

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asid

DOR: Doravirin

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

EACS: European AIDS Clinical Society (Avrupa AIDS Klinik Derneği)

EFV: Efavirenz

EIA: Enzim İmmunoassay

ELİSA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (Enzimle Bağlantılı

ESC/ESH: The European Society of Cardiology and European Society of Hypertension
(Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği)

ESE: Erkekler Seks Yapan Erkekler

ETR: Etravirin

EVG: Elvitegravir

FAST skoru: Fibroscan-AST skoru

FDA: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)

FIB-4 skoru: Fibrozis-4 skoru

Fİ: Füzyon İnhibitörleri

FSV: Fosamprenavir

FTC: Emtirisitabin

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT 4: Glukoz Taşıyıcı Tip 4

GP: Glikoprotein

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi)

HbA1c: Hemoglobin A1c

HBV: Hepatit B Virusü

HCV: Hepatit C Virusü

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virusü)

HiYB: HIV ile Yaşayan Birey

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi

HT: Hipertansiyon

IDF: The International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)

INSTI: İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri

IQR: Çeyrekler Arası Aralık (interquartile range)

KAB: Kabotegravir

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KIA: Kemilüminesans İmmunoassay

kPA: Kilopaskal

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA: Lökosit Fonksiyonuyla İlişkili Antijenler
LPV/r: Lopinavir/ritonavir
LSM: *Liver stiffness measurement* (Karaciğer sertlik ölçümü)
MASH: Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatohepatit
MASL: Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer
MASLD: Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MetALD: Metabolik Alkol İlişkili Karaciğer Hastalığı
MRI-PDFF: *Magnetic Resonance Imaging- proton density fat fraction*
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NAFLD: Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFS: NAFLD fibroz skoru
NNRTI: Non-nükleozid /Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NRTI: Nükleozid / Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NVP: Nevirapin
PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PI: Proteaz İnhibitörü
PJL: Persistan Jeneralize Lenfadenopati
PJP: *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi
PNPLA3: *Phospholipase domain-containing protein 3*
RAL: Raltegravir
RNA: Ribonükleik Asit
RPV: Rilpivirin
RT: Reverse Transkriptaz (Ters Transkriptaz)
RTV: Ritonavir
SIV: *Simian immunodeficiency virus*
SKV: Sakinavir
SLD: Steatotik Karaciğer Hastalığı
SYA: Serbest yağ asitleri
TAF: Tenofovir alafenamid fumarat
TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TE: Transient Elastography

TG: Trigliserit

TK: Total Kolesterol

TPV: Tipranavir

UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS ortak programı)

WB: Western Blot

ZDV: Zidovudin /Azidotimidin



ÖZET

GİRİŞ: Kombinasyon antiretroviral tedavinin (cART) yaygınlaşması ile HIV ile yaşayan bireylerin (HIYB) mortalite nedenleri komorbiditelere doğru değişim göstermiştir. HIYB'lerin yaklaşık yarısında steatotik karaciğer hastalığı olup; %90'ı alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığıdır (NAFLD). Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), yakın zamanda NAFLD yerine kullanılmaktadır. Genel popülasyonda MASLD prevalansının %25 civarında olduğu düşünülmektedir. HIYB'lerde çalışmalar MASLD prevalansının %25 ile %50 arasında değiştiğini göstermektedir. Çalışmamızda HIYB'lerde MASLD sıklığını ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

YÖNTEM: Tek merkezli gözlemsel, kesitsel çalışmadır. Haziran 2024 ve Mart 2025 tarihleri arasında HIYB'ler ve kontrol grubu (KG) çalışmaya alındı. En az 6 aydır cART altında olan HIYB'lerde ve KG'unda transient elastografi (TE); FibroScan® (Echosens, Paris, Fransa) ile hepatik steatoz (CAP) ve fibroz (LSM) düzeyleri ölçüldü, antropometrik ölçümleri yapıldı. MASLD tanı kriteri ve TE'deki eşik değerleri için güncel Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği kılavuzu kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 128 HIYB, 127 KG dahil edildi; %27,8'i kadın, %72,8'i erkekti. MASLD prevalansı toplamda %40, HIYB'lerde %46,1 ve KG'da %33,9 bulundu, istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.046). Toplamda %4,3'te önemli fibroz (≥ 8 kPa); HIYB'lerde %6,3'nde KG'nda %2,4 saptandı. HIYB'de 21'inde S1, 8'nde S2, 31'nde S3; KG'da 15'inde S1, 7'sinde S2, 26'sında S3 saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. HIV pozitifliğinin KG'na göre MASLD riskini 1,67 kat artırdığı (OR:1.670 p=0.047) ve HIV tanı yaşı arttıkça MASLD ve steatoz riskinin arttığı saptanmıştır (p <0.05).

SONUÇ: HIYB'lerde yaşlanma süreci ilerledikçe, komorbiditeler artacak MASLD gelişimine sebep olabilecek ve sorun olarak karşımıza çıkabilecektir. HIYB'lerde komorbiditeleri ve komplikasyonları önlemek adına yakın takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: HIV, MASLD, Transient Elastografi, Fibroz, Steatoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: With the widespread use of combination antiretroviral therapy (cART), the causes of mortality among people living with HIV (PLWH) have shifted towards comorbidities. Approximately half of PLWH have steatotic liver disease, with 90% of cases attributed to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The term metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has recently replaced NAFLD. In the general population, the prevalence of MASLD is estimated to be around 25%. Studies in PLWH indicate that MASLD prevalence ranges between 25% and 50%. This study aimed to determine the prevalence and risk factors of MASLD in PLWH.

METHODS: This was a single-center, observational, cross-sectional study. PLWH and a control group (CG) were enrolled between May 2024 and March 2025. In PLWH who had been on cART for at least six months and in CG participants, hepatic steatosis (controlled attenuation parameter, CAP) and fibrosis (liver stiffness measurement, LSM) were assessed using transient elastography (TE) with FibroScan® (Echosens, Paris, France). Anthropometric measurements were recorded. The diagnosis of MASLD and TE cutoff values were determined according to the latest European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines.

RESULTS: A total of 128 PLWH and 127 CG participants were included; 27.8% were female, and 72.8% were male. The overall MASLD prevalence was 40%, with rates of 46.1% in PLWH and 33.9% in the CG, which was statistically significant ($p = 0.046$). Significant fibrosis (≥ 8 kPa) was detected in 4.3% of the total cohort, with rates of 6.3% in PLWH and 2.4% in the CG. Among PLWH, 21 had S1, 8 had S2, and 31 had S3 steatosis; in the CG, 15 had S1, 7 had S2, and 26 had S3 steatosis. No significant difference was found between the two groups. HIV positivity was found to increase the risk of MASLD by 1.67 times compared to the CG ($p = 0.047$), and a higher age at HIV diagnosis was associated with an increased risk of MASLD and steatosis ($p < 0.05$).

CONCLUSION: As PLWH age, the burden of comorbidities will increase, potentially contributing to the development of MASLD and emerging as a significant health concern. To prevent comorbidities and complications, close monitoring of PLWH is essential.

Keywords: HIV, MASLD, Transient Elastography, Fibrosis, Steatosis

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu şimdiye kadar dünya genelinde 39,9 milyon kişiyi etkileyen, bunların yaklaşık 38,6 milyon kişininin de yetişkin olduğu bir sağlık sorunudur.¹

HIV pandemisinin ilk zamanlarında ölüm nedenleri daha çok edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlardı. Ancak hem daha etkili ilaçların kullanıma girmesi hem de daha çok hastanın tedaviye erişiminin sağlanması ile morbidite ve mortalite nedenleri AIDS ilişkili olmayan sebeplere doğru değişim göstermiştir.²

Günümüzde Birleşmiş Milletler HIV/AIDS ortak programı (UNAIDS) verilerine göre HIV ile yaşayan bireylerin tanı alan kişiler arasında %89 'u tedaviye erişebilmektedir.¹ Kombinasyon antiretroviral tedavinin (cART) kullanıldığı çağımızda HIV ile yaşayan bireylerde (HIYB) tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında azalma olmuştur.^{3,4} Sonuç olarak HIV ile yaşayan bireyler artık daha uzun yaşamaktadır. Ancak takiplerinde komorbiditeler daha çok karşımıza çıkarak sorun olmaya başlamıştır. Hastaların yaşam beklentisinin artması ile paralel olarak öncelikle kardiyovasküler ve karaciğer bozukluklarına bağlı sebepler ön plana çıkmaya başlamıştır.^{5,6}

HIV ile yaşayan bireylerde karaciğer tutulumu çeşitli çalışmalarda yaygınlığı değişmekle birlikte %4-%18 arasında saptanmıştır.⁷⁻¹⁵

Hepatit B ve Hepatit C ile olan enfeksiyonlar ve yoğun alkol kullanımını HIV ile yaşayan bireylerde karaciğer yapısını etkileyen en önemli nedenler olarak kabul edilmesine rağmen HIV enfeksiyonunun etkili bir şekilde kontrol altına alınması ile ilaca bağlı karaciğer hasarı ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili karaciğer hastalığı (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) (MASLD) etiyolojik faktörler olarak ön plana çıkmaya başlamıştır.¹⁶⁻¹⁹

MASLD; obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemiden en az biri ile karaciğerde yağ birikiminin anormal düzeyde olması şeklinde tanımlanmaktadır.²⁰ Haziran 2023'te MASLD, daha önce alkolsüz karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak bilinen durumu tanımlamak için yeni bir terim olarak kullanılmıştır.²¹⁻²³

MASLD hastalarda inflamasyon ve karaciğer hasarının olmadığı basit steatozdan yağ birikimi ile oksidatif strese neden olarak inflamasyonun olduğu steatohepatite (MASH)

kadar kullanılabilir geniş bir tanımlamadır. MASH histopatolojik olarak F0 dan F4 e kadar derecelendirilebilen karaciğer fibrozuna neden olabilmektedir.²⁰

Steatoz ve fibrozis görüntüleme, elastografi ve patoloji teknikleri ile tespit edilebilmektedir. Altın standart tanı karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv bir işlem olması ve oluşabilecek komplikasyonlar göz önüne alındığında tarama aracı olarak kullanmak yararlı olmamaktadır.^{24,25}

MASLD'ın genel nüfusun toplamda %30'nu etkilediği düşünülmektedir. Yıllar öncesine göre artış eğilimindedir. Tahminler farklılık gösterse de MASLD genel popülasyona göre HIV ile yaşayan insanlarda genel popülasyondan daha yaygın olması beklenmektedir. Yapılan meta-analiz ve kohortlarda bu grupta sıklığın %25-%50 olduğu tahmin edilmiştir.^{20,26-32}

Genel popülasyonda saptanan faktörlere ek olarak HIV ile yaşayan bireylerde görülen insülin direnci, mitokondriyal hasar ve viral enfeksiyonlarla olan koenfeksiyonlar risk faktörü olarak saptanmıştır.

Ayrıca HIV virüsünün kendisi de bunun için risk faktörü olarak görülmektedir. Bununla birlikte Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS) kılavuzu risk altında görülen aşırı kilolu, metabolik sendromlu, sürekli yüksek ALT değerleri olan bireylerde görüntüleme yöntemi ve belirli skorlar ile tarama önerilmektedir.³³ Bununla beraber ulaşılabilirlik olması halinde kontrollü atenuasyon parametrelili transient elastografinin (TE) kullanılabilirliği bildirilmiştir.

TE; 2010 yılında invaziv olmayan bir cihaz olarak tanıtılmıştır. Bununla beraber fibröz ile aynı anda kontrollü atenuasyon parametresi ile (CAP) hepatik steatozu ölçmeye yarayan ultrasonu temel alan bir cihazdır.³⁴ Kronik hepatit B hastalarında karaciğer durumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bu cihazın HIV ile yaşayan bireylerde kullanılması ile ilgili yapılan yayınlar kısıtlıdır.

Bu çalışmada en az 6 aydır cART altında olan HIV ile yaşayan bireylerde ve kontrol grubu olan HIV ile enfekte olmayan bireylerde transient elastografi cihazı ile hepatik steatoz ve hepatik fibroz prevalansının belirlenmesi; ilişkili risk faktörlerini ve bağımsız öngörücülerinin analiz edilmesi, MASLD'ın genel popülasyona oranla farkının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HIV Enfeksiyonu Tanımı ve Epidemiyolojisi

HIV edinsel immün yetmezlik sendromuna (AIDS) yol açan *Retroviridea* ailesinden *Lentivirinae* grubunda bulunan bir virüstür.

Moleküler çalışmalar sonucunda maymunların ve şempanzelerin bazı alt türlerinde farklı primat lentivirüs keşfi yapılmıştır.Bu virüsü ayırmak için *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) denmiştir. Maymunlardan insanlara zoonotik olarak geçtiği düşünülmektedir.³⁵

Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ilk olarak 1981’de Amerika Birleşik Devletleri’nde daha önceden sağlıklı olan 5 erkekle seks yapan erkeklerde (MSM) *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) olgusu rapor edilmesiyle tanınmıştır.³⁶

HIV -1 ve HIV-2 olmak üzere iki tip olup HIV-1 dünya genelinde %98 oranında görülmektedir.HIV-2 daha çok Afrika’da görülen daha az virülen olan suştur. HIV-1 grup spesifik antijen (gag) ve zarf proteini (env)’ nde oluşan dizilim farklılıklarına göre 4 grupta (Main (M), novel (N), outlier (O), (P)) incelenir. En sık görülen M grubudur. M grubunun 9 alt grubu olup ülkemizde en sık görüleni B alt grubudur.³⁷

UNAIDS verilerine göre dünya çapında 2023 de ortalama 39,9 milyon (36,1 milyon-44,6 milyon) insan HIV ile yaşamaktadır. Son yılda 1,3 milyon (1 milyon-1,7 milyon) insana yeni bulaş olup dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Tedaviye erişimde kısıtlılıklar söz konusu olup, hastaların %77’ sinin (%61-89) tedaviye erişimi bulunmaktadır. Salgın başlangıcından itibaren 42,3 milyon (35,7 milyon–51,1 milyon) insan AIDS'e bağlı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir.¹

Ülkemizde ise HIV/AIDS bildirim zorunlu hastalıklar grubu içinde yer almakta olup 1985 yılından beri sürveyansı yapılmaktadır. Ülkemizde 1985 yılından 2024 yılı kasım ayına kadar yapılan doğrulama testleri sonucunda bildirim yapılan 45.835 HIV pozitif kişi ve 2438 AIDS vakası tespit edilmiştir. Tespit edilen vakaların %81,8’i erkek, %18,2’si kadındır. %16,1’i yabancı uyruklu bireyler olduğu saptanmıştır. En sık görülen yaş grupları 25-29 ve 30-34 yaş gruplarıdır.³⁸

Ülkemizde bildirim yapılan vakaların %58,9'da bulaş yolu bilinmemekte olup bilinen vakalar içerisinde en yüksek bulaş %94,4 ile cinsel yoldur.³⁸

2.2.Bulaş Yolları

HIV virüsünün bulaşma ihtimali virüsün konsantrasyonuna, temas süresine, virüsün hücre tropizmine ve temas eden kişinin HLA yapısına göre değişiklik gösterir. HIV bulaşı cinsel yolla, kan ve kan ürünlerine temasla ve anneden bebeğe vertikal yolla bulaşabilir.^{39,40}

Cinsel Temas: Tüm dünyadaki en sık bulaş yoludur. Gelişmemiş ülkelerde heteroseksüel temas, gelişmiş ülkelerde homoseksüel temas daha yaygındır. Erkeklerle seks yapan erkekler homoseksüel bulaşın ana risk grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca trans kadınlar ve seks işçileri de riskli popülasyonu oluşturur.^{1,41} Tek cinsel eşlilik ve korunmalı cinsel ilişki bulaşı azaltmanın en kolay yoludur.

Kan ve Kan Ürünleriyle Bulaş: Damar içi madde kullanıcılarına ve kan ürünü transfüzyonu ile bulaşabilir. Kişilerin kendi arasında aynı enjektör paylaşımı bulaşın en büyük nedenlerinden biridir.

Anneden Bebeğe Vertikal Bulaş: Anneden bebeğe HIV geçişi perinatal dönemde son trimesterde ve doğum sırasında olur. Laktasyon sürecinde de tedavi almayan annelerden bebeklere bulaşlar mevcuttur. Ülkemizde 1985 yılından 07 Kasım 2024 tarihine kadar bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde anneden bebeğe geçişse %1,2'dir.³⁸ ART kullanmayan HIV ile enfekte anneden bebeğe vertikal yolla HIV bulaşma riski %25-%40 civarında olup bunların %10-%25'i gebelik döneminde, %35-%40'ı doğum sırasında, %35-%40'ı emzirme döneminde gerçekleşmektedir.⁴²

Dünya çapında HIV ile yaşayan hamile kadınların %84'ü (72->%98), 2023'te HIV'nin çocuklarına bulaşmasını önlemek için antiretroviral ilaçlara erişebiliyordu.¹

2.3.Genomik Yapı ve Replikasyon

Retrovirüsler en az 7 cinste sınıflandırılır. Patojenik insan retrovirüsleri arasında lentivirüsler ve onkovirüsler bulunmaktadır. Retrovirüsler; yaklaşık 100 nm çapındadır, iki

RNA zinciri içerir. Üç ana yapısal geni mevcut olup bunlar; *gag* (gruba özgü antijen; çekirdek yapısal proteinler), *pol* (polimeraz; RT ve diğer enzimler) ve *env* (zarf proteinleri)dir.⁴³⁻⁴⁵

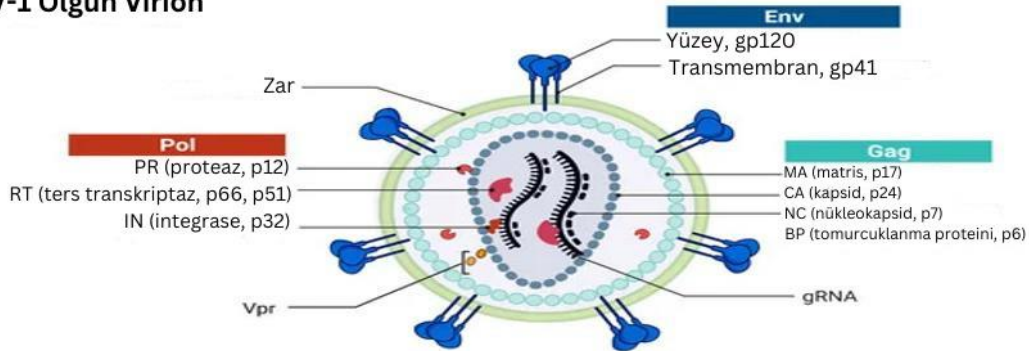
HIV partikülü de diğer retrovirüslere benzer olup ek regülatuar ve aksesuar gen içerir. *Gag* geni, kor nükleokapsid proteini 55 (p24, p7, p6, p40) ve matrisin (p17) yapısal proteinlerini kodlar. *Env* geni, viral zarf glikoproteinleri (gp) gp120 ve transmembran gp41'i kodlar. *Pol* geni ise viral replikasyon için gerekli enzim proteinleri olan p66, p51 (revers transkriptaz) p11(proteaz) ve p32(integraz) kodlanır. P24 ve gp 41 immünojeniktir ve antikor cevabı virüs yükü ve konağın immünitesine bağlı gelişir.

HIV' in aksesuar genleri *tat* (patogeneizde rol oynar.), *rev*(geni düzenleyici proteini kodlar ,RNA transkripsiyon işlemini başlatır.),*nef* (HIV virionu oluşumu için düzenleyici geni kodlar),*vif*, *vpr*,*vpu* dur.⁴⁶(Şekil 2.3.1'de gösterilmiştir.)

HIV-1 Genomu



HIV-1 Olgun Virion



Şekil 2.3.1: HIV-1'in genomik yapısı⁴⁷

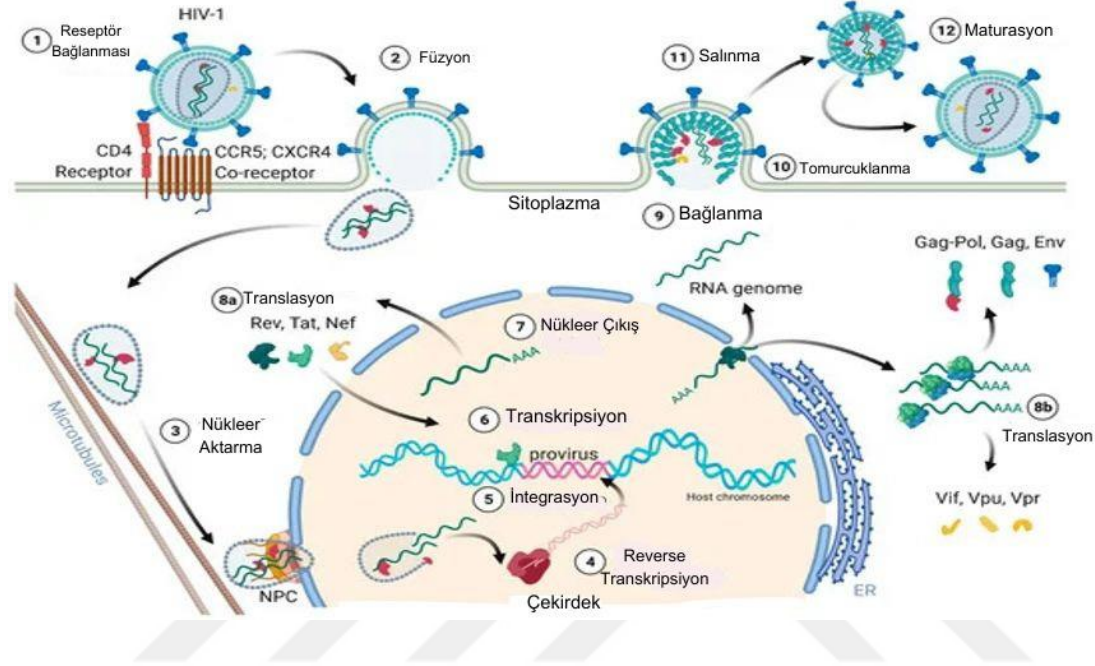
Replikasyon siklusu 6 adımda gösterilebilir;(Şekil2.3.2 de gösterilmiştir.)

- 1)Virüsün hücre reseptörüne tutunması ve adsorbsiyonu
- 2) Virüsün hücre içine girişi
- 3) Revers Transkripsiyon yoluyla viral DNA sentezi

4)Viral DNA'nın entegrasyonu

5)Viral mRNA, genomik RNA transkripsiyonu ve protein sentezi

6) Tüm virüs oluşumu, tomurcuklanma ve salınım



Şekil 2.3.2. HIV-1 replikasyon döngüsüne şematik genel bakış.⁴⁷

HIV virüsü CD4 ve kemokin reseptörlerini kullanarak hücreleri enfekte eder. Gp120'nin hüresel reseptör CD4 ve kemokin reseptörü CCR5 ile hücre içine girerek koreseptörünü bağlar. CD4 reseptörleri fagosit sistem üzerindeki özellikle dolaşımdaki T lenfositler, kemik iliği, timustaki T lenfosit öncülleri, makrofaj ve monositler, dentritik hücreler ve hematopoetik stromal hücre ve beyindeki mikroglia hücrelerinde bulunur.

Kemokin reseptörleri CXC ve CC ailesini içerir. Bunlar sayesinde gp120 ve gp 41 hücre içine girişe izin veren değişiklikler yapar.

Konak hücreye giriş gp120-CD4 bağlanması ile başlar. gp 120 CCR5 ve CXCR4 ko reseptörlerinden hangisine bağlanacağını belirler ve bağlandıktan sonra gp41 de oluşan değişiklik sonucu viral konak ve konak hücre zarı füzyonu olur. Füzyon yolu ile konak hücre içine girerek çekirdeğe ilerler.

Füzyon sonrasında virüs çekirdeği viral RNA'yı serbest bırakarak hedef hücrenin sitoplazmasına açılır. Viral RNA'nın proviral DNA'ya dönüşümü, revers transkriptaz ve integras etkisiyle gerçekleşmektedir. Provirus sentezi tamamlanır ve çembersel DNA oluşur. Oluşan proviral DNA konağın kromozomal DNA'sına entegre olarak hücre yaşadığı sürece genetik materyalin parçası olur.⁴⁶

Provirusun primer RNA transkriptleri konak hücre RNA polimeraz 2 aracılığıyla yapılarak mRNA aktivitesi görür. Bu mRNA viral proteinlere dönüşür ve yapısal proteinlerin sentezleneceği sitoplazmaya geçer. Bu süreç *Rev* geni tarafından düzenlenir.^{44,45}

İki viral RNA dizisi, replikasyon enzimleriyle birleşirken, çekirdek proteinleri ile virüs kapsidini oluşturur. Olgunlaşmamış parça hücre yüzeyine göç eder. Büyük öncül moleküller HIV-1 proteaz tarafından parçalanarak ve hücre membranından tomurcuklanarak yeni enfeksiyöz partikül oluşumu sağlar. Tomurcuklanma esnasında çeşitli protein ve kolesteroleri yapısına katar ve yeni bir zarf elde edilir.⁴⁶

2.4.HIV İnfeksiyonu Evreleri

Virüsün bulaşını takiben tedavi edilmediğinde oluşan immün yetmezlik yaşamı tehdit eden sonuçlar doğurabilir. HIV enfeksiyonu evrelendirmesinin klinik önemi ART kullanımının yaygınlaşması ile daha çok epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Evrelendirme, ilk başvuruda tespit edilen klinik bulgulara, CD4 T lenfosit sayısı ve yüzdesine dayanır.⁴⁸ Tablo 2.4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4.1: CDC tarafından önerilen evreleme;⁴⁸

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı ve oranı
0*	-	-
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	200-499/ mm^3 veya % 14-28
3 (AIDS)	Var	$< 200/\text{mm}^3$ veya $< \% 14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

**Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu ifade eder. Bu evre son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif veya belirsiz çıkması, ancak tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil eder.*

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun birbirini takip eden evreler halinde ilerleme gösterildiği gözlemlenmiştir;

• **Primer HIV Enfeksiyonu:** HIV virüsünün bulaşmasından sonra, semptomatik akut HIV enfeksiyonu ve serokonversiyonun başladığı erken dönem enfeksiyon, primer HIV dönemi olarak tanımlanır. Akut enfeksiyon evresinde, virüs hızla çoğalır ve CD4+ T lenfositlerine saldırarak bu hücrelerin sayısını azaltır. İmmün yanıt, viral replikasyonu kontrol altına almaya başladıkça, viremi hızı azalır. Virüsün enfekte ettiği hücrelerin sayısı, ulaşılan viral yük tepe noktası ve genetik faktörlerin etkisiyle, viral sabitleme seviyesi belirlenir. Enfeksiyonun ortalama altı aylık bir süreci sonunda, plazma viremi düzeyi kararlı bir seviyeye ulaşır.⁴⁹ Bu seviye, HIV enfeksiyonunun ilerleyişinin tahmin edilmesinde önemli bir gösterge olarak kabul edilir.

• **Kronik HIV enfeksiyonu:** Bu dönem, persistan, asemptomatik, latent veya inaktif dönem olarak da adlandırılmaktadır. Bu evrede virüsün çoğalma hızı ve CD4+ T lenfosit kaybı azalır. ART ile virolojik baskılama sağlanan hastalarda bulaşıcılık riski de azalır. Kronik enfeksiyon genellikle asemptomatik seyreder; ancak, Tablo 2.4.2 'de kategori B altında belirtilen klinik durumlar da bu evrede görülebilir.⁴⁸

• **İleri evre hastalık/AIDS:** Tedavi edilmediği durumda, HIV enfeksiyonunun çoğu vakasında ortalama 8-10 yıl sonra AIDS gelişir. Bu durum, CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³'e düşmesi ve viral yükün artması ile karakterizedir. Bağışıklık sisteminin zarar görmesi nedeniyle, Tablo 2.4.2 'de kategori C altında yer alan AIDS ile ilişkili hastalıklar ortaya çıkabilir. CD4+ T lenfosit sayısının 50 hücre/mm³'nin altına düştüğü, zayıflık ve kilo kaybı gibi belirtilerle HIV tükenmişlik sendromunun görüldüğü evre ise ileri düzey HIV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır.⁴⁸

Tablo 2.4.2: CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri⁴⁸

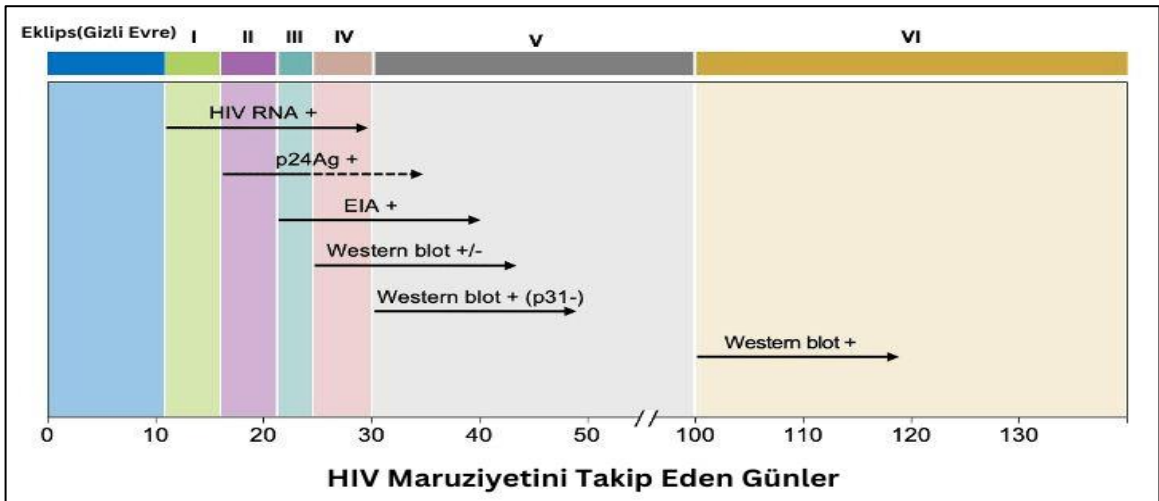
Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik enfeksiyon Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B	
Bu kategori kapsamındaki hastalık belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; Ancak kategori C kapsamında değerlendirilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomda gelişen veya aynı dermatomda tekrar eden herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süreli ateş veya ishal gibi eşlik eden semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidiazis » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidiazis » Servikal displazi veya karsinoma <i>in situ</i> » Periferik nöropati
Kategori C	
AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidiazis » Özefagal kandidiazis » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ensefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser » (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PJP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni

<ul style="list-style-type: none"> » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporidyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz 	<ul style="list-style-type: none"> » Progresif multifokal lökoensefalopati » Tekrarlayan Salmonella sepsisi » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu
---	--

2.5.HIV Enfeksiyonu Laboratuvar Tanısı

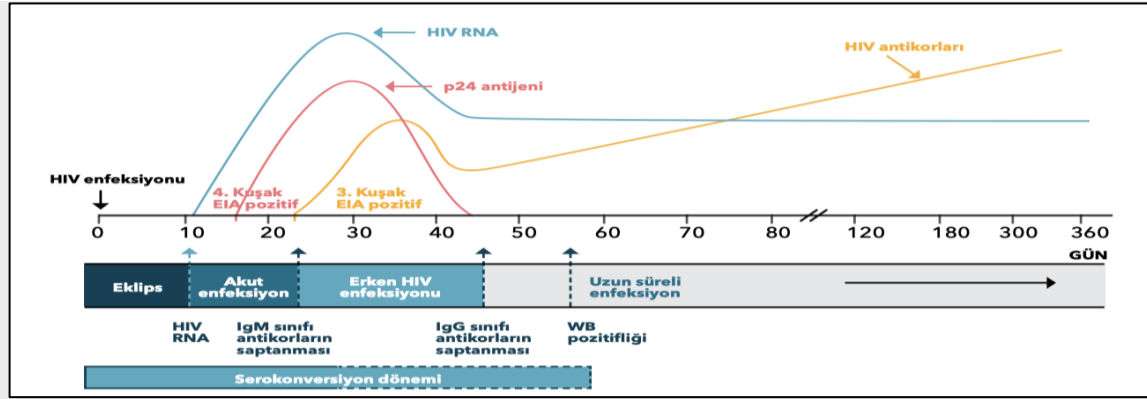
HIYB'e erken tanı konularak ART başlanması hastalığın kontrol altına alınmasında önemli rol oynamaktadır.⁵⁰ UNAIDS 'in 2025 itibariyle HIV pandemisinin sona erdirmeye amacıyla belirlediği 95-95-95 stratejisi kapsamında HIV enfeksiyonlarının %95'ine tanı konulması hedeflenmektedir.¹

Araştırmacılar HIV testlerinin zamanlama ve sonuçlarına dayanan Erken HIV enfeksiyonunun 6 aşamasını tanımlamışlardır. Bu çalışmada tanımlanan aşamalar erken HIV enfeksiyonunun Fiebig aşamaları olarak adlandırılır.⁵¹ (Şekil 2.5.1 de gösterilmiştir)



Şekil 2.5.1: Erken evre Fiebig aşamaları⁵¹

Akut HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında, HIV antijeni, HIV'e özgü antikorlar ve HIV nükleik asidi gibi çeşitli belirteçler, farklı özellikteki test yöntemleriyle kanda saptanabilir düzeye ulaşır.⁴⁸ (Şekil 2.5.2 de gösterilmiştir.)



Şekil 2.5.2: HIV Enfeksiyonunun doğal seyri sırasında tanı yöntemlerinin enfeksiyon dönemlerine göre kullanımı⁴⁸

Eklips dönemi, kişinin bağışıklık sistemi özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir ve HIV enfeksiyonunun başlangıcını takip eden ilk evre olup yaklaşık olarak 10 gün sürer. Bu dönemde, enfeksiyonun varlığına dair yapılan testlerle kesin bir sonuç elde edilemez. HIV-1 RNA, enfeksiyonun başladığı yaklaşık 10. günden itibaren nükleik asit arama testleri (NAAT) ile tespit edilebilir. Ayrıca, HIV-1 p24 antijeni, viral nükleik asidin tespitinden sonra çok kısa bir süre içinde (4-10 gün) yeni nesil testlerle saptanabilir düzeye ulaşır. Bağışıklık yanıtının gelişmesiyle birlikte, HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, HIV antijenlerini bağlamaya başlar ve bu durum kanda HIV antijeni miktarının zamanla azalmasına yol açar. HIV antijenine yönelik testler, enfeksiyonun yaklaşık 21. gününden itibaren duyarlılığını kaybeder. HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar ise enfeksiyonun yaklaşık 2-3. haftasından itibaren serolojik testlerle tespit edilebilir hale gelir.⁴⁸

2.5.1. HIV Tarama ve Tanı Algoritmaları

Yapılan testlerin sonuçlarının hatalı olacağı tolere edilemeyeceği için Dünya sağlık örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından iki aşamalı test

algoritması önerilmektedir. Önerilen bu test algoritması ile akut HIV enfeksiyonu olan kişilerin yaklaşık %80-%85'ini tespit etmektedir.^{52,53}

Günümüzde HIV testleri, tanı algoritmalarındaki rolleri ve prensipleri göz önünde bulundurularak başlıca aşağıdaki gibi gruplandırılır:

*Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri

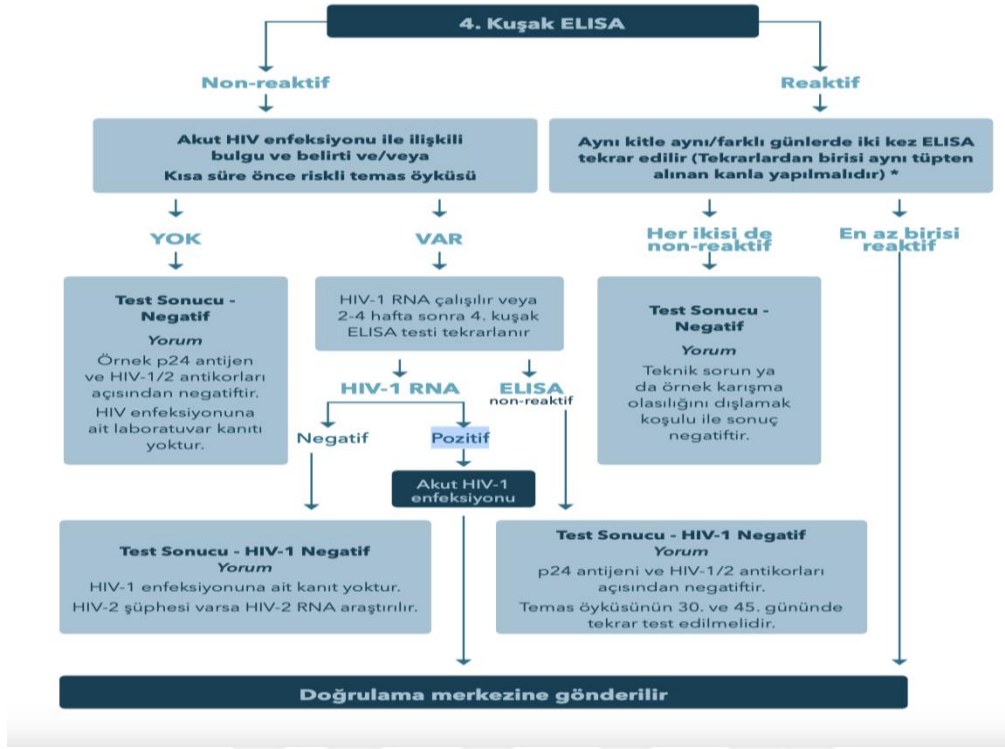
*Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri

*HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri⁴⁸

Günümüzde HIV enfeksiyonu başlangıç testi olarak Food and Drug Administration (FDA) onaylı, Yüksek duyarlılığa sahip, HIV-1 M/O grup ve HIV-2'ye özgü antikorları, aynı zamanda HIV-1 p24 antijenini eş zamanlı olarak saptayabilen 4. nesil 'Enzim İmmunoassay' (EIA) ve 'Kemilüminesans İmmunoassay' (KIA) testlerinin kullanılması önerilmektedir.⁴⁸

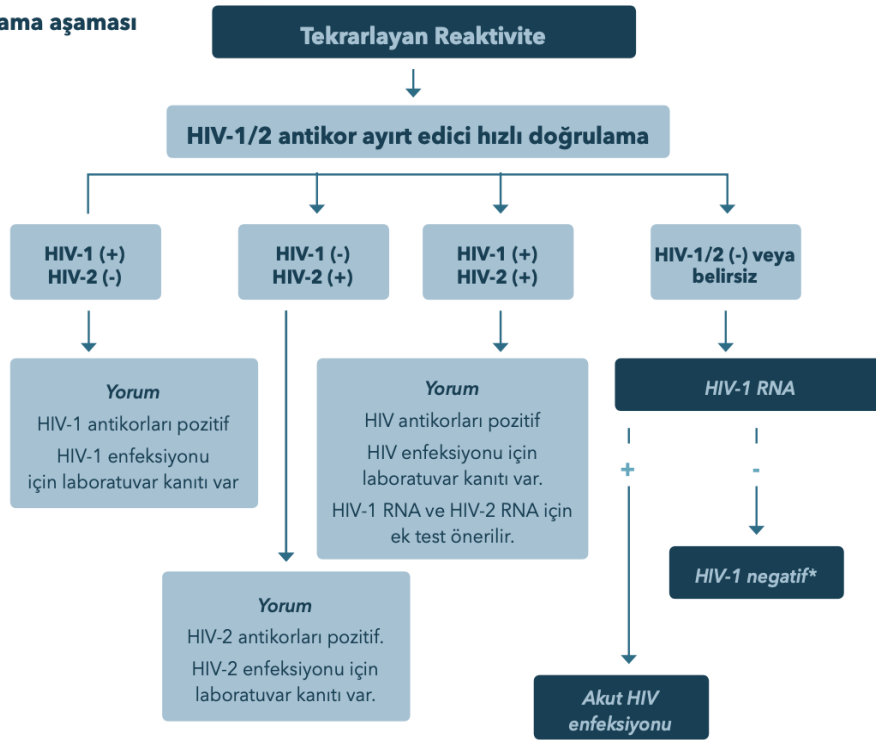
Şüpheli olgularda öncelikle tarama testi yapılır, pozitif test sonuçları reaktif olarak adlandırılır. Tarama testi reaktif olarak sonuçlanan tüm vakalarda kesin tanı için doğrulama testi yapılmalıdır. Doğrulama testi pozitif sonuçlandığında ise test sonucu pozitif olarak tanımlanmalıdır. Doğrulama amacıyla geliştirilen Geenius™ HIV 1/2 Supplemental System' de nitroselüloz şeritler, HIV-1'e özgü gp160, gp41, p31, p24, HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 peptitlerini içermektedir. Tanı algoritmasına girerek yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve CDC, daha önce uzun süre kullanılan 'Western-Blot' ve 'Line Immunoassay' testlerinin doğrulama amacıyla kullanılmasını artık önermemektedir.⁴⁸

Doğrulama testi sonucunun pozitif sonuçlanması halinde HIV enfeksiyonunun varlığı kanıtlanmış olur.⁵³



Şekil 2.5.1.1: HIV Enfeksiyonunun Taranmasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018⁴⁸

Doğrulama aşaması



Şekil 2.5.1.2: HIV Enfeksiyonu Doğrulamasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018⁴⁸

2.6.HIV Enfeksiyonu Tedavisi

HIV enfeksiyonu tanısı alan kişi doğru yaklaşım, düzenli takip ve doğru tedavi yönlendirmesi ile kaliteli bir yaşam sürdürebilir. HIV/AIDS hastalığı kronik bir hastalıktır. Hastalıkla ilgili tüm bilgiler paylaşıldıktan sonra tedaviye başlama kararı hasta ile alınmalıdır. Verilecek tedavinin ömür boyu olacağı, ilaçların doz atlatılmadan her gün düzenli kullanılması gerektiği hastaya açıkça anlatılmalıdır. Antiretroviral tedaviye (ART) başlama zamanı tıbbi endikasyonlar ve kontrendikasyonlar göz önüne alınarak kişinin hazır olduğu en kısa zamanda başlanmalıdır.⁵⁴ Yapılan çalışmalarda erken ART başlanmasının ciddi klinik durumları, AIDS gelişimini ve ölümü azalttığını göstermiştir.⁵⁵⁻⁵⁷

1987 yılında ilk ART olan zidovudin (AZT) onaylanmış olup, sonrasında yeni ART keşifleri devam etmiştir. Tedavi stratejilerinde 1996'dan beri kombine ART kullanımı vardır. Kombine kullanımlar sonrasında hastane yatışı ve ölümlerde %60-80 oranında azalma izlenmiştir.⁵⁸ Tedavi ile bulaş da önlenmektedir. Tedavi için 8 farklı grup ilaç geliştirilmiştir.

Tablo 2.6.1: Antiretroviral Tedavi Grupları⁴⁸

Nükleozid veya Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ) Tenofovir (TDF) Emtrisitabin (FTC) Abakavir (ABC) Lamivudin (3TC) Zidovudin (AZT) Zalsitabin (ddC) Didanozin (ddI) Stavudin (d4T)	Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTİ) Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Etravirin (ETV) Delavirdin (DLV)
Proteaz İnhibitörleri (PI) Tipranavir (TPV) İndinavir (IDV)	İntegraz İnhibitörleri (İNİ) Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG)

Sakinavir (SQV) Darunavir (DRV) Atazanavir (ATV) Lopinavir (LPV) Ritonavir (RTV) Amprenavir (APV) Fosamprenavir (FPV) Nelfinavir (NFV)	Elvitegravir/kobisistat (EVG/cobi) Bictegravir (BIC) Kabotegravir
Füzyon İnhibitörleri (Fİ) Enfuvirtid (T-20)	Giriş İnhibitörleri (Gİ) Maravirok (MVC)
Gp120 Bağlanma İnhibitörü Fostemsavir (FTR)	Bağlanma Sonrası CD4 İnhibitörü İbalizumab (İBA)

Tedaviye karar verilip başlanmadan önce temas öncesi veya temas sonrası profilaksi kullanımını sorgulanmalı ve birinci basamak ART rejimine karar verilirken dikkate alınmalıdır.

İlaçların mekanizması Şekil 2.6.1 'te özetlenmiştir ve kısaca şu şekildedir;

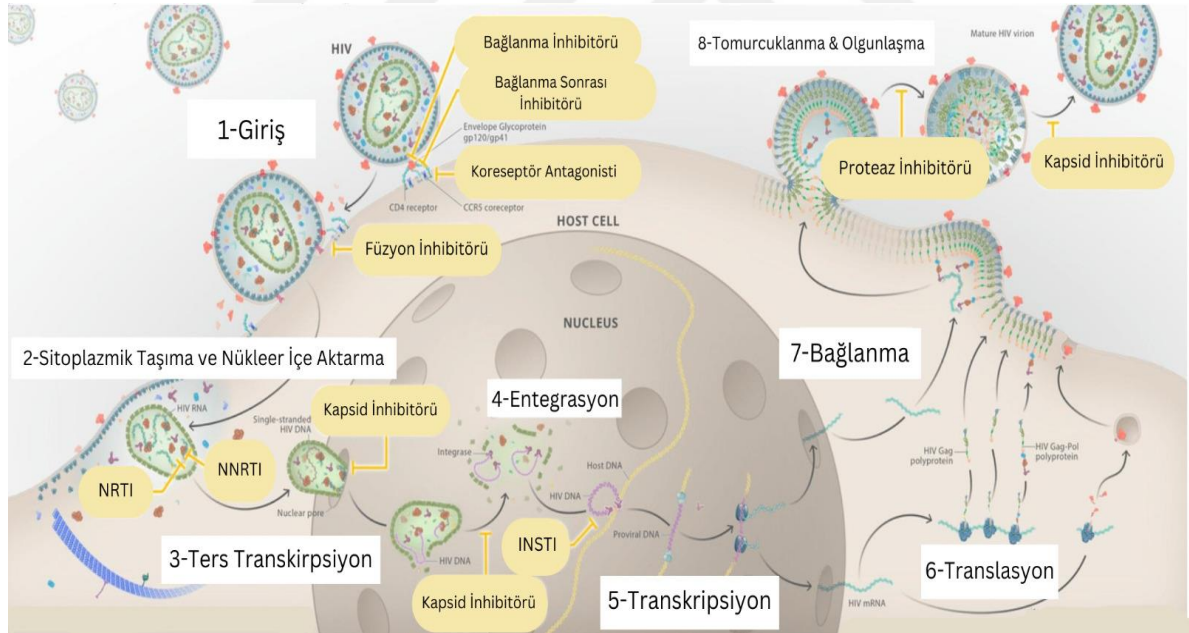
Nükleozit ve Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI): Bu ilaçlar, HIV RNA'sından cDNA sentezini engelleyerek, revers transkriptaz (RT) enziminin aktivitesini inhibe ederek HIV RNA'sından cDNA sentezini engeller. ART tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar bu gruptandır. Etkili olabilmeleri için hücre içi kinazlar tarafından aktive edilmeleri gerekmektedir. Ancak, bu ilaçlar, özellikle mitokondriyal DNA polimeraz γ üzerinde de inhibe edici etkiler gösterdiğinden, yan etkiler ortaya çıkabilir.

Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI): Bu ilaçlar, revers transkriptazın aktif bölgesinin dışında bir alanda bağlanarak enzimde yapısal değişiklikler oluşturur ve böylece inhibisyon sağlarlar. Yalnızca HIV-1 üzerinde etkilidirler.

Proteaz İnhibitörleri (PI): Proteaz enziminin aktivitesini engelleyerek HIV' in olgunlaşan virionlarını oluşturmasını durdururlar. CYP3A4 enzim tarafından karaciğerde metabolize edilirler; ritonavir gibi ilaçlar ise bu enzimi inhibe ederek, diğer proteaz inhibitörlerinin plazma düzeylerinin yüksek kalmasını sağlar. NNRTI ve INSTI' lere kıyasla genetik bariyerleri daha yüksektir.

Giriş İnhibitörleri: HIV-1'in hücreye girişi sırasında gp41 proteininde yapısal değişiklikleri engelleyerek membran füzyonunu inhibe ederler. Alternatif olarak, CCR5 yapısını değiştirerek, gp120 ile CCR5 arasındaki bağlanmayı engellerler.

İntegraz İnhibitörleri (INSTI): Bu ilaçlar, HIV' in cDNA'sının konak hücre genomuna entegrasyonunu sağlayan enzimi inhibe ederler. Hem HIV-1 hem de HIV-2'nin replikasyonunu engellerler. ⁴⁷



Şekil 2.6.1: HIV yaşam döngüsü ve viral replikasyon inhibitörlerinin yeri⁵⁹

Daha önce ART kullanımı olmayan hastalarda tedavi rejimi; bir veya iki NRTI' dan oluşan omurgaya INSTI veya iki NRTI' dan oluşan omurgaya NNRTI grubundaki ilaçlardan birinin eklenmesi ile oluşturulmaktadır. Son yıllardaki veriler doğrultusunda ilk kez

tedaviye başlanacak hastalar için DTG/3TC ikili tedavi rejimi de etkinlik ve güvenlik açısından birinci sıra tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.⁴⁸

Yeni tanı almış HIV ile yaşayan bireylerde ilaç direnci başvuru sırasında istenmelidir ancak tedavi başlanması için sonucun beklenmesine gerek yoktur. Genotipik direnç sonuçları çıkmadan tedavi başlanacak ise birinci basamak ART rejiminin direnç bariyeri yüksek bir ilaç (DTG, BIC veya PI/r, PI/c) içermesi önerilmektedir.

Tedaviye yanıtta HIV RNA düzeyi ve CD4 T lenfosit sayısı göz önüne alınarak değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

Kadın hastalarda ART rejimi öncesinde gebelik planı konuşulmalıdır.⁴⁸

2.7.HIV Enfeksiyonunda İnflamasyon

İnflamasyon, canlıyı iç ve dış tehditlerden korumak için gelişen bir süreçtir. Canlıyı bakteri, virüs gibi zarar verebilecek ajanlardan korumak ve oluşan hasarların tamirini gerçekleştirmek için programlanmış mekanizmadır.⁶⁰

İnflamasyon enerjinin immün sistem tarafından kullanılmasını sağlayan metabolik, nöroendokrin değişikliklere neden olmaktadır.^{61,62}

İnflamatuar aktiviteyi başlatan uyarı ortadan kalktığıında inflamasyon süreci kendini sonlandırır. Ancak uyarılar devam ederse, inflamasyon kendini sonlandıramaz ve devam eder.^{63,64} İnflamasyonun endojen sebepleri arasında DNA hasarı, telomer bozuklukları, epigenomik değişiklikler, mitojenik uyarılar ve oksidatif stres yer alır. Kronik enfeksiyonlar, yaşam tarzı, obezite, mikrobiyom disbiyozu, tüketilen gıdalar, sosyal yaşam ve çevresel toksinler inflamasyona neden olan eksojen faktörlerdir.⁶⁴

HIV enfeksiyonu olağan yaşlanma döngüsünü hızlandırır. HIV ile yaşayan bireylerde viral replikasyon baskılansa dahi HIV negatif kişilere kıyaslandığında bulaşıcı olmayan hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Aynı zamanda HIYB'lerde polimorbidite HIV negatif kişilere göre daha genç yaşta gelişir.⁶⁵ Ek olarak Hodgkin dışı lenfomalar, servikal kanserler, Kaposi sarkomu, osteoporoz, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar HIV ile yaşayan bireylerde daha erken

yaşlarda görülüp seyri daha hızlı olmaktadır.⁶⁶⁻⁶⁸ İnflamasyonun neden olduğu bu hızlı yaşlanmaya 'inflammaging' denilmektedir. Yaşlanmanın hem fenotipik hem de epigenetik yan etkileri mevcuttur. HIV ile enfekte kişilerin hücrelerindeki telomerler HIV negatif kişilere göre daha kısadır.⁶⁴

Tedavi edilmemiş olan HIV ile yaşayan bireylerde kanda yüksek düzeyde IL1b, IL6, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler bulunur. Tedavi sonrasında proinflamatuvar belirteçler azalma gösterse de IL6, CRP, sistatin-C ve D-dimer yüksek kalır.

Yapılan SMART çalışmasında bu inflamasyon konusu ele alınmış olup çalışmada HIV ile yaşayan kişilerde kandaki IL6, D-dimer ve CRP düzeylerinin mortaliteyi belirleyen bağımsız bir değişken olduğu gözlenmiştir.⁶⁷

HIV ile yaşayan bireylerde ek olarak immün aktivasyon, immün sistem de de erken yaşlanmaya neden olmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerin lenfositleri yaşlı enfekte olmamış kişilerininkine benzemektedir. Terminal düzeyde CD4 ve CD8 hücreleri üzerinde CD57 yaşlanma belirteci olarak ifade edilir. Başarılı ART altında CD28, CD8, CD57 varlığında mortalite ön görülebilir.⁶⁹

HIV enfeksiyonu çeşitli hücrelerde latent rezervuarlar oluşturur ve etkin ART 'ye rağmen düşük düzeyde replikasyona devam eder. Barsak mukozası, genital organlar, lenf nodları ve santral sinir sistemi gibi dokular düşük düzeyde replikasyonun devam ettiği bölgelerdir. HIV' in ayrıca replikasyona izin vermeyecek, aktif çoğalmayan hücreleri de enfekte edebilme yeteneği mevcuttur. Bu hücrelerin HIV ile enfekte olması sonucu 'pyroptosis' denilen, immün yanıtı tetikleyen bir hücre ölümü olmaktadır.⁷⁰ Gelişen inflamasyon HIV rezervuarının çoğalmasına ve kendini yenilemesine neden olur.⁷¹

Tedavi alan HIV ile yaşayan bireylerde tedavi almayanlara kıyasla inflamasyonun farklı klinik özellikleri ve sonuçları vardır. Tedavi başarılı ise viral replikasyonun baskılandığı kişilerde doğal bağışıklık belirteçleri ve inflamasyon belirteçleri klinik sonlanımı öngörmede edinsel bağışıklık belirteçlerinden daha başarılıdır.⁷² Bu gözlem sonucu ART altında tedavisi başarılı olan kişilerin ölüm sebeplerinin aslında enfeksiyon dışı nedenlerden olduğu bilgisi ile paralellik göstermektedir.⁴⁴

Özet olarak HIV enfeksiyonu birçok yoldan konakta kronik inflamasyona neden olmaktadır. AIDS dışı komplikasyonların en önemli sebebi olarak görülmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde, bu sonuçlar ışığında takibinde sadece ART ile viral replikasyonu baskılamak yeterli değildir, bu hasta grubunda inflamasyonu da hedef alacak önlemler alınmalıdır.⁶⁷

2.8 ART ve Metabolik Komplikasyon İlişkisi

Etkin ART tedavisi başlandıktan beri HIV ile yaşayan bireylerin beklenen yaşam süresinde ve kalitesinde iyileşme devam etmektedir.⁷¹ Yaşam beklentisi neredeyse genel toplum popülasyonu ile benzerdir. Bu nedenle risk altındaki kişilere tanı koyup en kısa sürede tedavi başlamak önemlidir.⁷²

Etkin tedavideki başarı sonucu HIV ile yaşayan bireylerin (HIYB) yaşam süresi uzamakta ve yaşlı HIYB oranı artmaktadır. Yapılan bir modellemede 2030 HIYB'lerin %70'nin 50 yaş üzeri olacağı öngörülmektedir.⁶⁷ Bu nedenle hasta takibinde komorbiditelerin tanınmasının ve takibinin önemi artmıştır. HIV hastasına yaşlanmasına ek olarak uzun süre ART kullanımının da metabolik komplikasyonlara zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.⁶⁷ HIYB'lerde artan sağkalım, glukoz intoleransı ve diyabetis mellitus (DM), lipodistrofi ve dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlarının prevalansının artmasına sebep olmuştur.⁷³

Eski ART rejimleri mitokondriyal disfonksiyon yolu ile adipositlerde sitokin üretimine neden olurlar; lipoliz artar, serbest yağ asidi birleşimi azalır, GLUT-4 aktivitesi azalarak insülin duyarlılığı azalır.⁶⁷ Özellikle periferik lipoatrofi, santral lipohipertrofi, hiperlipidemi gibi komplikasyonlara yol açar bunlar HIV'ye bağlı lipodistrofi olarak tanımlanabilir.^{74,75}

Artan lipodistrofide Antiretroviral tedavilerden spesifik olarak eski NRTI'lar (zidovudin, stavudin, didanozin) ve eski nesil proteaz inhibitörleri sorumlu bulunmuştur ve uzun süreli kullanımda mortalite artışına sebep olarak gösterilmiştir.⁷⁶ Bu rejimleri kullanan hastalarda lipodistrofi %80'e kadar görülebilmekte olup tedavi kesilse dahi devam etmektedir.⁷⁷ Eski NNRTI'lar (efavirenz) da dislipidemi ile ilişki bulunmuştur ancak yeni nesil NNRTI'larda bu saptanmamıştır.^{74,78}

Yeni ART' ler ile hastalar üzerinde birçok fayda gözlenmiş ancak uzun süreli kullanımlar sonucu kilo alma ve buna bağlı metabolik komplikasyon gelişme riskleri ortaya çıkmıştır.⁷⁹

Yapılan birçok çalışmada ART sonrası kilo alımı saptanmıştır hem yağlı hem yağsız kütle artabilmektedir.^{80,81} Bu durum immün sistemin toparlanması sonucu beklenen bir durum olmakla beraber bazı ART rejimleri ile metabolik sendrom daha çok ilişkilendirilmiştir.

Grant. Ve ark.⁸¹ Yaptığı bir çalışmada tedavi alan HIYB' lerde 96 haftalık ART kullanımından sonra yapılan *Dual-Energy-X-Ray* ile ölçülen gövde yağ artışının daha yavaş bir oranda artmaya devam ettiği ancak HIV ile enfekte olmayan kontrol grubuna göre yine de hızlı olduğu saptanmıştır.

INSTI' ler (RAL, EVG), DTG ve BIC)) yeni kullanıma giren ART gruplarıdır. Tolere edilebilirliği daha iyi olup DTG ve BIC yüksek genetik direnç bariyerine sahiptir.⁸² İlk seçenek tedaviler arasında yer almaktadırlar.⁸³ Ancak yapılan çalışmalarda NNRTI ve PI bazlı tedavilere göre INSTI bazlı tedavilerde daha çok kilo alımı izlenmiştir.⁸⁴

Çok merkezli gözlemsel ve bir kohort çalışmasında (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design); başlangıç tedavi grubu INSTI olan grupta tahmini 5 yıllık ortalama 5,9 kg alımı, NNRTI grubunda 3,7 kg ve PI grubunda 5,5 kg olduğu saptanmıştır. Ayrıca INSTI kullananlar arasında 2 yıllık kilo alımına bakıldığında DTG kolunda kilo alımı 7,2, EVG kolunda 4,1, RAL kolunda 5,8 kg olduğu gösterilmiştir.⁸⁵

Genel popülasyonda da kilo alımı ve Tip 2 DM ilişkili olduğu gibi ART kullanımı sonrası kilo alımında da Tip 2 DM gelişme riskinde artış olmuştur.⁶⁷

Yapılan başka bir çalışmada da ART başlanmayan ve ART alan hastalar kıyaslanmış olup ART altında olan hastalarda metabolik sendrom ve DM gelişme riskinde artış saptanmıştır. Tedaviden ortalama 18 ay sonrasında açlık kan şekeri düzeyinde anlamlı artış gözlenmiştir.⁸⁶

2.9. Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

2.9.1. MASLD Tanımı ve Epidemiyolojisi

Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD) daha önce alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak adlandırılırdı. Ancak NAFLD tanımı altında oluşturulan kanıtların MASLD' lı bireyler için geçerli olup olmayacağı konusunda endişeler mevcuttur. Ancak yapılan kohort çalışmalarında elde edilen verilerle NAFLD ile ilgili bulguların MASLD için tam olarak genelleştirilebileceğini desteklemektedir. Veriler, NAFLD tanısı almış bireylerin %99'undan fazlasının MASLD kriterlerini karşıladığını göstermiştir.^{20,87} Brezilya'da yapılan bir çalışmada NAFLD %34,7 saptanırken aynı hasta grubunda MASLD %33,4 olarak saptanmış.⁸⁸

MASLD terimi; izole karaciğer steatozu (metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatotik karaciğer) (MASL), metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit (MASH), fibroz ve siroz gibi farklı durumları içeren bir tanımlamadır. Bir veya birden fazla kardiyometabolik risk faktörü varlığında ve ciddi alkol alımının yokluğunda steatotik karaciğer hastalığı (SLD) olarak tanımlanır. Orta düzey-artmış alkol alımı olan MASLD; MetALD (metabolik alkol ilişkili karaciğer hastalığı) olarak tanımlamaktadır. MASLD en az bir kardiyometabolik bozukluğun varlığında karaciğerde fazla trigliserit depolanması olarak tanımlanır.²⁰

MASLD genel nüfusta şu anda tahmini %30'luk prevalansa sahiptir. Dünya çapında erkeklerde kadınlara kıyasla daha çok görülmektedir. (%26-%40)⁸⁹⁻⁹²

MASLD insidansında zamanla artış izlenmekte yapılan bir meta analizde insidansın 2000 yılında 1000 kişi-yıl başına yaklaşık 20 vaka iken 2015 yılında 1000 kişi-yıl başına 70 vakaya yükseldiği görülmüştür.⁹¹

2.9.2 MASLD Patogenezi

MASLD patogenezi henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte çalışmalar ve bazı teoriler mevcuttur. En çok üzerinde durulan teori hepatik steatoza ve belki de steatohepatite yol açan temel mekanizma olarak insülin direnci olduğu düşünülmektedir. (İlk darbe) Buna ek olarak düşünülen mekanizmalar arasında steatohepatitin nekroinflamatuvar bileşenini ortaya

çıkarmak için inflamatuvar sitokinler, adipokinler, oksidatif stres) veya ek oksidatif yaralanmanın gerekli olduğunu öne sürer. (İkinci darbe) Karaciğer demiri, bağırsak hormonları, antioksidan eksiklikleri ve bağırsak mikrobiyotası tümü MASLD' ın patogenezinde yer almıştır.⁹³

Patogenezde rol oynayan faktörler;

Lipid Birikimi: Hepatik steatoz, karaciğerde trigliseritler, serbest yağ asitleri (FFA), seramidler ve serbest kolesterolün aşırı birikiminin sonucudur.⁹⁴Bu birikim ya serbest yağ asitleri, trigliseritlerin karaciğere verilmesinin artmasından (obezite ve hızlı kilo kaybında görüldüğü gibi) ya da karbonhidratların ve proteinlerin trigliseritlere aşırı dönüşümünden (örneğin, aşırı beslenmeye veya parantral beslenmeye sekonder) kaynaklanabilir.

- Bozulmuş VLDL sentezi ve sekresyonu abetalipoproteinemi, protein yetersiz beslenmesi veya kolin eksikliğinden kaynaklanabilir.⁹⁵
- Serbest yağ asitlerinin adenosin trifosfata (ATP) bozulmuş beta-oksidasyonuna bağlı birikim görülebilir.
- Mikro-RNA (MiRNA) ayrıca hepatoselüler lipit metabolizması ve bağışıklıkta da bir role sahiptir. Spesifik MiRNA, yağ asidi biyosentezinde yer alan genleri düzenlemekte olup; antagonizması, yağ asidi sentezinin azalmasına ve hepatik yağ asidi oksidasyonunun artmasına yol açar.⁹⁶⁻⁹⁸
- Bir lipit molekül ailesi olan seramid sentezinin inhibisyonunun steatoz, hücre hasarı ve insülin duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir.⁹⁹

İnsülin Direnci: Hepatik steatoz ve steatohepatit üzerinde önemli rolü olan periferik insülin direnci ile ilişkili durumlar olan Tip 2 DM ve obezite MASLD' lı olan hastalarda daha sık görülmektedir. Normal glukoz toleransı olan ve obezitesi olmayan MASH hastalarında da insülin direnci gözlenmiştir.^{100,101}

Visseral yağ dokudaki ve intrahepatik yapıdaki artışlar artmış glukoneogenez ve serbest yağ asidi seviyeleri (FFA) ve insülin direnci ile bağlantılıdır.¹⁰²

Visseral yağ buna ek olarak IL-6 aracılığıyla etki ederek insülin direncinden bağımsız olarak da MASH' li hastalarda karaciğer iltihabı ve fibroz ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰³

İnsülin direnci yağ metabolizmasında birçok etkiye sebep olur. Periferik lipoliz, artan trigliserit sentezi ve yağ asitlerinin hepatik alımının artması bunlar arasında bulunur.

Hepatoselüler Yaralanma: Serbest yağ asitleri (FFA), hepatotoksik serbest oksijen radikali türleri üretebilen sitokrom p-450 mikrozomal lipoksijenazın indükleyicileridir.¹⁰⁴ Ayrıca, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda var olan kusurlar serbest yağ asitlerinin beta-oksidasyonuna geçişine, serbest radikal oluşumunun artmasına, hepatoselüler hasara ve fibroza neden olabilir.¹⁰¹

Antioksidanlar: Lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikalleri, glutatyon, E vitamini, beta-karoten ve C vitamini gibi antioksidan enzimlerin tükenmesine neden olarak karaciğeri oksidatif hasara duyarlı hale getirebilir.^{105,106}

Demir: Hepatik demirde artış insülin direncinde artış ve MASH' in gelişiminde önemli role sahiptir.¹⁰⁷ MASH' da artan parankimal hepatik demir düzeyi, fibrozun şiddeti ile ilişkili görünmektedir.¹⁰⁸ Parankimal hepatik demirin nekroinflamasyona katkıda bulunabileceği spesifik bir mekanizma henüz bilinmemektedir ancak demirin indirgenme sürecinde meydana gelen serbest oksijen radikalleri ile alakalı olabileceği düşünülmektedir.¹⁰⁹ MASH' te aşırı demir yükü klinik olarak hala belirsizliğini korumaktadır.¹¹⁰

Leptin: Yağ dokusunda üretilen bir peptittir. Eksikliği insanlarda obezite ile ilişkilidir. Leptin, MASH' te fibroz gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca insülin-reseptör substrat 1'in defosforilasyonunu indükleyerek hepatositlerin insüline karşı direnç geliştirmesine neden olur.¹¹¹

Yapılan bir çalışmada yağlı karaciğerli farelerin santral sinir sistemine leptin uygulanması insülin direncini ve karaciğer yağlanmasını düzeltirken, periferik uygulama sonucunda bu etki gözlenmemiştir. Bundan yola çıkarak, karaciğerden ziyade merkezi sinir sisteminde leptine karşı direncin MASH' in patogeneğinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.¹¹² Öte yandan, MASLD' lı 88 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada leptin seviyeleri ile fibroz evresi (potansiyel karıştırıcılar ayrıldıktan sonra) arasında bir ilişki bulunmamıştır.¹⁰⁴

Adiponektin: Sadece yağ dokusundan salgılanan, lipit metabolizması üzerinde olumlu etkileri olan bu hormon hem plazmadan lipit klirensini hem de kastaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırır. Karaciğerde tümör nekroz faktör-alfa üretimini baskılayarak

antiinflamatuar etki gösterir.¹¹³ Bir çalışmada, düşük serum adiponektin seviyesinin MASLD varlığı, hepatik fibroz ve metabolik sendromun şiddeti ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁴

Resistin ve İncretinler: Resistin insülin direncinin gelişiminde önemli bir role sahip adipozdan elde edilen bir proteindir. Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretinler, insülin salgısını güçlendiren ve glukoz homeostazında önemli bir rol oynayan bağırsaktan elde edilen hormonlardır.¹¹⁵ GLP-1 reseptör agonistlerinin glukoz ve lipit metabolizmasını iyileştirdiği, karaciğerdeki yağ birikimini azalttığı ve karaciğer enzimlerini iyileştirdiği gösterilmiştir.^{116,117}

Bağırsak Mikropoları: Barsak mikrobiyomundaki değişiklikler hepatotoksik oksidatif hasarın kaynağı olarak suçlanmış ve MASLD' ın lipotoksisitesinde ve patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Araştırmalar MASLD' lı hastaların hem fibroz hem de enflamatuar yanıtlarında rol oynayabileceğini göstermiştir.¹¹⁸

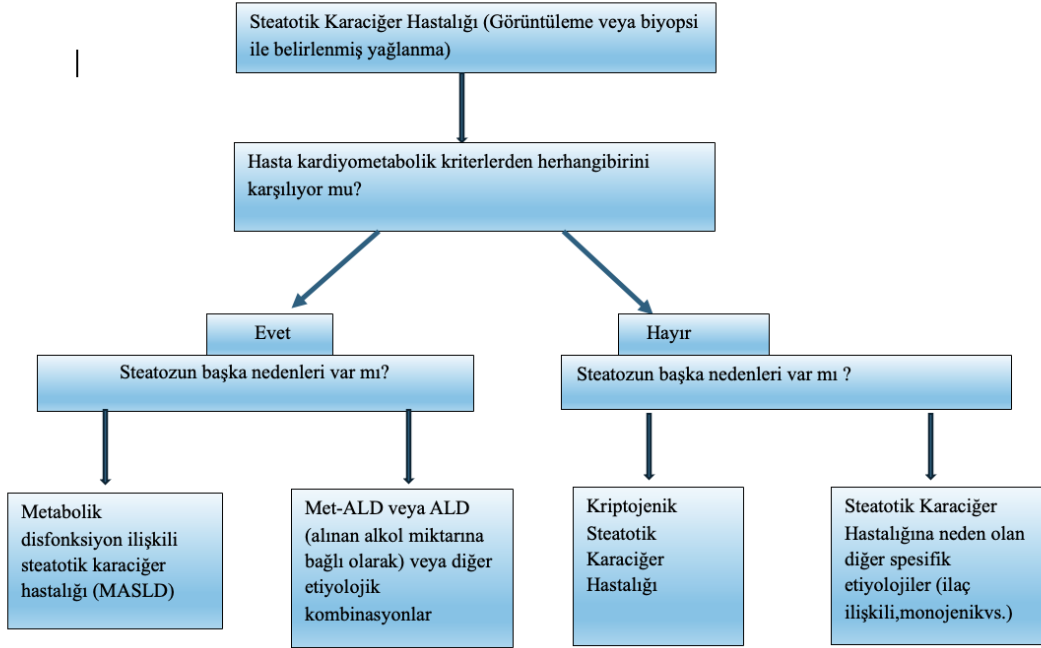
Bir mikrobiyal metabolit olan 3-(4-hidroksifenil) laktat, hepatik fibroz ve spesifik bakteri türleri (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*) ile önemli ölçüde ilişkili saptanmıştır.¹¹⁹ Doymuş yağ ve fruktoz bakımından yüksek diyetlerde gösterildiği gibi, makro besin bileşimindeki değişikliklerin bağırsak florası bileşimini etkilediği görülmektedir.¹²⁰

Sonuç olarak ortaya çıkan disbiyoz barsak geçirgenliğinin artışı, bakteriyel translokasyon, hepatik reseptör kaynaklı inflamasyon aktivasyonuna yol açabilir.

Diğer Faktörler:

- Obstrüktif uyku apnesinin MASLD' de inflamasyonu indüklemeye bir rolü olduğu gösterilmiştir.¹²¹
- Fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF21) metabolizmanın modülatörü olduğu gösterilmiş; yağ asitlerinin oksidasyonunu ve keton cisimlerinin üretimini uyardığı ve lipogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir.¹²²
- Referans aralığında dahi daha yüksek tiroit uyarıcı hormon (TSH) seviyelerinin, diğer metabolik faktörlerden bağımsız olarak MASLD gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{123,124}
- Cinsiyet hormonuyla ilgili faktörlerin MASLD riskini etkilediği düşünülmektedir.¹²⁵

2.9.3.MASLD Risk Faktörleri ve Kliniği



Kardiyometabolik Kriterler

Yetişkin kriterleri (5 kriterden en az 1'i)

* **Vücut kitle indeksi** ≥ 25 kg/m² ≥ 23 kg/m² (Asya etnik kökenli insanlarda)

Bel çevresi: \geq Erkeklerde 94 cm ve \geq Kadınlarda 80 cm (Avrupalılar)

\geq Erkeklerde 90 cm ve \geq Kadınlarda 80 cm (Güney Asyalılar ve Çinliler)

* **Prediyalet:** HbA1c 39-47 mmol/mol (%5,7-6,4) veya açlık plazma glikozu 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) veya OGTT sırasında 2 saatlik plazma glikozu 7,8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) veya Tip 2 diyabet: HbA1c ≥ 48 mmol/mol $\geq 6,5$ veya açlık plazma

glikozu $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dl) veya 2 saatlik plazma glikozu

OGTT sırasında $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl) veya Tip 2 diyabet tedavisi

* **Trigliserid** $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dl) veya lipid düşürücü tedavi

* **HDL** $\leq 1,0$ mmol/L (≤ 39 mg/dl) erkeklerde ve $\leq 1,3$ mmol/L (≤ 50 mg/dl) kadınlarda veya lipid düşürücü tedavi

* $> 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi

Şekil 2.9.3.1: Steatotik Karaciğer Hastalarında Tanısal Yaklaşım ve Kardiyometabolik Kriterler²⁰

MASLD' li hastalar en az bir metabolik risk faktörüne sahiptir.

Obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon ve dislipidemi, çoklu kardiyometabolik risk faktörlerinin etkisi obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve polikistik over sendromu (PKOS), menopoz durumu, etnik köken ve sigara içmek sayılabilecek risk faktörleri arasında yer almaktadır.²⁰

MASLD' li hastaların kliniğinde çoğu asemptomatiktir, bazı MASH' li hastalar yorgunluk, halsizlik ve belirsiz sağ üst karın rahatsızlığı ile gelebilir. Asemptomatik hastalarda genelde laboratuvar testleri ile veya abdominal görüntüleme tesadüfi bir bulgu olarak karaciğer steatozu tanımlanır. Hastalığın bir başka ucunda ise dekompanse siroz ile ortaya çıkan hastalar vardır, ancak böyle bir durum genelde nadirdir.¹²⁶

MASLD' li hastaların çoğunda fizik muayenede karaciğerle ilgili anormallik yoktur. Bazen karaciğerin yağlı infiltrasyonu nedeniyle hepatomegali ile ortaya çıkabilir. Hepatomegali prevalansı yüzde 5 ila 18 arasında değişmektedir.^{127,128}

MASLD' li hastalarda laboratuvar bulguları şunları içerir:

Karaciğer enzimleri- Hastalar hafif veya orta düzeyde yüksek karaciğer enzimleri (aspartat aminotransferaz [AST] ve alanin aminotransferaz [ALT]) görülebilir, ancak bazı hastalar normal aminotransferaz seviyelerine sahiptir.¹²⁹⁻¹³² Yükselme derecesi fibroz derecesini tahmin edemez, normal seviyede olması histolojik yaralanmayı dışlayamaz.^{133,134}

Alkalen fosfataz ve diğer karaciğer testleri- Alkalen fosfataz, normalin üst sınırının iki ila üç katı kadar yükseltilebilir. Serum albümin ve bilirubin seviyeleri genelde normal aralıkta seyrederek ancak siroz hastalarında anormallikler gözlenebilir.

Diğer laboratuvar bulguları- Siroz gelişen hastalarda trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik anormallikler olabilir.

Ek olarak, MASLD' li hastalarda normalin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek serum ferritin seviyeleri, steatohepatit ve ileri fibroz riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.¹²⁶

2.9.4.MASLD Tanı Yöntemleri

2.9.4.1.Non-İnvaziv Yöntemler

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında risk altındaki bireylerde vakayı saptayabilmek ve ikincil komplikasyonları azaltmak için non invaziv yöntemler bize fayda sağlar.

Ayrıca ikinci ve üçüncü basamaklar da tanı, takip ve tedavide aktif rol oynamaktadır. Yapılan tüm bu işlemler invaziv olan karaciğer biyopsi oranının azaltabilir.¹³⁴ Ancak hala tanıda altın standart histopatolojik tanıdır.^{135,136}

Ultrasonografi MASLD' in görüntülemesi için tercih edilen birinci yöntemdir. Bunun sebebi ise düşük maliyetli, ulaşılabilir olması, kontrast madde içermemesi ve yeterli duyarlılığa sahip olmasıdır.¹³⁷ Dezavantajı ise yapan kişiye bağlı olması, obez hastalarda ve histolojik yağlanmanın %30'n altında olan hastalarda duyarlılığın azalmasıdır.

Görüntüleme yöntemleri kullanılabilir olmadığında serum belirteçleri ve skorları alternatif olabilir. (FİB-4, FAST skoru, APRI, NFS).²⁰ Kan testlerinin ve antropometrik ölçümlerden elde edilen değerlerin kombinasyonlarının tek karaciğer enzim değerlerinden daha iyi tahmin sağladığı gösterilmiştir.

FIB-4 (Fibrozis-4 indeksi) = yaş x AST/ (trombosit sayısı x(ALT)) (yaş yıl cinsinden, ALT ve AST U/L cinsinden ve trombosit sayısı 109/L).¹³⁸

Fibroscan-AST Skoru (FAST Skoru) = -1.65+1.07xIn (LSM)+ 2.66*10⁻⁸ x CAP³- 63.3xAST⁻¹¹³⁹

NFS (NAFLD fibrozis skoru) = -1,675 + 0,037 × yaş + 0,094 × BKİ + 1,13 × bozulmuş açlık glikozu (evet = 1, hayır = 0) + 0,99 × AST/ALT- 0,013 × trombosit sayısı- 0,66 × albümin (yaş yıl cinsinden; BKİ kg/m²); AST ve ALT (U/L cinsinden); trombosit sayısı 10⁹/L ve albümin (g/dl cinsinden)¹⁴⁰

Hepatik steatoz ve fibroz ölçümü karaciğerin mekanik özelliklerinde değişikliklere yol açar bu durum da ultrason ve MR tabanlı elastografiler ile değerlendirilebilir.¹⁴¹

Karaciğer sertliği değerlendirilmesinde kullanılan MR elastografi (MRE) mekanik dalgalar üreten özel donanımlar ve teknikler gerektirir. Yapılan birçok çalışma MRE' nin fibrozis evrelemesinde ultrason tabanlı elastografi ile en azından eşit kalitede olduğunu göstermiştir.^{142,143}

Hepatik steatoz değerlendirmede ise MR spektroskopisi ve Dixon bazlı yöntemlerden MR-PDF (proton density fat fraction) tekniği yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.¹⁴⁴

2.9.4.2 Transient Elastografi (TE)

Son yıllarda titreşim kontrollü transient elastografi kullanımı gittikçe artmaktadır. İnvaziv bir teknik olmayan transient elastografi karaciğer sertlik ölçümü (LSM) ve kontrollü zayıflama parametresi (CAP) değerleri belirlenir ve fibrozis ve steatoz derecesinde güvenilir bir tahmine olanak tanır.¹⁴⁵

Karaciğer sertlik durumu kilo paskal (kPa) olarak ifade edilir. Hepatik steatoz için kantitatif veri vererek; hafif, orta ve şiddetli steatoz şeklinde metredeki desibel (dB/m) cinsinden CAP değeri olarak ifade etme imkânı sunar.³⁴

Bu yöntemle 3 cm³ karaciğer hacmi ölçülür ve bu biyopsi ile alınan karaciğer hacminin 100 katı büyüklüğünde olmasından dolayı karaciğer parankimini daha iyi yansıtmaktadır.

Karaciğer sertlik (LSM) ölçümleri 2,5 ile 75 kilo paskal (kPa) aralığında; kontrollü atenuasyon parametresi (CAP) değerini 100-400 desibel/metre (dB/m) olarak vermektedir.^{146,147}

Yapılan ölçümler karaciğerin sağ lobundan 9.,10. Veya 11. İnterkostal boşluk yoluyla yapılır.¹⁴⁸ Ölçümler yaklaşık 10 mm genişliğinde ve 40 mm uzunluğunda silindirik alanlardan alınır.

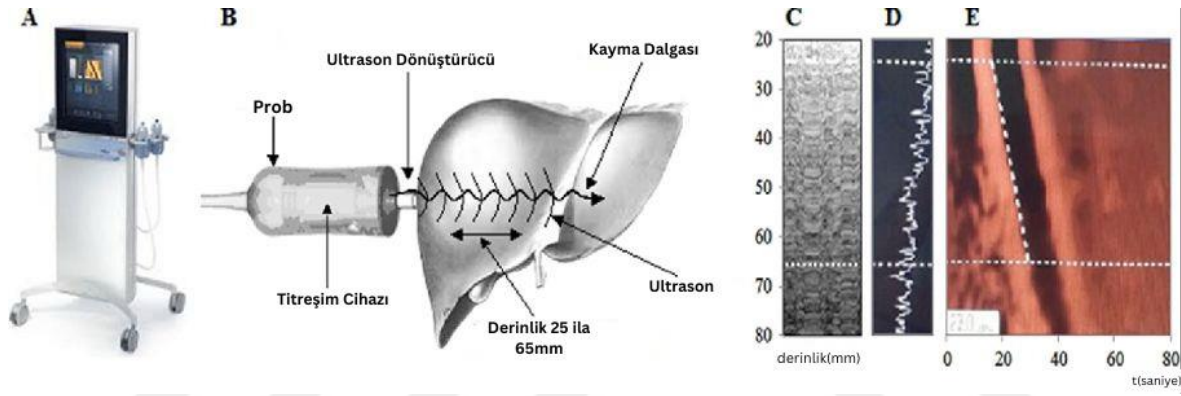
Standart M probu, obez hastalar için XL probu ve çocuk hastalar için S probu mevcuttur.^{149,150}

TE ile karaciğer sertlik ölçümü (LSM) için 10 geçerli ölçüm yapılması gerekir. M probu deriden karaciğer kapsülüne mesafesi <25 mm olanlar için kullanılır. Ölçüm derinliği

proba göre değişmek ile sertlik ciltten 25 ila 65 mm mesafede ölçülür.¹⁵¹ XL prob ise 35-75 mm derinlikte ölçüm yapmaktadır.¹⁴⁷ Şekil 2.9.4.2.1 de gösterilmiştir.

TE ile 3.5 MH frekansında ölçüm yapılır. Karaciğerdeki yağ dokusu ultrason dalgalarını absorbe eder ve yağ miktarı artıkça dalgalar sönümlenir. Bu ölçümle sönümlenme miktarı dB /m cinsinden verilir ve bize yağlanma derecesi hakkında veri verir.¹⁵² Ultrasondan daha hassas olup hafif düzey yağlanmayı bile saptayabilir.

Yapılan bir çalışmada $\geq S1$ steatozu (hepatositlerin $\geq 5\%$ 'inde lipid birikimi) saptamadaki duyarlılığı %78 (%95 GA 0.71 – 0.84), olarak saptanmıştır.¹⁵³



Şekil 2.9.4.2.1: Transient Elastografi¹⁵⁴

2.10.HIV Enfeksiyonu ve Antiretroviral Tedaviye Bağlı; Hepatik Fibroz ve MASLD Risk Faktörleri

HIV ile yaşayan bireylerde artan metabolik komorbiditedeler, uzun süreli antiretroviral tedaviler ve uzun yaşam nedeni ile karaciğer toksisitesi etkileri ve kronik HIV enfeksiyonunun kendisinin de dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla MASLD ve karaciğer fibrozu için daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Ancak kesin risk faktörleri içinde HIV 'in rolü henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak farklı ülkelerde (Avrupa, Kuzey Amerika, Asya, Güney Amerika) yapılan çalışmalar ve veriler HIV ile yaşayan bireylerde MASLD şiddetinin artan kanıtlarını göstermektedir.¹⁵⁸⁻
162

Buna klasik MASLD risk faktörlerinin yanında HIV ve ART ile ilişkili faktörler de katkı sağlamaktadır.

Yapılan bir meta analizde ise HIV mono-enfeksiyonu olan kişilerde anlamlı karaciğer fibrozunun prevalansının %12 olduğunu göstermiştir.¹⁵⁶

MASLD ve karaciğer fibrozu ileri aşamalara sessizce ilerleyebilir. Geri dönüşümü olmayan karaciğer hasarına ve kardiyovasküler olaylara yol açabilir. Bu yüzden erken tanıma ve teşhis önemlidir. Hâlâ karaciğer biyopsisi altın standart tanı yöntemi olarak devam etse de invaziv olması nedeni ile rutin tarama için kullanılabilir değildir.¹⁶³

Serum biyobelirteçleri ve elastografi gibi alternatif yöntemler HIYB'ler de dahil olmak üzere taramada non-invaziv hepatosteatoz ve karaciğer fibrozunun taranmasında yararlı olduğu gösterilmiştir.^{164,165}

ART sayesinde HIV ile yaşayan bireylerin yaşam beklentisi HIV ile enfekte olmayan bireylere yaklaşıyor olup bu da HIV ile yaşayan bireylerin daha yaşlı olmasına DM, hipertansiyon, dislipidemi gibi komorbiditelerin eşlik etmesine sebep olmaktadır.^{166,167}

HIV ile yaşayan bireylerde HIV kaynaklı karaciğer steatozunun mekanizmaları arasında HIV ile ilişkili lipodistrofi, ART yan etkileri, HIV hastalarının mikrobiyotası, HIV kronik inflamasyonu, kronik immün aktivasyonu ve doğrudan HIV kaynaklı karaciğer hasarı risk faktörleri arasında bulunmaktadır.^{168,169}

Antiretroviral tedaviler steatoz ve karaciğer hasarı üzerinde 2 farklı mekanizma ile yer aldığı düşünülmektedir Birincisi insülin direnci ve hiperlipidemiye yol açarak ikincisi ise mitokondrial disfonksiyon nedeni ile yetersiz yağ asidi oksidasyonuna neden olarak karaciğer hasarı meydana getirir.^{170,171}

Birinci nesil antiretroviral tedaviler ve PI' lerinin lipodistrofi ve mitokondrial hasar yoluyla hasar yarattığı gösterilirken yeni nesil ART' lerin ise daha çok kilo alımı ve insülin direnci yolu ile karaciğer hasarı yaptığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ART süresinin, virolojik tam baskılanmaya ulaşmanın bedeli olarak hepatik steatoz ve ileri karaciğer fibrozuna sebep olduğu gösterilmiştir.^{156,172-174}

HIV ile yaşayan bireylerde bağırsak mikrobiyatasının önemli ölçüde değişim yaşaması bağırsak mukozası bütünlüğünü etkileyerek bakteriyel translokasyona ve konakçının bağışıklık sisteminin sürekli antijenik uyarılar ile uyarılmasına neden olur. Disbiyotik mikrobiyata tarafından indüklenen düşük düzeyde sabit karaciğer inflamasyonu steatoz gibi karaciğere zarar veren faktörler ile birleştiğinde karaciğer hasarının hızlanmasına ve karaciğer fibrozunun ilerlemesine yol açar.¹⁷⁵

Ek olarak genetik faktörlerin de HIV enfeksiyonunda hepatik steatozda rol oynayabileceği düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda PNPLA3 polimorfizminin etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁶

Bu risk faktörleri göz önüne alındığından Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS) kılavuzu metabolik risk faktörüne sahip olanlar ve yüksek transaminaza sahip olan HIV ile yaşayan bireylerde karaciğer fibrozu ve steatozunun taranmasını önermektedir.¹⁷⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli gözlemsel ve kesitsel bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Haziran 2024 ve Mart 2025 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine kontrole gelen HIV ile enfekte bireyler ve eş zamanlı HIV ile enfekte olmayan bireyler yazılı onam alınarak çalışmamıza dahil edildi.

3.1.a. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

-HIV ile yaşayan en az 6 aydır tedavi altında olan bireyler

-≥18 yaş

3.1.b. Dışlama Kriterleri

-Primer karaciğer malignitesi

-Karaciğer metastazı

-Hepatit B koenfekte hastalar

-Hepatit C koenfekte hastalar

-Alkol kullanımını kadında >20gr, erkek >30gr fazla kullanım¹³⁴

-Verilere ulaşılamayan hastalar

-Gebeler

-Tedavi naif HIV ile yaşayan bireyler

3.2. Verilerin Toplanması

3.2.1. Çalışmada Kullanılan Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri

HIV ile yaşayan bireylerin ve HIV ile enfekte olmayan bireylerin demografik, klinik, virolojik ve antropometrik verileri kaydedildi

Hastalara en az 3 saatlik açlık sonrasında *Transient Elastografi* (TE) ölçümü FibroScan[®] (Echosens, Paris, France) cihazı ile yapıldı. Hastaların TE ölçümü yapıldığı gün kilo, bel çevresi, kan basıncı ölçümü yapılarak veri toplama formuna kaydedildi.

Ölçümler her hastada aynı hekim tarafından yapıldı. Bel çevresi ölçümü; superior iliak krest ile 12. kostanın alt kenarı arasındaki mesafenin horizontal düzlemdeki orta

noktasından yapıldı.¹⁷⁸ Hastaların TE ölçümü yapıldığı gün veya en fazla 2 gün içinde en az 8 saatlik açlıkla biyokimyasal tetkikleri yapılarak kaydedildi.

Yazılı onam alınan hastalardan; cinsiyet, yaş, boy, kilo, bel çevresi, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar (statin, antihipertansif), kullandığı ART, ART kullanım süresi, alkol kullanımı, sigara, iv drug kullanımı, egzersiz alışkanlığı, tansiyon yüksekliği, laboratuvar parametreleri (AST, ALT, kreatinin, albümin, açlık kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR, lipid profili, platelet, ürik asit) alındı.

Ayrıca HIYB'lerden CD4, CD4/CD8 oranı, CD4 yüzdesi, HIV RNA bakıldı.

TE cihazıyla yapılan ölçümlerdeki LSM (kPa), CAP (dB/ml) değerleri kaydedildi. Yapılan tetkikler ve TE ölçüm sonuçları kullanılarak beden kitle indeksi (BKİ), FİB-4, FAST skoru, NFS hesaplandı.

3.3.Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

Tip 2 DM ve insülin direncinin değerlendirilmesi amacıyla açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, HbA1c (%) tetkik edildi. İlaç kullanımı sorgulandı. Antidiyabetik ilaç kullanımı olan hastalar Tip 2 DM olarak değerlendirildi.

Metabolik sendrom tanı kriterleri olarak uluslararası Diyabet Federasyonu tanı kriterleri kullanıldı.¹⁷⁸

Prediyabet ve DM tanısı için Amerikan Diyabet Derneğinin belirlemiş olduğu kriterler kullanıldı.¹⁷⁹

Dislipidemi değerlendirilmesinde lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar dislipidemik kabul edildi. Yapılan tetkiklerde TG' nin ≥ 150 mg/dl, HDL' nin erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dL veya LDL' nin ≥ 130 mg/dL olması dislipidemi olarak tanımlandı.¹⁸⁰⁻¹⁸²

Antihipertansif kullanan hastalar hipertansiyon hastası kabul edildi. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneğinin belirlemiş olduğu sistolik basınç ≥ 140 mmHg veya diyastolik basınç ≥ 90 mmHg hipertansif olarak kabul edildi.¹⁸³

MASLD tanı kriteri olarak 2024 Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)'ndeki kardiyometabolik risk faktörleri kriterleri kullanıldı.²⁰ Bunlardan en az biri ile TE ölçümü ile yapılan ≥ 248 CAP değeri olması halinde MASLD kabul edildi.^{20,184}

Tablo 3.3.1: MASLD Kardiyometabolik Risk Faktörleri²¹

Metabolik risk faktörü	Yetişkin kriterleri
Aşırı kilo veya obezite	<u>Vücut kitle indeksi</u> ≥ 25 kg/m ² ≥ 23 kg/m ² (Asya etnik kökenli insanlarda) <u>Bel çevresi</u> - \geq Erkeklerde 94 cm ve \geq Kadınlarda 80 cm (Avrupalılar) - \geq Erkeklerde 90 cm ve \geq Kadınlarda 80 cm (Güney Asyalılar ve Çinliler)
Disglisemi veya tip 2 diyabet	Prediyabet: HbA1c 39-47 mmol/mol (%5,7-6,4) veya açlık plazma glikozu 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) veya OGTT sırasında 2 saatlik plazma glikozu 7,8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) veya Tip 2 diyabet: HbA1c ≥ 48 mmol/mol $\geq 6,5$ veya açlık plazma glikozu $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dl) veya 2 saatlik plazma glikozu OGTT sırasında $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl) veya Tip 2 diyabet tedavisi
Plazma trigliseritleri	$\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dl) veya lipid düşürücü tedavi
HDL-kolesterol	$\leq 1,0$ mmol/L (≤ 39 mg/dl) erkeklerde ve $\leq 1,3$ mmol/L (≤ 50 mg/dl) kadınlarda veya lipid düşürücü tedavi
Tansiyon	$> 130/85$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi

3.4. İnvaziv Olmayan Kan Bazlı Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda alınan ölçüm ve kan değerleri sonucu ile hesaplanarak elde edilen FAST skoru, NAFLD Fibrozis skoru ve FİB-4 kullanıldı. Eşik değerlerine göre sınıflama yapıldı. (Tablo 3.4.1’de gösterilmiştir.)

Tablo 3.4.1: Hepatik Fibroz Değerlendirilmesinde Kullanılan Non-İnvaziv Belirteçler^{20,140,185}

FAST SKORU	$< 0,35$: ileri fibrozu dışlar $> 0,67$: fibroz riski
NAFLD FİBROZİS SKORU	-1,455: F0-F2 düşük risk. -1,455- 0,675: orta risk. $> 0,675$: F3-F4 yüksek risk
FİB-4	$\leq 1,3$: Düşük risk 1,3 ile 2,67 arasında: Orta risk. $> 2,67$: Yüksek risk

3.5. Transient Elastografi (TE) Ölçümleri ve Değerlendirilmesi

TE ölçümü tüm hastalara eğitim almış aynı hekim tarafından yapıldı. Transient Elastografi ölçümü için FibroScan® (Echosens, Paris, France) kullanıldı.

Hastalara ölçümler en az 3 saatlik açlık sonrası yapıldı. Hastaların sağ kolu başının altına koyularak, kot aralığının daha fazla açılması sağlanarak sırt üstü pozisyonda gerçekleştirildi. Ölçümler sağ orta aksiller çizginin kesiştiği 9-11. interkostal boşluktan ksifoid düzeyinden alındı. Cilt üzerine koyularak karaciğer sağ lobu incelendi.¹⁴⁸ Yanlış prob kullanımı veya yanlış ölçüm var ise geçeriz ölçüm olarak tanımlandı.

Fibroscan® için güvenilir ölçüm kriterleri olarak geçerli ölçüm sayısının en az 10 olması, ölçümler arasındaki değişkenlik çeyrekler arası aralık 'interquartile range /Median' (IQR/M) oranının %30'un altında olması olarak kabul edildi ve tüm ölçümler buna uygun şekilde yapıldı. Cihazın otomatik önerisine göre M prob veya XL prob kullanıldı. Ölçümlere M probu ile başlandı ve cihaz önerisi dikkate alınarak XL prob gerektiğinde kullanıldı.

Her ölçümde 10 geçerli ölçüm sayısına ulaşıldığında CAP ve karaciğer sertlik değerlerinin [*Liver stiffness measurement (LSM)*] medyanı sonuç değer olarak kabul edildi.¹⁸⁶

TE sonucunda CAP değeri ≥ 248 saptanan hastalar S1, ≥ 268 Saptanan hastalar S2, ≥ 280 saptanan hastalar S3 olarak kabul edildi. (S1: hafif ($< 10\%$ hepatosit), S2: orta ($10\% - 30\%$ hepatosit), S3: şiddetli ($> 30\%$ hepatosit) steatoz)²⁰

LSM değeri < 8 kPa hastalar F0-F1, ≥ 8 kPa F2 (anlamlı karaciğer fibrozu), ≥ 13 kPa hastalar F3 olarak kabul edildi.^{20,187}

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Karar No: KÜ GOKAEK-2024/09.06 Proje No: 2024/223 ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur.

3.7.İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapılacaktır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilecektir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verilecektir. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verilecektir. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlenecektir. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ya da Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilecektir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlenecektir. Değişkenler arasındaki bağıntı yapısını belirlemek için regresyon modeli kullanılacaktır. Cut-off, AUC, sensitivity ve specificity değerlerinin hesaplanması için ROC analizi kullanılacaktır. Hipotez testlerinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilecektir.

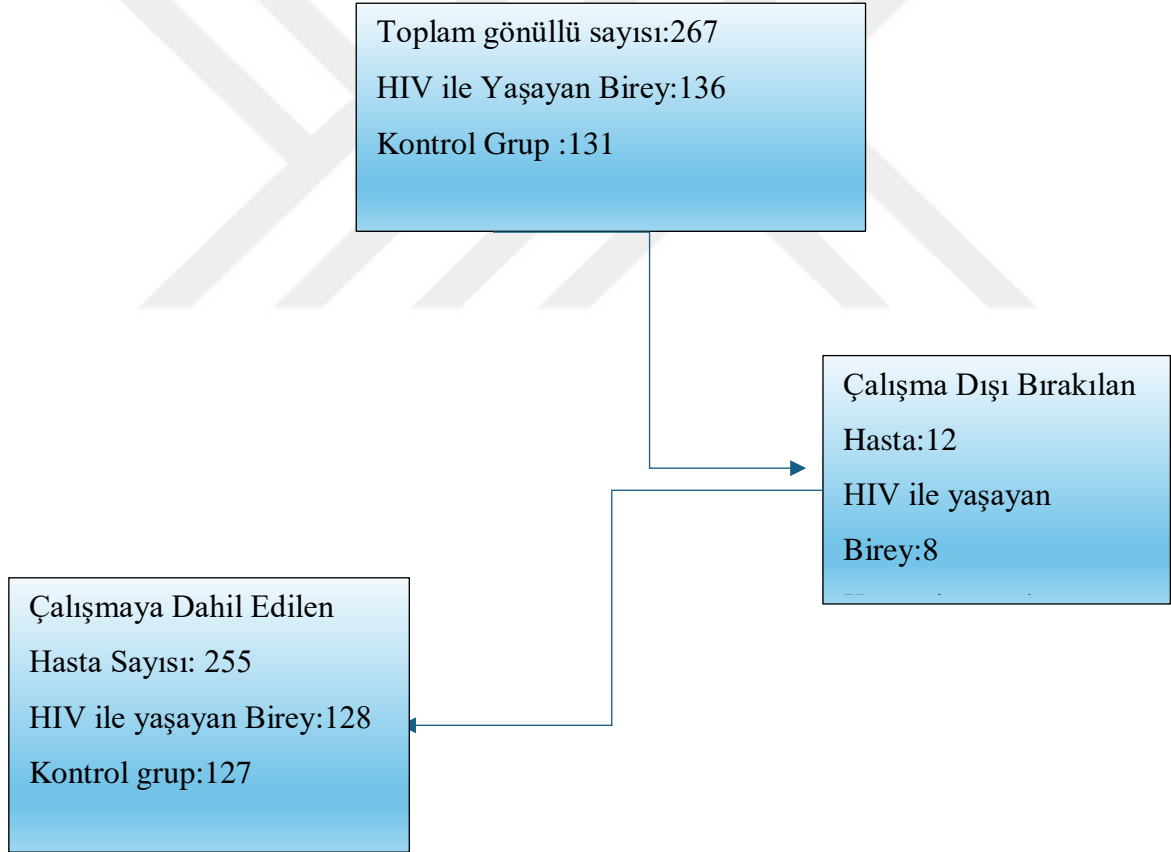
4.BULGULAR

Haziran 2024 ve Mart 2025 tarihleri arasında polikliniğimizde rutin kontrollerine gelen HIV ile yaşayan bireyler ve rutin poliklinik kontrolüne gelen kontrol grubu (HIV negatif bireyler) çalışmaya dahil edilme kriterleri kapsamaları üzerine çalışmaya alındı.

HIYB'lerde 2 hasta Hepatit B ile koenfekte olması, 4 hasta fazla alkol kullanımı tanımına uyması, 2 hastanın tedavisini 6 aydan daha az süredir kullanıyor olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

HIV negatif grupta ise 1 kişi Anti-HIV pozitif gelmesi, 2 hasta fazla alkol kullanımı olması, 1 hasta kan tetkiklerine ulaşılamaması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Toplamda 255 gönüllü çalışmaya dahil edildi.



Şekil 4.1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

4.1. Demografik ve Karakteristik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen toplam 255 kişinin %27,8'i kadın, %72,8'i erkekti. HIYB' lerde ise %89,8 i erkek, %10,2'si kadındı. Kontrol grubun %45,7 si kadın, %54,3'ü erkekti.

Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (P<0.001) Hastaların demografik bilgileri ve TE ölçümleri Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve TE ölçümü verileri

N (%)	TÜM (255)	HIV +(n:128, %50,2)	HIV- (n:127, %49,8)	P
Cinsiyet K/E	71/184(27,8/72,8)	13/115(10.2/89.8)	58/69 (45,7/54,3)	<0,001
BKİ \geq 25	156 (61,2)	80(62,5)	76 (59,8)	0.701
Alkol Kullanımı	88 (34,5)	42 (32.8)	46 (36.2)	0.600
Sigara	123(48.2)	80(62.5)	43(33)	<0,001
Egzersiz	59(23.1)	21(16.4)	38(29.9)	0,012
DM	19(7,5)	9(7)	10(7.9)	0.986
HT	26(10,2)	13(10.2)	13(10.2)	1,000
KAH	11(4.3)	7(5.5)	4(3.1)	0.546
Hiperlipidemi	11(4.3)	5(3.9)	6(4.7)	0,989
Statin Kullanımı	9(3.5)	4(3.1)	5(3.9)	0.749
Antihipertansif Kullanımı	28(11)	14 (10.9)	14 (11)	1,000
LSM (kPa)				
F0-F1<8	244(95,7)	120(93.8)	124(97,6)	
F2: 8-13	10(3.9)	8(6.3)	2(1,6)	0,097
F3: \geq 13	1(0.4)	0	1(0.8)	
CAP				
S0<248	147(57.6)	68(53.1)	79(62.2)	
S1:248-268	36(14.1)	21(16.4)	15(11.8)	0,509
S2:268-280	15(5.9)	8(6.3)	7(5.5)	
S3 \geq 280	57(22.4)	31(24.2)	26(20.5)	

HOMA-IR				
<2.5	151(59.2)	70(54.7)	81(63.8)	0,161
≥2.5	104(40.8)	58(45.3)	46(36.2)	
Fib-4				
Düşük	243(95)	117 (91.4)	126 (99.2)	0,008
Yüksek	12(4.7)	11 (8.6)	1 (0.8)	
Fast Skoru				
Düşük	249(97.6)	125(97.7)	124(97.6)	0,992
Orta	6(2.4)	3(2.3)	3(2.4)	
NFS				
Düşük	221(86.7)	101(78.9)	120 (94.5)	
Orta	32(12.5)	26(20.3)	6 (4.7)	0,001
Yüksek	2(0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	
MASLD	102(40)	59(46.1)	43(33.9)	0,046

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diyabetis Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, CAP: Kontrollü Atenuasyon Parametresi, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi FAST Skoru: Fibroscan-AST Skoru, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, MASLD: Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

Toplamda 156 kişinin (%61,2) BKİ değeri 25'in üzerinde bulunurken, HIV pozitif bireylerde bu oran %62,5, kontrol grubunda ise %59,8'dir. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (P=0.663)

Sosyal içici kapsamında değerlendirilen ciddi alkol kullanımı olmayan grup toplamda 88 (%34,5) kişidir. HIV pozitif bireylerde alkol kullanma oranı %32,8, kontrol grubunda ise %36,2'dir. İki grup arasındaki fark anlamlı değildir (p=0.567).

Grupların bilinen komorbiditeleri değerlendirildiğinde; diyabet (p=0.798), hipertansiyon(p=0.983), koroner arter hastalığı(p=1,000), hiperlipidemide (p=0.748) gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Düzenli ilaç kullanımı değerlendirildiğinde; statin kullanımı (p=0.725) ve antihipertansif kullanımında (p=0.982) gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sigara içme oranı toplamda %48,2 olup, HIV pozitif bireylerde %62,5, kontrol grubunda ise %33 olarak belirlenmiştir. Bu fark oldukça anlamlıdır ($p<0.001$)

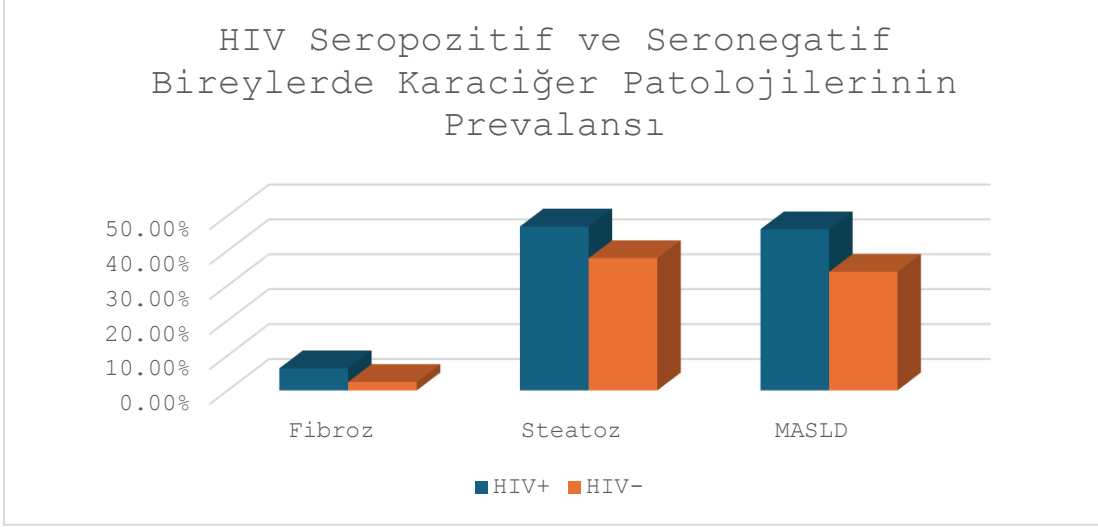
Totalde 59 birey (%23,1) düzenli egzersiz yapmakta, HIV pozitif bireylerde bu oran %16,4, kontrol grubunda %29,9'dur. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.011$) İki grup arasında TE ile ölçülen LSM ($p=0.097$) ve CAP ($p=0.509$) değerleri kategorik olarak sınıflandırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

MASLD prevalansı toplamda %40, HIV pozitif bireylerde %46,1 ve kontrol grubunda %33,9 olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.046$)

HOMA-IR değerleri açısından HIV pozitif bireylerde <2.5 (54.7%) ve ≥ 2.5 (45.3%) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise benzer şekilde %63,8 ve %36,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.140$).

Skorlar iki grup arasında kategorik olarak değerlendirildiğinde; FAST skoru açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.992$), her iki grup da benzer oranlarda düşük veya orta risk göstermektedir. NFS skoru değerlendirmelerine göre, HIV pozitif bireylerin %78,9'u düşük risk, %20,3'ü orta risk, %0,8'i yüksek risk gösterirken; kontrol grubunda bu oranlar %94,5, %4,7 ve %0,8'dir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$) Fib-4 skoru da HIYB'lerde %8,6 iken HIV negatif bireylerde %0,8'nde yüksek risk saptanmıştır, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0.008$)

Çalışmamızda dahil edilen 255 hastanın %4,3'te elastografik önemli fibroz (≥ 8 kPA) saptandı. HIV ile yaşayan bireylerin %6,3'nde saptanırken kontrol grubun %2,4'te önemli fibroz saptandı. HIYB' de yapılan TE sonucunda 21(%16,4) hastada S1,8 hastada S2(%6,3),31 hastada S3(%24,2) saptandı. Kontrol grupta 15 (%11,8) hastada S1,7(%5,5) S2, 26(%20,5) S3 saptandı. HIYB'lerde 59 kişi (%46,1)'nde, kontrol grubundan 43 kişi (%33,9)'da MASLD varlığı saptandı. Hasta gruplarının karaciğer patolojilerinin dağılımı Şekil 4.1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1.1: HIV Seropozitif ve Seronegatif Bireylerde Karaciğer Patolojilerinin Prevalansı

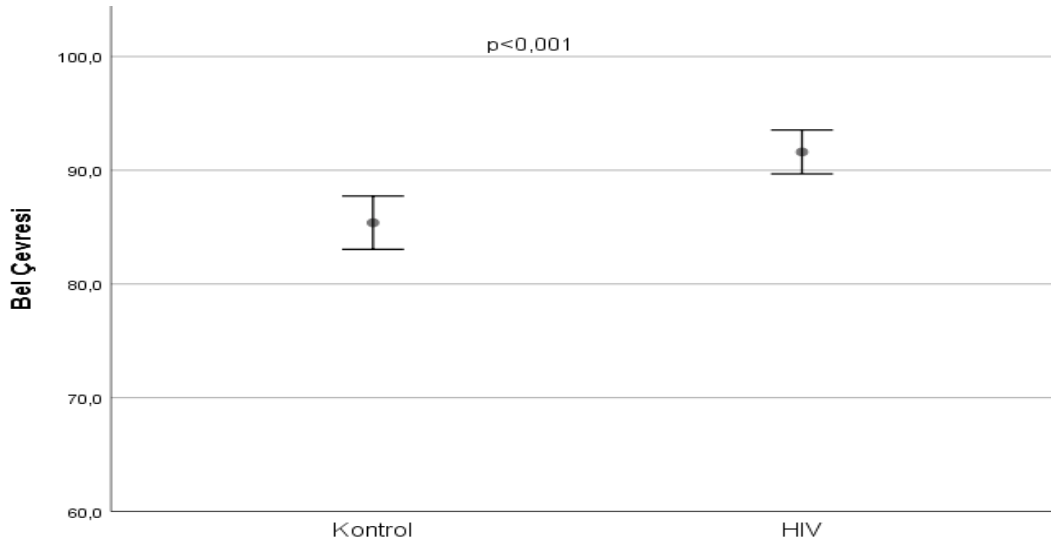
Tablo 4.1.2: Normal Dağılıma Uyan Demografik Veriler

	HIV+	HIV-	P
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Kilo	81.05±14.2	76.4±15.7	0.016
Boy	175±8.3	171±10	0.001
Bel Çevresi	91.6±11.03	85.3±13.3	<0.001
Albümin	44.7±2.8	45.1±3.09	0.295

HIV pozitif grubun ortalama kilo değeri 81,05 kg iken, kontrol grubun ortalaması 76,4 kg'dır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.016$).

HIV pozitif bireylerin ortalama boyu 175 cm, kontrol grubun ortalama boyu ise 171 cm olarak belirlenmiştir. Bu iki grup arasındaki boy ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$).

HIV pozitiflerin ortalama bel çevresi, 91,6 cm iken, kontrol grubun ortalaması 85,3 cm'dir. Bu fark, oldukça anlamlıdır ($p<0.001$). Hasta gruplarının bel çevresi grafiği şekilde gösterilmiştir.



Şekil 4.1.2: HIV Seropozitif ve Seronegatif Bireylerde Bel Çevresi Ortalaması

Tablo 4.1.3: Normal Dağılım Göstermeyen Sürekli Değişkenler

	HIV+	HIV-	P
	Ortanca (25-75 percentil)	Ortanca (25-75 percentil)	
Yaş	39(32-52)	27(24-39)	<0.001
LSM (KPa)	5.2(4.1-6)	4.8(3.9-5.3)	0.002
CAP	246(212.2-277.7)	236(211-271)	0.340
AST	17.4(15.3-21.8)	16.1(13-21)	0.025
ALT	18.6(14.6-25.3)	17.3(12.2-23.4)	0.055
PLT	245500(205500- 280000)	279000(238000- 317000)	<0.001
Kreatinin	0.94(0.84-1.07)	0.81(0.68-0.94)	<0.001
AKŞ	89.3(82.8-95.9)	88.7(82.8-94)	0.555
HgA1c	5(4.8-5.3)	5.2(4.9-5.5)	0.023
HDL	39.8(33.7-47)	47.9(40-56.9)	<0.001

LDL	105.2(87.3-127.6)	103.7(84.5-123.8)	0.595
Total Kolesterol	175.3(154.4-199)	176.3(154.6-203.6)	0.588
Trigliserit	123.5(89.1-176)	92.78(62.9-136.4)	<0.001
Ürik Asit	5.3(4.6-6.1)	5.2(4.2-6.1)	0.152

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, PLT: Platelet, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HDL: Yüksek Dansiteli Protein, LDL: Düşük Dansiteli Protein HgA1c: Hemoglobin A1c

HIYB' lerin yaş ortancası 39 (32-52) iken, kontrol grupta 27 (24-39) olarak bulunmuştur.

Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$)

HIYB' lerin TE ile ölçülen LSM değeri 5.2 (4.1-6) iken, kontrol grupta 4.8 (3.9-5.3) olarak saptanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.002$).

CAP değeri HIV pozitif bireylerde 246 (212.2-277.7) ve kontrol grupta 236 (211-271) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.340$).

HIYB' lerin ortanca AST seviyesi 17.4 (15.3-21.8) iken, kontrol grupta 16.1 (13-21) olarak belirlenmiştir. Bu fark anlamlıdır ($p=0.025$).

HIYB' lerin ortanca ALT 18.6 (14.6-25.3) ve kontrol grupta 17.3 (12.2-23.4) olarak saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.055$).

HIV pozitif bireylerin ortanca platelet sayısı 245,500 (205,500-280,000), kontrol grupta ise 279 (238-317) olarak bulunmuştur. Bu fark son derece anlamlıdır ($p<0.001$)

HIYB' lerin ortanca kreatinin düzeyi 0.94 (0.84-1.07), kontrol grupta ise 0.81 (0.68-0.94) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$)

HIYB' lerin ortanca açlık kan şekeri düzeyi 89.3 (82.8-95.9), kontrol grupta ise 88.7 (82.8-94) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.555$).

HIYB' lerin ortanca HbA1c değeri 5 (4.8-5.3), kontrol grupta 5.2 (4.9-5.5) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.023$).

HIYB' lerin HDL düzeyi 39.8 (33.7-47), kontrol grupta 47.9 (40-56.9) olarak tespit edilmiştir. Bu fark oldukça anlamlıdır ($p<0.001$).

HIYB' lerin LDL düzeyi 105.2 (87.3-127.6), kontrol grupta 103.7 (84.5-123.8) olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.595$) Bu değişken değerlendirilirken 4 kişi trigliserit düzeyi >400 üstü olması nedeni ile dahil edilmemiştir.

HIYB' lerde total kolesterol düzeyi 175.3 (154.4-199) ve kontrol grupta 176.3 (154.6-203.6) olarak belirlenmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.588) HIYB' lerin trigliserit düzeyi 123.5 (89.1-176), kontrol grupta 92.78 (62.9-136.4) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). HIYB' lerin ortanca ürik asit düzeyi 5.3 (4.6-6.1) iken, kontrol grupta 5.2 (4.2-6.1) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.152).

Tablo 4.1.4: Skorlar

Skorlar	HIV +	HIV-	P
	Ortanca (25-75 percentil)	Ortanca (25-75 percentil)	
Fib-4	0.7(0.5-1)	0.4(0.32-0.60)	<0.001
FAST Skoru	0.05(0.02-0.08)	0.03(0.01-0.07)	0.005
NFS	-2.5(-3.5- -1.6)	-3.6(-4.1- -2.9)	<0.001

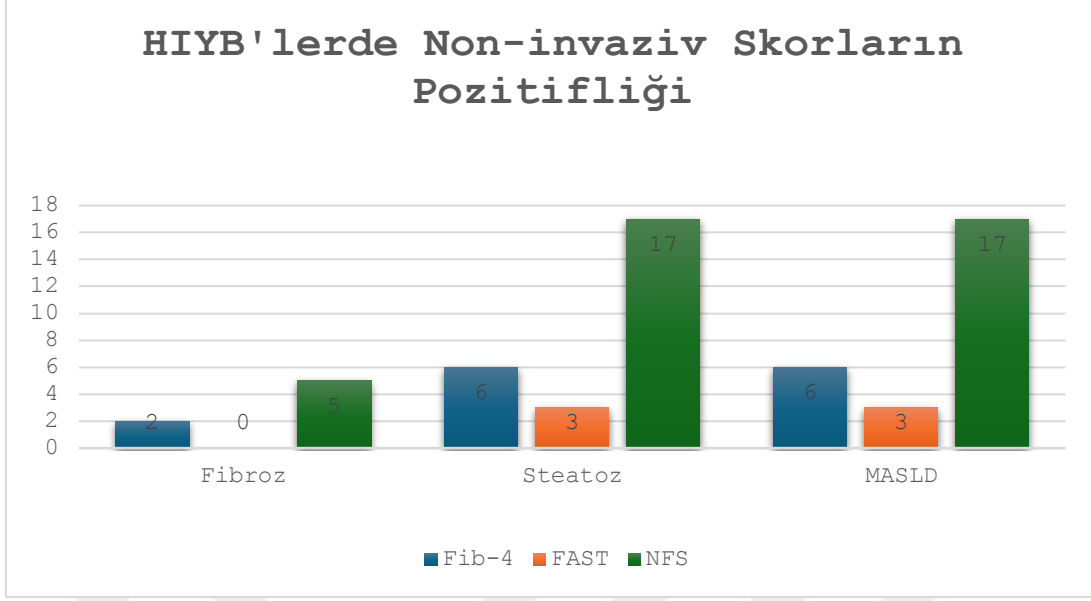
FAST Skoru: Fibroscan-AST Skoru, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru

HIYB' lerde FİB-4 skoru ortancası 0.7 (0.5-1) olarak saptanırken, kontrol grupta bu skor 0.4 (0.32-0.60) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). HIYB' lerde FAST skoru 0.05 (0.02-0.08) iken, kontrol grupta 0.03 (0.01-0.07) olarak belirlenmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.005). HIYB' lerde NFS ortancası-2.5 (-3.5- -1.6), kontrol grupta ise-3.6 (-4.1- -2.9) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Çalışmamızda HIYB' lerde TE ile 8 hastada önemli fibroz saptanmış olup bu hastaların 2'sinde FİB-4 değeri ≥ 1.3 , FAST skoru hepsinde < 0.35 , NAFLD fibrozis skoru ise 5 hastada orta riski göstermiş.

Yine steatoz için TE ile S1, S2, S3 saptanan hastalardan 6 kişide FİB-4 ,3 kişide FAST,17 kişide NFS skorunda yükseklik saptandı.

MASLD için değerlendirildiğinde de steatoz ile benzer sonuç saptandı. HIYB' lerin skor sonuçlarına göre dağılımı şekilde gösterilmiştir.



Şekil 4.1.3: HIYB'lerde Non-invaziv Skorların Pozitifliği

Çalışmamızda iki değişken arasındaki doğrusal olmayan ilişkiyi ölçmek için değerlendirdiğimiz Spearman's korelasyon analizinde BKİ ve bel çevresi ile CAP değeri arasında orta korelasyon saptanmıştır. (Correlation Coefficient:0.604, $p<0.001$) HOMA-IR ve CAP değeri arasında da orta korelasyon saptanmıştır. (Correlation Coefficient:0.441, $p<0.001$)

Tablo 4.1.5: MASLD Gelişen Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

	MASLD+	MASLD-	P
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
AST	18,6(8,3-64,2)	16,4(6,7-63,2)	0,001
ALT	21,4(5,7-89,6)	16,4(5,7-91,3)	<0,001
PLT	254000(70000-514000)	262000(120000-505000)	0,179
Kreatinin	0,93(057-1,51)	0,85(0,45-1,43)	0,004
Albümin	44,8(37,3-50,5)	45(29,7-53,4)	0,669
AKŞ	91,6(69,8-184,4)	86,6(69,4-404,9)	<0,001

HOMA-IR	3,08(0,09-79,80)	1,82(0.39-20.20)	<0,001
HgA1c	5,2(4,1-7,9)	5(3,4-12,8)	0,032
HDL	38,8(14-71,9)	47,6(14,8-125,7)	<0,001
LDL	113,1(50,3-191,3)	103(28,08-204,6)	0,063
Trigliserit	129,9(39,7-3189)	93(30,2-375,7)	<0,001
Total	182,3(107,4-398,2)	174,1(86,4-288)	0.129
Kolesterol			
Ürik Asit	5,5(2,7-10,3)	5,1(1,9-8,9)	<0,001

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, PLT: Platelet, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HDL: Yüksek Dansiteli Protein, LDL: Düşük Dansiteli Protein HgA1c: Hemoglobin A1c

MASLD (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatoz Karaciğer Hastalığı) olan ve olmayan bireyler arasındaki laboratuvar parametrelerini karşılaştırmaktadır. MASLD olan grupta anlamlı olarak AST, ALT, kreatinin, açlık kan şekeri, HOMA-IR ve HbA1c değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. HDL değeri ise bu grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Anlamlı olmayan değişkenler: platelet, albümin, LDL, total kolesterol saptanmıştır.

Bu bulgular, MASLD'ın metabolik parametreler üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ve bu hastalığın karaciğer fonksiyonları, insülin direnci, lipid metabolizması ve ürik asit düzeyleri üzerinde önemli değişikliklere yol açabileceğini göstermektedir.

4.2. Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.2.1: Hepatik Fibroz için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (Tüm Gönüllüler)

TE ölçümü LSM (önemli fibroz) (kPa \geq 8)	OR	95% GÜVEN ARALIĞI Alt Sınır	95% GÜVEN ARALIĞI Üst Sınır	P
Yaş	1.049	1.006	1.093	0.025
Cinsiyet	0.564	0.119	2.675	0.471
BKİ \geq 25	6.712	0.846	53.274	0.072
DM	2.967	0.593	14.837	0.185
Bel çevresi	1.098	1.039	1.161	0.001
HOMA-IR	2.652	0.756	9.302	0.128
Hiperlipidemi	2.340	0.272	20.106	0.439
CAP: S0				0.037
CAP: S1	2.071	0.183	23.498	0.557
CAP: S2	11.154	1.450	85.819	0.021
CAP: S3	8.529	1.668	43.612	0.010
Sigara	5.132	1.086	24.242	0.039

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diyabetis Mellitus, CAP: Kontrollü Atenuasyon Parametresi, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model

Yaşın önemli fibroz ile anlamlı bir ilişkisi vardır ($p < 0.05$). OR=1.049, yaş arttıkça önemli fibroz gelişme olasılığı %4,9 artmaktadır.

Bel çevresi ile önemli fibroz arasında güçlü bir ilişki vardır. OR=1.098, bel çevresi arttıkça önemli fibroz gelişme olasılığı %9,8 artmaktadır.

CAP evre S2 ($p=0.021$) ve S3 ($p=0.010$): Bu evrelerde önemli fibroz olasılığı oldukça yüksektir. Özellikle Evre 2'de OR=11.154, Evre 3'te OR=8.529'dur.

Sigara kullanımı da önemli fibroz ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. OR=5.132, sigara içenlerin önemli fibroz gelişme ihtimali 5 kat fazladır.

Cinsiyet, DM, Hiperlipidemi, HOMA-IR ve BKİ ≥ 25 gibi diğer değişkenlerde anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.2.2: Hepatik Steatoz için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (Tüm Gönüllüler)

CAP	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt sınır	Üst sınır	
Steatoz ≥ 248				
Yaş	1.032	1.012	1.052	0.001
Cinsiyet	0.558	0.314	0.992	0.047
BKİ ≥ 25	6.753	3.663	12.449	<0.001
DM	1.565	0.613	3.994	0.349
Bel çevresi	1.103	1.072	1.135	<0.001
HOMA-IR	6.122	3.531	10.616	<0.001
LSM	6.591	1.394	31.157	0.017
Sigara	1.372	0.833	2.258	0.214

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diyabetis Mellitus, LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model

Yaş değişkeninin hepatik steatoz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değerinin 1'den büyük olması, yaşın artmasının yağlanma riskini de arttırdığını göstermektedir. Her bir yaş artışı, yağlanma riskinin %3,2 oranında artmasına neden olmaktadır.

Cinsiyet parametresi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değeri 0.558, kadınların erkeklere göre önemli karaciğer yağlanmasının gelişim riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir.

BKİ' nin yağlanma üzerindeki etkisi oldukça güçlüdür ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değerinin 6.753 olması, obez hasta grubunun ($BKİ \geq 25$) önemli derecede yağlanma riski taşıdığını göstermektedir.

Diyabetin etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$), ancak OR değerinin 1.565 olması, diyabetli bireylerin yağlanma gelişme olasılığının daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Bel çevresi ile yağlanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değeri, bel çevresinin her bir birim artışıyla yağlanma riskinin %3 artacağını göstermektedir.

HOMA-IR' nin etkisi güçlü bir şekilde anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değerinin 6.122 olması, insülin direncinin yüksek olduğu bireylerin yağlanma geliştirme riski taşıdıklarını göstermektedir.

Önemli fibroz etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değerinin 6.591 olması, daha yüksek LSM değerlerinin (karaciğer sertliği ölçümünün) yağlanma riskini artırdığını göstermektedir.

Sigara kullanımı ile yağlanma arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 4.2.3: MASLD için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Modeliyle Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi (Tüm Gönüllüler)

Değişken	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt Sınır	Üst Sınır	
LSM (kPa)	7.306	1.545	34.555	0.012
HOMA-IR	7.656	4.348	13.482	<0.001
Yaş	1.037	1.017	1.058	<0.001
Cinsiyet	0.488	0.270	0.883	0.018
HIV Pozitifliği	1.670	1.007	2.770	0.047

LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model

LSM ile ilgili p değeri 0.012 olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. OR değeri 7.306. LSM değeri yüksek bireylerin, düşük skor olanlara göre 7,3 kat daha fazla MASLD riski taşıdığını ifade etmektedir.

HOMA-IR için p değeri <0.001 bulgusu, son derece anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. HOMA-IR değeri $\geq 2,5$ olan bireylerin HOMA-IR değeri <2,5 olanlara göre 7.656 kat daha fazla MASLD gelişim riski taşıdığını göstermektedir.

Yaş ile ilgili p değeri <0.001, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. OR değeri 1.037, her bir yaş artışının MASLD artışına neden olduğunu, her yaş birimi için %3,7 oranında bir artış olduğunu belirtmektedir.

Cinsiyet ile ilgili p değeri 0.018, anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. OR değeri 0.488, kadın bireylerin erkeklere göre %51,2 oranında daha düşük MASLD riski olduğunu göstermektedir.

HIV pozitifliği ile ilgili p değeri 0.047, anlamlı bir ilişki olduğunu ifade etmektedir. OR değeri 1.670, HIV pozitif bireylerin kontrol grubuna göre MASLD riski taşıma olasılığının 1,67 kat arttığını göstermektedir.

4.3.Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.3.1: Önemli Hepatik Fibroz Olanlarda Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)

Değişken	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt sınır	Üst Sınır	
Yas	1.043	0.992	1.097	0.102
Bel Çevresi	1.084	1.022	1.149	0.007
Sigara	5.820	1.070	31.663	0,042

Bel çevresi ve sigara içme durumu; bu iki değişken, bağımlı değişken üzerinde yani önemli fibroz gelişme riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir. Bel çevresi arttıkça ve sigara içme durumu olduğunda risk artmaktadır.

Yaş değişkeni, bu modelde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Ancak, odds ratio (OR) değeri 1'e yakın olduğu için yaşın etkisi sınırdadır olabilir.

Modelin yüksek doğruluk oranı (%95,3), değişkenlerin doğru bir şekilde seçildiğini ve modelin analitik gücünü gösterir. Değişkenler arasındaki düşük korelasyon da modelde çoklu bağlantı sorunlarının olmadığını ve her bir değişkenin bağımsız katkı sağladığını gösterir.

Tablo 4.3.2: Hepatik Steatoz Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)

Değişken	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt Sınır	Üst Sınır	
HOMA-IR	3.927	2.149	7.173	<0.001
Bel Çevresi	1.086	1.055	1.118	<0.001

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model

HOMA-IR 'nin $\geq 2,5$ üzerinde olmasının bağımlı değişkenin gerçekleşme olasılığını yaklaşık 3.927 kat artırdığını göstermektedir. Alt sınırın 2.149, üst sınırın ise 7.173 olması, HOMA-IR' nın bağımlı değişken üzerindeki etkisinin güçlü ve anlamlı olduğunu desteklemektedir. ($p < 0.001$)

Bel çevresi değişkeninde bir birimlik artış, bağımlı değişkenin olasılığında %8,6 düzeyinde bir artışa neden olmaktadır. Alt sınırın 1.055 ve üst sınırın 1.118 olması, bel çevresinin bağımsız değişkeninin bağımlı değişken üzerindeki etkisinin önemli olduğunu belirlemektedir. $P < 0.001$ olması, bel çevresi değişkeninin istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olduğunu belirtmektedir.

Cinsiyet, kilo, yaş, LSM değerleri ve BKİ kategorisi adım adım modelden çıkarılmıştır. Bu değişkenlerin çıkarılması, modelin tahmin doğruluğunu fazla etkilememiştir, bu da katkılarının sınırlı olduğu anlamına gelir.

Doğruluk yüzdesi %77,9 ile %76,5 arasında değişmektedir, bu da modelin makul bir performans sergilediğini gösterir.

Tablo 4.3.3: MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi (Tüm Gönüllüler)

Değişken	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt Sınır	Üst Sınır	
LSM (kPa)	4.417	0.863	22.622	0.075
HOMA-IR	6.952	3.871	12.485	<0.001
Yaş	1.029	1.006	1.052	0.013
Cinsiyet	0.500	0.251	0.997	0.049

LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model

Modeldeki değişkenlerden biri olan LSM sonucu, anlamlılık sınırında olup (OR = 4.417, p = 0.075), etkisi güçlü olmasına rağmen istatistiksel olarak tamamen anlamlı değildir.

İlk olarak, HOMA-IR değişkeni modelde anlamlı bir yer tutmaktadır (OR = 6.952, p <0.001). Bu, HOMA- IR' nin güçlü bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Yaş değişkeni de her birimlik artışında olayın olasılığını artırmakta ve istatistiksel anlamlılık göstermektedir (OR = 1.029, p = 0.013).

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, kadın olmak (cinsiyet = 1), erkeğe kıyasla olayın olasılığını anlamlı bir şekilde azaltmaktadır (OR = 0.500, p = 0.049). Bu, kadınların olay riskinin erkeklere göre daha düşük olduğunu işaret etmektedir.

Sonuç olarak, bu bulgular, HOMA-IR değerinin en güçlü belirleyici olduğu bir yapı içinde, yaş ve cinsiyetin de önemli katkılar sunduğunu göstermektedir. Modelin, doğru sınıflandırma oranı %76,1'dir. Bu da modelin makul bir doğrulukla çalıştığını gösterir.

4.4.HIV ile Yaşayan Bireylerde Hepatik Fibroz/ Steatoz/ MASLD Değerlendirilmesi

HIYB de önemli hepatik fibroz üzerinde hepatik steatoz S2 (OR: 11.000) ve bel çevresi (OR: 1.072), HIYB' lerde riski en çok artıran faktörlerdir.

HIV ile yaşayan bireylerde HIV tanısının yılı, CD4/8 oranı, CD4 kategorisi, tedavi durumu fibrozis üzerine etkisi değerlendirilmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda HIYB' lerde 8 hastada fibroz saptanmış olup bu hastaların 2'sinde FİB-4 değeri ≥ 1.3 , FAST skoru hepsinde < 0.35 , NAFLD fibrozis skoru ise 4 hastada orta riski göstermiştir.

Tablo 4.4.1: HIYB’ lerde Hepatik Steatoz Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

HIV + hasta CAP \geq 248 (steatoz olanlar)	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	1.032	1.003	1.061	0.028
Cinsiyet	1.365	0.432	4.312	0.596
BKİ \geq 25	9.286	3.824	22.551	<0.001
DM	0.900	0.230	3.518	0.880
Bel çevresi	1.127	1.074	1.182	<0.001
HOMA-IR	6.474	2.989	14.020	<0.001
LSM	3.667	0.711	18.906	0.121
HIV Tanı Zamanı				
<5				0.024
5-10	2.482	1.142	5.393	0.022
\geq 10	3.343	1.139	9.812	0.028
CD4/8	0.586	0.290	1.186	0.137
CD4 sayı				
>500				0.951
350-500	1.140	0.374	3.474	0.818
<350	0.855	0.182	4.006	0.842
Tedavi				
BIC/FTC/TAF				0.157
TDF+FTC+DTG	3.198	0.938	10.899	0.063
DTG+3TC	0.853	0.282	2.581	0.778
Sigara	0.716	0.349	1.467	0.361

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diyabetis Mellitus, LSM:Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model, BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC:Dolutegravir/Lamivudin, TDF+FTC+DTG:Tenofovir Disoproksil/ Emtrisitabin/Dplutegravir

Yaş değişkeninin steatoz üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0.05). OR değeri 1.032, yaşın artmasıyla steatoz riskinin %3,2 oranında artacağını göstermektedir. BKİ’ nin steatoz üzerindeki etkisi güçlü bir şekilde anlamlıdır (p <0.05). OR değerinin 9.286 olması, obez (BKİ \geq 25) bireylerin steatoz geliştirme riskinin önemli ölçüde yüksek

olduğunu göstermekte ve obezite ile steatoz riskinin ciddi bir ilişkiye sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Bel çevresinin etkisi çok anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değeri 1.127, bel çevresindeki her bir birim artışın steatoz riskini %12,7 oranında artıracakını göstermektedir.

HOMA-IR' nin etkisi de anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değeri 6.474, insülin direncinin yüksek olduğu bireylerin steatoz riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir.

LSM sonuçlarının etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Ancak OR değeri 3.667, önemli fibroza sahip bireylerin hepatik steatoz geliştirme riskinin artabileceği yönünde bir eğilim göstermektedir.

HIV tanı zamanı (maruziyet yılı) parametreleri anlamlıdır ($p < 0.05$) ve HIV enfeksiyonuna maruziyet süresi ve tedavi kullanım süresi arttıkça steatoz riskinde artış görülmektedir. Tanıyı 10 yıl önce almış olanlarda OR değerinin 3.434 olması bu grupta steatoz riskinin artacağını göstermektedir.

Anlamlı Olmayan Değişkenler: Cinsiyet, Diyabet (DM), TE ile LSM sonuçları, CD4/8 oranları, CD4 kategorisi, tedavi yöntemleri ve sigara kullanımı steatoz riskinde belirgin bir etki göstermemektedir.

Tablo 4.4.2: HIYB' lerde MASLD ile İlgili Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

N (%)	MASLD+	MASLD-	P
Cinsiyet k/e %	7/52 (53.8/45.2)	6/63 (8.7/91.3)	0,766
BKİ ≥ 25	52(88,1)	28(40.6)	<0,001
Alkol	14(23.7)	28(40.6)	0,066
Sigara	35(59.3)	45(65.2)	0,615
Egzersiz	7(11.9)	14(20.3)	0,297
DM	4(6.8)	5(7.2)	1,000
HT	10(16.9)	3(4.3)	0,039

KAH	6(10.2)	1(1.4)	0,048
Antihipertansif kullanımı	10(16.9)	4(5.8)	0,083
LSM (kPa)	6(10.2)	2(2.9)	0,142
CAP			<0,001
S0	0	68(98.6)	
S1	20(33.9)	1(1.4)	
S2	8(13.6)	0	
S3	31(52.5)	0	
HOMA-IR	41(69.5)	17(24.6)	<0,001
CD4 sayı			1,000
>500	50(84.7)	57(82.6)	
350-500	6(10.2)	8(11.6)	
<350	3(5.1)	4(5.8)	
CD4/CD8	23(39)	35(69)	0,214
Tedavi			0,133
BIC/FTC/TAF	43(72.9)	56(81.2)	
TDF+FTC+DTG	10(16.9)	4(5.8)	
DTG+3TC	6(10.2)	9(13)	
HIV Tanı Zamanı			0,011
<5	19(32.2)	40(58)	
5-10	28(47.5)	22(31.9)	
≥10	12(20.3)	7(10.1)	
FİB-4			0,786
Düşük	53(89.8)	64(92.8)	
Orta	6(10.2)	5(7.2)	
FAST			
Düşük	56(94.9)	69(100)	
Orta	3(5.1)	0	

NFS			0,078
Düşük	42(71.2)	59(85.5)	
Orta/yüksek	17(28.8)	10(14.5)	

BKİ: Beden Kitle İndeksi, DM: Diyabetis Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, CAP: Kontrollü Atenuasyon Parametresi, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi FAST Skoru: Fibroscan-AST Skoru, NFS: NAFLD Fibrozis Skoru, BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin, TDF+FTC+DTG: Tenofovir Disoproksil/ Emtrisitabin/Dplutegravir

BKİ ≥ 25 : İki grup arasında bu kriterde önemli bir fark vardır ($p < 0.001$). Bu, MASLD+ grubundaki bireylerin çoğunluğunun aşırı kilolu olduğuna işaret etmektedir (88.1%).

Hipertansiyon (HT): Hipertansiyon varlığı açısından MASLD+ grubunda daha fazla görüldüğü için anlamlı bir fark vardır ($p = 0.039$).

Kardiyovasküler Hastalık (KAH): KAH varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p = 0.048$).

Hepatik steatozda önemli bir fark vardır ($p < 0.001$). MASLD olan grupta S3 steatoz (52.5%) daha yüksek oranla görülmektedir.

HOMA-IR seviyeleri açısından gruplar arasında çok belirgin bir fark vardır ($p < 0.001$), bu durum insülin dirençlerinin daha yaygın olduğunu göstermektedir (69.5%).

HIV tanı zamanına göre gruplar arasında anlamlı bir fark vardır ($p = 0.011$). MASLD+ grubunda hastalığın daha erken tanındığı görülmektedir.

Anlamlı Olmayan Bulgular: Cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, egzersiz, diyabet, CD4 sayısı, tedavi türü, FİB-4, FAST, NFS gibi p değerleri anlamlılık göstermemektedir.

Tablo 4.4.3: HIYB' lerde MASLD Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

HIV + hastalar	OR	95% Güven	95% Güven	P
MASLD		Aralığı	Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır	
LSM (kPa)	3.792	0.735	19.558	0.111
HOMA -IR	6.967	3.197	15.185	<0.001
Yaş	1.035	1.006	1.064	0.018
Cinsiyet	1.413	0.447	4.467	0.556
Tedavi				
BIC/FTC/TAF				0.143
TDF+FTC+DTG	3.333	0.978	11.365	0.054
DTG+3TC	0.889	0.294	2.691	0.835
HIV TANI				
<5 yıl				0.014
5-10 yıl	2.679	1.227	5.851	0.013
≥10 yıl	3.609	1.225	10.631	0.020
CD4/8	0.621	0.307	1.256	0.185
CD4 Sayısı				
≥500				0.948
350-500	0.855	0.278	2.632	0.785
<350	0.855	0.182	4.006	0.842
Sigara	0.778	0.379	1.594	0.493

LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi, BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin, TDF+FTC+DTG:Tenofovir Disoprosil/ Emtrisitabin/Dolutegravir

HOMA-IR' nin etkisi kuvvetle anlamlıdır (p <0.05). OR değeri 6.967, insülin direnci yüksek olan bireylerin MASLD geliştirme riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Yaş değişkeni de istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0.05). OR değeri 1.035, yaşın her bir birim artışının MASLD gelişim riskini %3,5 artırdığını göstermektedir.

Tedavi türünün etkisi neredeyse hemen hemen anlamlıdır ($p = 0.054$). OR değeri 3.333, ilk tedavi seçeneğinin MASLD gelişim riskini artırabileceğine işaret etmektedir. Yine de güven aralığının geniş olması ve p değerinin tam olarak anlamlı olmaması, dikkatli bir değerlendirme yapılmasını gerektirir.

Her iki HIV tanı zamanı (maruziyet yılı) için de etkiler anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değerleri, HIV maruziyet yılının arttıkça MASLD riskini artırdığını göstermektedir.

Anlamlı Olmayan Değişkenler: Cinsiyet, BKİ, Sigara Kullanımı ve Diğer Tedavi Türleri, CD4 sayısı, CD4/CD8 oranı olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4.4: HIYB' lerde MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

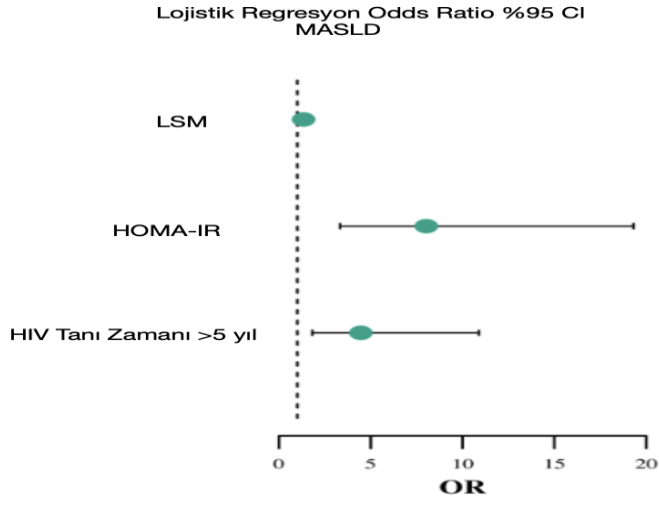
Değişken	OR (Olasılık Oranı)	95% Güven Aralığı		P
		Alt sınır	Üst sınır	
LSM	1,346	1.007	1.800	0,045
HOMA -IR	8,025	3,336	19,307	0.001
HIV Tanı Zamanı >5 yıl	4,463	1,828	10,896	0.001

LSM: Karaciğer Sertlik Ölçümü, HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi

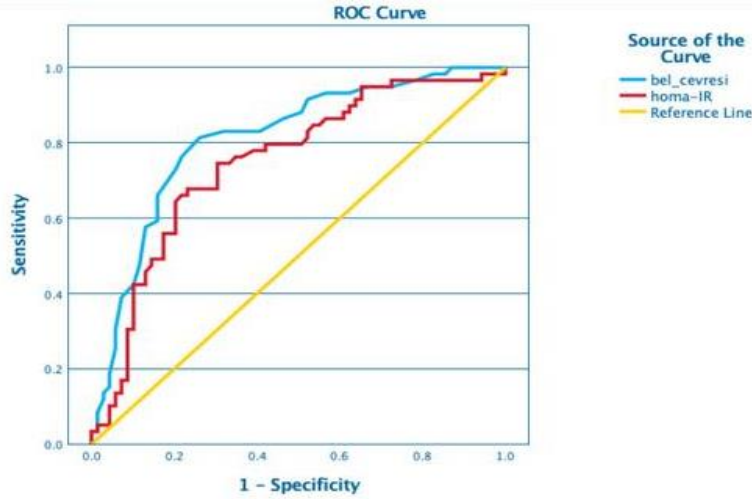
Yukarıdaki bulgular eşliğinde, LSM' nin 1 birimlik artışının, MASLD olma ihtimalini (%34,6) artırdığını göstermektedir. Bu durum aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir ($p < 0,05$).

HOMA-IR skorunda 1 birim artışın, MASLD olasılığını yaklaşık 8 kat artırdığını göstermektedir. ($P= 0,001$) olması istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterir.

HIV tanısının 5 yıldan uzun süredir var olmasının, MASLD ihtimalini yaklaşık 4,5 kat artırdığını göstermektedir. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0.001$)



Şekil 4.4.1: MASLD Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi



Şekil 4.4.2: MASLD Bel çevresi -HOMA-IR ROC Analiz Grafiği

Grafikte, iki değişkenin (bel çevresi ve HOMA-IR) MASLD durumunu ayırt etme yeteneği gösterilmektedir.

Bel çevresi; AUC değeri 0.812 olarak hesaplanmış ve bu, bel çevresinin MASLD durumunu iyi bir şekilde tahmin edebildiğini gösterir.

MASLD için kullanılan kardiyometabolik risk faktörleri içinde yer almaktadır. Model kalitesi 0.74 ile, genellikle iyi bir ayırt edici performansa sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

HOMA-IR; AUC 0.749, yani orta düzeyde bir ayırt etme kapasitesine sahiptir, bel çevresinden daha düşük performans sergiler. Model kalitesi 0,56 olarak belirlenmiş, bu da bazı sınırlı ancak anlamlı tahmin gücüne işaret eder.



5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı, HIV ile yaşayan bireylerde ve kontrol grubunda (HIV negatif bireylerde) TE ölçümü ve tetkikler ile hepatik fibrozis, hepatik steatoz, MASLD prevalansını ve ilişkili faktörleri değerlendirmektir. Aynı zamanda HIV tedavisi altında olan HIYB 'lerde fibrozis, steatoz, MASLD risk faktörleri ve göz önünde bulundurulması gereken durumlara dikkat çekmektir. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla MASLD yeni tanımlamasından sonra ülkemizde TE ile ölçüm yapılarak risk faktörleri ve prevalansın belirlendiği, kontrol grubunun alındığı ilk çalışmadır. Daha önce TE ile çalışmalar yapılmış olup eski tanımlama NAFLD ile ilgili veriler sunulmuştur.

Bu çalışmadaki tüm HIYB' ler HIV mono-enfeksiyonuna sahipti ve kontrol grubunda da Hepatit B ve C ile koenfekte olan hastalar ile ciddi alkol kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada komorbiditeler açısından gruplar arasında fark yoktu, böylece ek hastalık bakımından benzer gruplar olması nedeni ile HIV mono enfeksiyonu açısından daha net değerlendirme yapılabilmesine imkân sağladı.

Çalışmamızda toplam gönüllülerin %4,3'ü, HIYB' lerin %6,3'nde fibrozis saptandı. HIV ile mono-enfekte hastaların olduğu bir çalışmada da %10'unda karaciğer fibrozu gösterildi.¹⁸⁸

Lombardi ve ark.¹⁸⁹ tarafından yürütülen benzer bir çalışmada, hastaların %17,6'sında anlamlı fibroz mevcuttu.

Yapılan bir meta analizde orta fibrozis ($\geq F2$) prevalansı toplam 11 çalışmaya bakıldığında HIYB'lerin mono enfeksiyonunda orta dereceli karaciğer fibrozisinin havuzlanmış prevalansı %12 (%95 CI, %10.02-%14.12) olarak tanımlanmış. Bu meta analizde 3 çalışma dışında LSM değeri için ≥ 7.1 kPa kullanılmış.¹⁵⁶

Bu çalışmadaki fibroz prevalansının yüksek çıkma sebebi alınan LSM 'nin eşik değerinin bizim çalışmamızdakine göre daha düşük olmasından kaynaklı yorumlanabilir.

Biz çalışmamızda yayınlanan son kılavuzlar ışığında eşik değerlerimizi belirledik. Eğer çalışmamızda da eşik değeri ≥ 7.1 kPa olarak değerlendirilseydi HIYB'ler içinde fibrozis oranı %13,2 olacak ve çalışmalara benzer saptanacaktı.

Ancak 2024 yılından sonra bu eşik değerleri ile çok fazla yeni çalışma yapılmamış olup karşılaştırma güç olmaktadır.

Yapılan bir başka kesitsel çalışmada eşik değer 7 alınmış ve karaciğer fibrozu, toplam çalışma popülasyonunun %9,0 u olarak saptanmıştır.¹⁹⁰

Milic ve ark.'nın¹⁹¹ çalışmasında ise 707 HIV ile enfekte birey incelenmiş ve yine TE ile değerlendirilmiş fibroz prevalansı %10,2 saptanmıştır.

Çalışmamıza benzer eşik değeri kullanan üç merkezden dahil edilerek 1183 HIYB ile yapılan bir çalışmada (viral koenfeksiyon %25) önemli fibroz prevalansı %14,4 saptanmıştır.¹⁶⁰

Buradaki kaynakta ise aynı eşik değerleri alınmıştır ancak çalışmaya alınan hasta popülasyonu çalışmamıza orantılı daha geniştir ve viral koenfeksiyonlar dışlanmamıştır.

Çalışmamızda önemli fibroz saptadığımız hastalarda tüm gönüllülerimizde tek değişkenli lojistik regresyon modeliyle yapılan risk değerlendirmesinde sigara kullanımının da önemli fibroz ile anlamlı bir ilişki içinde olup (OR=5.132), sigara içiminin önemli fibroza neden olma olasılığı 5 kat fazladır. Yapılan bir çalışmada da çalışmamıza benzer biçimde sigara kullanımının etiyojiden bağımsız bir şekilde hepatoselüler karsinom (HCC) riskini artırdığı gösterilmiştir.¹⁹² Ayrıca sigara içmenin MASLD, karaciğer fibrozu ve karaciğer kanseri ile bağlantılı olduğuna dair bulgular bulunmaktadır.¹⁹³

Çalışmamızda HIYB' lerde tek değişkenli lojistik regresyon modeliyle yapılan önemli fibroz ile ilişkili risk faktörlerine baktığımızda yaş, cinsiyet, HIV tanı zamanı, kullandığı ART türü, CD4 sayısında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bel çevresi anlamlı saptanmış olup riski artıran faktör olarak gözlenmiştir.

2734 hastayı içeren 6 çalışmadan karaciğer fibrozu risk faktörleri için değerlendirilen bir meta analizde BKİ, bel çevresi, erkek cinsiyeti, HIV enfeksiyonu yıllarının fibroz ile ilişkili olduğu gözlenmemiştir.¹⁹⁴

Bu meta analizde de saptanan veriler ışığında bel çevresi hariç benzer bulunmuştur. Bu meta analizde alınan çalışmalar Avrupa bazlı olup ülkemizden de veriler gönderilmiştir aynı zamanda bizim çalışmamız gibi Hepatit B ve C olanlar, ciddi alkol kullanımı olanlar çalışmalardan dışlanarak değerlendirme yapılması nedeni ile benzer sonuçlara ulaşılmış olabilir.

Çalışmamızda toplam gönüllülerin %42,4'nde hepatik steatoz saptanmıştır. HIYB'lerde hepatik steatoz %36,9 saptanmıştır.

Üç merkezden dahil edilerek 1183 HIYB ile yapılan bir çalışmada (viral koenfeksiyon %25) hepatik steatoz %39,1 olarak görülmüş.¹⁶⁰

Milic ve ark.'nın¹⁹¹ çalışmasında ise 707 HIV ile enfekte birey incelenmiş ve yine TE yöntemi ile CAP eşik değeri 248 dB/m alınarak NAFLD prevalansı %39,7 saptanmıştır. Bir diğer çalışmada 300 HIV ile mono enfekte hastada CAP değeri 238 dB/m ve üzeri NAFLD kabul edilerek prevalans %48 saptanmıştır.²⁹

Yanavich ve ark.'nın¹⁶⁴ çalışmasında NAFLD tanısı CAP eşik değeri 248 dB/m olarak tanımlanmış ve prevalans %38,2 (%95 GA:33,8-42,9) bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları da hepatik steatoz CAP eşik değeri 248 alan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

HIYB de yapılan çeşitli ülkelerin dahil edildiği bir meta analizde NAFLD için geçici elastografi (TE) ile ölçüm yapılmış; sürekli atenüasyon parametreleri (CAP) sonuçları ile, %46 prevalans verilmiştir.¹⁹⁴

Çalışmamızda HIYB'lerin olduğu popülasyonda tek değişkenli lojistik regresyonla değerlendirme yaptığımızda cinsiyet üzerinde anlamlı farklılık saptayamadık. Aynı analizde çalışmamızda değerlendirilen BKİ' nin 25'ten büyük olması ve bel çevresinde anlamlı farklılık saptadık. Ancak yapılan bir çalışmada çalışmamızdan farklı olarak kadınların daha düşük karaciğer steatoz oranları sergilediği gösterilmiştir.¹⁹⁰

İnsülin direnci, karaciğer yağlanması önemli bir faktördür ve yapılan çalışmalar bunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda HIYB'lerde HOMA-IR kullanılarak yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde HOMA-IR yüksekliğinin karaciğer steatozunu anlamlı şekilde etkilediğini göstermiştir (p <0.05). OR 6.474 bulunmuş ve bu da insülin direnci yüksek bireylerin karaciğer yağlanması riskinin önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur. Başka bir prospektif çalışmada, daha yüksek insülin direncine ve izlem sırasında karaciğer yağlanması daha belirgin hale gelmesine bağlı olarak fibrozisin ilerlemesi arasında ilişki bulunmuştur.²³

Çalışmamızda MASLD için; HOMA-IR' nin etkisi kuvvetle anlamlıdır ($p < 0.05$). OR değeri 6.967, insülin direnci yüksek olan bireylerin MASLD geliştirme riskinin önemli ölçüde arttığını göstermektedir. Bu, insülin direncinin metabolik hastalıklarla ilişkisini desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda da HOMA-IR skoru NAFLD açısından bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir.^{195,196}

Epidemiyolojik araştırmalar, TNF-a, interlökinler (özellikle IL-6) ve CRP gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin karaciğer yağlanması ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, insülin direncinin, bu tür inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olarak da gelişebileceği bilinmektedir.¹⁹⁷

MASLD toplam gönüllülerin %40'nda saptanmış olup, HIYB' lerin %46,1'nde görülmüştür. MASLD için HIYB' lerde anlamlı fark saptanmıştır.

Ancak kontrol grubu popülasyonumuzun cinsiyet ve yaş grubu da anlamlı farklılık oluşturduğu için HIV mono enfeksiyonu nedeni ile MASLD da artış olduğunu söylemek net olmayabilir.

Tüm katılımcılardaki MASLD varlığına ilişkin lojistik regresyon analizi ile yapılan sonuçlarda yaş ve cinsiyette anlamlı fark saptanmıştır. Her yaş birimi için %3,7 oranında bir artış olduğu görülmektedir. Kadın bireylerin de erkeklere göre %51,2 oranında daha düşük MASLD riski olduğu görülmektedir. Bu şekliyle tekrar değerlendirildiğinde ve HIYB grubunda erkek cinsiyetin de fazla olması ve yaş olarak daha yaşlı grup olması nedeni ile MASLD' ın anlamlı çıkmış olabileceği görülmektedir.

Ancak kontrol grubu ile yapılan çalışmaların kısıtlı olması nedeni ile literatür ile çalışma sonucumuz tam karşılaştırılamamaktadır.

Üç merkezden dahil edilerek 1183 HIYB ile yapılan bir çalışmada (viral koenfeksiyon %25) MASLD prevalansı ise %46,8 bulunmuştur.¹⁶⁰

Ayrıca bir meta analizde kıta başına NAFLD prevalansı için yapılan analizde Asya'daki HIV mono enfeksiyonunda kümülatif NAFLD prevalansı %33,26 (%95 CI, %30,12-%36,49), Avrupa'da NAFLD prevalansı %42,79 (%95 CI, %38,56-%47,07), Afrika'da %20,85 (%95 CI, %16,15-%26,49), Kuzey Amerika'da %29,52 (%95 CI, %16,29-%44,73) ve Güney Amerika'da %35,84 bulunmuştur.¹⁵⁶ MASLD, NAFLD' ye kıyasla daha geniş kapsamlı metabolik olayları içerdiği için daha yüksek çıkmış olabilir.

Maurice ve ark.'larının¹⁷⁵ yaptığı bir meta analizde HIYB' lerde MASLD prevalansı %35 olarak raporlanmıştır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde gerçekleştirilen araştırmalar MASLD prevalansının %28,8 ile %48 arasında değiştiğini göstermektedir.¹⁷⁵

MASLD sıklığı HIV ile ilişkili parametreler ile ilgili olarak değerlendirildiğinde çalışmamızda HIV tanı zamanına göre gruplar arasında anlamlı bir fark vardır ($p = 0.011$). 633 kişi arasında MASLD varlığı ve yokluğundaki risk faktörleri için yapılan çalışma da fazla kilolu olmak ve HIV tanısından geçen süre anlamlı saptanmış olup, çalışmamız ile benzerdir.¹⁶⁰

7444 kişiyi içeren 14 çalışmanın HIV mono enfeksiyonunu taşıyan hastalarda yapıldığı meta analizde antiretroviral tedavideki yıllar (%95CI 0.11–1.16, $p=0.017$) NAFLD riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁹⁴

HIV mono enfeksiyonunda NAFLD varlığı ile sürekli temel özellikler arasındaki ilişkinin incelendiği, yapılan bir çalışmada yine HIV virüsüne uzun süre maruziyet (Hedge's $g = 0.19$; %95 CI, 0.08–0.30) anlamlı saptanmıştır.¹⁵⁶

Ayrıca çalışmamızda HIV ile yaşayan bireylerde HIV tanısı, CD4/8 oranı, CD4 sayısının kategorisi, kullandığı tedavinin fibrozis üzerine etkisi değerlendirilmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan bir çalışma da bizimkine benzer sonuç elde edilmiştir.¹⁸⁸

HIV ile yaşayan bireylerde MASLD ile ilgili veriler değerlendirildiğinde BKİ ≥ 25 olması MASLD olan bireylerde anlamlı fark saptanmış olup, MASLD olan gruptaki bireylerin çoğunluğunun aşırı kilolu olduğuna işaret etmektedir (88,1%) ($p:0.001$).

Obezitenin varlığı, süresi ve şiddeti, MASLD' da hastalığın ilerlemesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰

HIYB' lerde kilo alımı karmaşık ve tam olarak anlaşılmamış bir patogeneze sahiptir.

Antiretroviral tedaviye başlanmasından sonrasını, özellikle başlangıçta geç HIV sunumu olan hastalarda genellikle kilo alımı takip eder.^{198,199} Bu; sistemik inflamasyonun

azaltılması metabolik talebi azalttığı için bir 'sağlığa dönüş' olgusu olarak

yorumlanabilir.²⁰⁰ Ek olarak, yeni ART rejimlerinin daha iyi tolere edilebilirliği, hastaların iştahını artırarak kilo alımına yol açabilir.²⁰¹ Bununla birlikte, ART ve kilo alma arasındaki ilişkinin altında yatan hücresel bir mekanizma da olabilir.¹⁶⁰

Daha yakın zamanlarda, INSTI' ye maruz kalma ile karaciğer steatozu arasındaki ilişki, INSTI' nin INSTI kaynaklı kilo alımı yoluyla karaciğer steatozuna katkıda bulunabileceği önerileriyle araştırılmıştır.^{202,203} Bununla birlikte, INSTI ve kilo alımı arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam etmektedir ve karşılaştırmalı gruplarda kilo kaybı dikkate alınmalıdır.¹⁹⁰

Yapılan bir başka meta analizde de non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri kullanımı, HIYB' lerde NAFLD ile ilişkili bulunmadı.¹⁵⁶

Çalışmamızda ART rejimleri arasında (BIC/FTC/TAF, TDF+FTC+DTG, DTG+3TC) anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak MASLD için HIV ile yaşayan bireyler arasında yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde Tedavi türünün etkisi hemen hemen anlamlıdır (p = 0.054). OR değeri 3.333, ilk tedavi seçeneğinin MASLD gelişim riskini artırabileceğine işaret etmektedir. Yine de güven aralığının geniş olması ve p değerinin tam olarak anlamlı olmaması, dikkatli bir değerlendirme yapılmasını gerektirir. Tedavi rejimlerinin risk faktörü olup olmaması veya birbirine üstünlüğü konusunda daha ayrıntılı takibi de içine alan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda MASLD varlığında fibroz varlığı anlamlı farklılık göstermeyip hepatik steatozda anlamlı farklılık saptanmıştır. Fibroza sahip olan hasta sayısının az olması nedeni ile kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan çalışmada önemli fibroz (LSM \geq 8) ve CAP değeri MASLD için anlamlı saptanmıştır.¹⁶⁰

Çalışmamızda HIYB' de MASLD bağımsız değişkenler için analiz yapıldığında cinsiyet için anlamlı ilişki bulunamadı. Bir diğer kesitsel çalışmada erkek cinsiyet (OR:2.49 %95 GA:1,07-5,81) NAFLD ile bağımsız ilişkili bulundu.²⁰⁴

Tek değişkenli analizimizde, yaş değişkeninde ise istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. (P <0.05). OR değeri 1.035, yaşın her bir birim artışının MASLD gelişim riskini %3,5 artırdığını göstermektedir. Bu sonuçla yaşlanma ile artış gösteren metabolik hastalık riskinin vurguladığı söylenebilir. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada yaş arttıkça hem NAFLD hem de NAFLD' a bağlı fibrozisin arttığı gösterilmiştir. Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik bir çalışmada NAFLD toplam prevalansı %48,3 ve 50 yaş üstü insanlarda %65,6 oranında prevalans bildirilmiştir.²⁰⁵

Non invaziv fibroz skorları TE' ye erişimin kolay olmadığı, biyopsisi yapılamadığı zamanlarda çok adımlı yaklaşımda ilk basamak olarak karaciğer fibroz düzeyi tahmininde alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır.²⁰

Bu biyobelirteçler uygulanabilirlik nedeni ile avantajlı olsalar da karaciğere özgün değildir. Fibrozisin varlığı, yokluğu konusunda bilgi verebilir ancak orta derece fibrozis verisinde yetersiz kalmaktadır. Belirli laboratuvar parametreleri ile hesaplanma sonucu oluşan skorlar olması nedeni ile değerlendirilirken klinik duruma göre yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç verebilecek durumlar göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır.¹⁸⁴

Bu skorların Hepatit B ve C'de kullanımına yönelik birçok çalışma mevcut iken HIYB' lerde bu çalışmalar kısıtlıdır.

Maurice ve ark.²⁰⁶ tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisi ile non invaziv skorlar karşılaştırılmış ve düşük tanısal performansa sahip olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda da HIYB 'lerde Fib-4 skoru ortalaması 0.7 (0.5-1) olarak saptanırken, kontrol grupta bu skor 0.4 (0.32-0.60) olarak belirlenmiştir. ($p<0.001$). HIYB' lerde FAST skoru 0.05 (0.02-0.08) iken, kontrol grupta 0.03 (0.01-0.07) olarak belirlenmiştir. ($p=0.005$). HIYB' lerde NFS ortalaması-2.5 (-3.5- -1.6), kontrol grupta ise-3.6 (-4.1- -2.9) olarak saptanmıştır. ($P<0.001$). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak skor sonuçları eşik değer üzerinde değildir; ortalama sonuçları kontrol grubuna göre daha yüksek olup HIYB' lerin karaciğer fibrozu, yağlanması açısından daha yüksek risk altında olduğu konusunda dikkat çekme konusunda bilgi verebilir.

Karaciğer biyopsisi hala karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde altın standarttır. Ancak bu yöntem altın standart kabul edilse de invaziv olması HIYB' ler düşünüldüğünde; olabilecek komplikasyon, bulaş riskleri, hastaların invaziv işlemlerden kaçınmak istemesi gibi çeşitli sorunlar olacaktır.

TE şu an hem viral hem de viral olmayan hepatopatilerin evreleme ve takibinde kullanılabilen ana invaziv olmayan yöntemdir. Viral hepatitlerde rehberlerde de takip parametresi olarak yer almıştır. Komplikasyon riski olmaması ve kullanım kolaylığı nedeni ile tercihtir.

Ancak çalışılan gruplar arasında HIV mono enfekte hastalarda kullanımı konusunda deneyimler hala eksiktir.

Biz de çalışmamızı Titreşim kontrollü geçici elastografi (VCTE) ile karaciğer sertlik ölçümü (LSM) ve kontrollü zayıflama parametresi (CAP) değerleri belirleyip ve sırasıyla fibrozis ve steatoz derecesini saptayarak üzerinden veri değerlendirmemizi yaptık. Çalışmalar TE' nin karaciğerle ilişkili olaylar ve genel mortalite açısından iyi bir doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir

Çalışmadaki kısıtlılıklarımız;

Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olmasıdır, bu nedenle nedensel etkiler üzerinde sonuçlar alıp yorumlamamızı, süreç içerisindeki dinamiklerin değerlendirilmesini engeller. Kontrol grubumuz ile çalışma grubumuz arasında demografik özelliklerin farklı olması bazı bulguları değerlendirme konusunda zorluk yaratmıştır. Ayrıca TE ile yaptığımız CAP ve LSM değeri için eşik değerleri etiyojolojiye göre değişmektedir. Spesifik etiyojiler için bile eşik değerlerde fikir birliği azdır ve bunlar nedeni ile bulgular değişebilmektedir. Biz çalışmamızda yayınlanan son kılavuzu göz önüne alarak eşik değerimizi belirledik. Bundan sonrasında TE ile daha fazla çalışma yapılarak bu eşik değerlerin belirlenmesi konusunda katkı sağlanabilir.

Çalışmamızdaki güçlü yanlarımız;

Ülkemiz verilerinde HIV mono enfeksiyonu olan hastalarda MASLD olan yeni tanımlama sonrası TE ile yapılan ilk çalışmadır.

HIV ile yaşayan bireylerin ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Hastalar belli bir seçime tabi tutulmadan rastgele alınmıştır, bu da çalışmadaki yanlılığı azaltır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak kullanıma giren cART' ler HIV enfeksiyonunun gelişim yönünü değiştirdi. HIYB' lerin yaşam ömrünü uzatarak morbidite ve mortalite nedenlerinin değişmesine neden oldu. Fırsatçı enfeksiyonlardan komorbiditelere doğru süreç değişim gösterdi. HIYB' lerde karaciğer ilişkili morbiditeler ilk sırada yer almaktadır. Aynı zamanda cART' lerin kısa ve uzun süreli kullanımında hepatotoksisite riski de endişelerin sebebi olmaya devam etmektedir. Ancak bu kanıda hala kesin kanıtlara varılamamıştır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere HIYB' lerde MASLD önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza gelecektir. HIYB' lerde yaşlanma süreci ilerledikçe obezite, Tip 2 DM, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi komorbiditeler gittikçe artacak; MASLD gelişimine sebep olabilecektir.

HIV ile yaşayan bireylerde karaciğer sağlığını korumak, komorbiditeleri ve komplikasyonları önlemek adına güncel uluslararası (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği EASL) rehberinde hala MASLD için HIYB' ler risk grubu olarak tanımlanmamasına rağmen; çalışmamızdaki bulgular da metabolik anormallikleri olan HIYB' lerin enfeksiyonlardan bağımsız karaciğer fibrozu için taranmasını öneren Avrupa AIDS Klinik Derneğinin kılavuzlarını desteklemektedir.

Hastaların düzenli takiplerinde değerlendirilmesi ve irdelenmesi önerilmektedir.

7.EKLER

EK1: Olgu Rapor Formu

HASTA FORMU	
Hasta Kodu: Hasta ad ve soyadının baş harfi olacak şekilde verilecektir.	Hastanın yaşı:
Cinsiyet: <ul style="list-style-type: none">• Kadın• Erkek	<ul style="list-style-type: none">• Boy• Kilo• BMI• Bel çevresi
Altta yatan hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Hiperlipidemi• Hipertansiyon• Kronik akciğer hastalığı• Konjestif kalp yetmezliği• Kronik böbrek yetmezliği• Diğer	
Hastanın kullandığı ilaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Antihipertansif• Statin kullanımı• Art (ilaç adı)
Hastanın Alkol kullanımı (kadında günde 1, erkekte günde 2 kadehten fazla) Iv durg kullanımı Spor	<ul style="list-style-type: none">• Var• Yok• Var• Yok• Var• Yok
Hastanın laboratuvar bulguları:	<ul style="list-style-type: none">• Ast• Alt

	<ul style="list-style-type: none">• Ggt• E-gfr• Kreatinin• Albumin• Akş• Hga1c• Homa-1r• Hdl• Ldl• Tg• T.kolesterol• Plt• Usg/mr (son 6 ayda çekilmiş var ise)• Ürik asit• Afp• Hiv-rna• Cd4• Fib-4• Apri• Metavir skotu (fibroskan)• Cap skoru (fibroskan)• Fast skoru• Nfs skoru
--	--

Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırma Projesinin Adı: HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMLİ BİREYLERDE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof.Dr.Sıla AKHAN

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş.Gör.Dr.İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ, Dr.Öğr. Üyesi Müge TOYGAR DENİZ

Sizi “HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMLİ BİREYLERDE ALKOLE BAĞLI OLMAYAN KARACİĞER HASTALIĞI SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı projeye davet ediyoruz. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni; çalışmamızda sizden ve diğer katılımcılardan elde edilecek bilgiler veya verilerle bilimsel bir sonuca ulaşılacaktır. Çalışmamızda rutin kan tetkiklerine ek olarak Fibroscan (ultrason şeklinde girişimsel olmayan bir işlem olup) karaciğer sertliği ve yağlanması değerlendirilecektir. Karaciğer yağlanmanıza ve sertliğinde değişime sebep olabilecek risk faktörleri değerlendirilecektir. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kocaeli üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında, Dr. Sıla Akhan sorumlu olduğu ve Dr.İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ yürütücülüğünde gerçekleştirilecektir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce araştırmanın niçin, nasıl ne yöntemle yapılacağı ve sizden ne istendiği katılmanın size getireceği faydaları, riskleri ve rahatsızlıkları bilmeniz gerekmektedir.

Bu nedenle, bu formun okunup anlaşılması önemlidir. Anlamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa açıklanmasını talep ediniz.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışma sağlıklı ve Hiv ile yaşayan gönüllülerde Fibroscan ile değerlendirilecek olup karaciğer sertliğine ve yaplanmasına sebep olan risk faktörlerinin saptanması ve gruplar arasında farklılık olup olmadığı saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 252 gönüllü alınması planlanmaktadır, çalışma tek merkezli bir çalışmadır. Gönüllülerimiz kabul etmesi üzerine Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine gelen takipli hastalarımızdan seçilecektir.Çalışmamıza karaciğer kanseri olan ve yüksek alkol kullanımı olan gönüllüler dahil edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Poliklinimizde rutinde uygulanan muayeneleriniz yapılacaktır.Kan tetkikleriniz alınacak, boy ve kilonuz yazılacaktır.Şikayetleriniz sorgulanacaktır. Bütün bu işlemler rutinde polikliniğimize başvuran her hasta için yaptığımız tetkiklerdir. İşlemler aç karnına sabah saatlerinde yapılacaktır.

Sonra size çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde yine poliklinik şartlarında ekstra bir mağduriyet yaşamamanıza sebebiyet verilmeksizin veya randevu alıp başka yere gitmenizi gerektirmeyen polikliniğimizde bulunan ek sorumlu doktor tarafından Fibroscan cihazı ile karaciğer sertliği ve yağlanması için ölçüm yapılacaktır.

Sonucu ile ilgili tarafınıza hemen bilgi verilecektir.İşlem ortalama 15dk –30 dk sürmektedir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Öngörülebilen herhangi bir fiziksel, psikolojik, sosyal, duygusal, ekonomik risk bulunmamaktadır.

Fibroscan girişimsel olmayan bir işlem olması nedeni ile fiziksel bir aksaklığa sebep olmamaktadır.

Araştırma sürecinde çıkabilecek herhangi bir beklenmedik olayda tarafınıza hemen bilgi verilecektir.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size doğrudan dönecek bir faydası bulunmamaktadır. Araştırma sonucunda karaciğerde fibrozise(sertliğe) ve yağlanmaya sebep olan risk faktörleri

belirlenecek olup gelecek süreçlerde hastaların daha ayrıntılı değerlendirilmesi ya da ekstra dikkat edilmesi gereken kınular hakkında bize bilgi verecektir.

Çıkan sonuçlarda klinik önemli durum olması halinde tarafınıza bilgi verilecek ve gerekli yönlendirmeler yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Araştırma süresince elde edilen tüm bilgiler ve kişisel detaylar gizli kalacaktır, hasta isim ve soy isim baş harfleri kullanılarak bu gizlilik sağlanacaktır. Verilere sadece sorumlu araştırmacılar ulaşabilecektir. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor

TELEFON : [REDACTED]

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında, Prof.Dr.Sıla Akhan'ın sorumlu olduğu tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim).

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişişel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığında; herhangi bir saatte, Dr. İrem Asena DOĞAN ÖNTAŞ, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinden ulaşabileceğimi ve [REDACTED] numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamıő bulunmaktayım. Bu koőullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

İmza:

Tarih:

Not: Aydınlatma ve katılımcının beyanı birbirlerinin devamı şeklinde olmalı ve aynı sayfada yer almalıdır.

8.KAYNAKLAR

1. Global HIV & AIDS statistics --- Fact sheet. UNAIDS. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Accessed January 15, 2025.
2. Ingle SM, May MT, Gill MJ, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):287-297. doi:10.1093/cid/ciu261
3. Causes of death in HIV-1--infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996--2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387-1396. doi:10.1086/652283.
4. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299. doi:10.1016/S0140-6736(08)61113-7.
5. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 2):S65-S72. doi:10.1086/381499.
6. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377(9772):1198-1209. doi:10.1016/S0140-6736(10)62001-6.
7. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241-248. doi:10.1016/S0140-6736(14)60604-8
8. Alejos B, Hernando V, López-Aldeguer J, et al. Overall and cause-specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19711. Published 2014 Nov 2. doi:10.7448/IAS.17.4.19711

9. Hernando V, Alejos B, Monge S, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997-2010. *BMC Infect Dis.* 2013;13:382. Published 2013 Aug 20. doi:10.1186/1471-2334-13-382
10. Weber R, et al. Liver-related deaths in persons infected with the HIV. *The D 500: Arch-Intern.*
11. Eyawo O, Franco-Villalobos C, Hull MW, et al. Changes in mortality rates and causes of death in a population-based cohort of persons living with and without HIV from 1996 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):174. Published 2017 Feb 27. doi:10.1186/s12879-017-2254-7
12. Croxford S, Kitching A, Desai S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health.* 2017;2(1):e35-e46. doi:10.1016/S2468-2667(16)30020-2
13. May MT, Justice AC, Birnie K, et al. Injection Drug Use and Hepatitis C as Risk Factors for Mortality in HIV-Infected Individuals: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):348-354. doi:10.1097/QAI.0000000000000603
14. Suárez-García I, Sobrino-Vegas P, Dalmau D, et al. Clinical outcomes of patients infected with HIV through use of injected drugs compared to patients infected through sexual transmission: late presentation, delayed anti-retroviral treatment and higher mortality. *Addiction.* 2016;111(7):1235-1245. doi:10.1111/add.13348
15. Sellier P, Hamet G, Brun A, et al. Mortality of People Living with HIV in Paris Area from 2011 to 2015. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020;36(5):373-380. doi:10.1089/AID.2019.0143

16. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1002-1012. doi:10.1016/j.cgh.2010.08.024
17. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S6-S9. doi:10.1016/j.jhep.2005.11.004
18. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol*. 2002;63(2):179-186. doi:10.15288/jsa.2002.63.179
19. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40:578-584.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
21. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-1556. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003
22. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323
23. Younossi ZM, Paik JM, Stepanova M, Ong J, Alqahtani S, Henry L. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2024;80(5):694-701. doi:10.1016/j.jhep.2024.01.014

24. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023.
doi:10.1002/hep.25762
25. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
doi:10.1056/NEJM200102153440706
26. Michel M, Labenz C, Wahl A, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic steatohepatitis with significant fibrosis in people with HIV. *AIDS*. 2022;36(12):1665-1674.
doi:10.1097/QAD.0000000000003312
27. 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):1621-1632. doi:10.1097/QAD.0000000000001504
28. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9674-9693.
doi:10.3748/wjg.v22.i44.9674
29. 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):2635-2643.
doi:10.1097/QAD.0000000000001241
30. 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):464-473.
doi:10.1097/QAI.0b013e318198a88a

31. Chew KW, Wu K, Tassiopoulos K, et al. Liver Inflammation Is Common and Linked to Metabolic Derangements in Persons With Treated Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e571-e579. doi:10.1093/cid/ciac708
32. Wegermann K, Moylan C, Naggie S. Fatty Liver Disease: Enter the Metabolic Era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023;20(6):405-418. doi:10.1007/s11904-023-00669-7
33. EACS (European AIDS Clinical Society). *EACS Guidelines Version 12.0, 2024*. European AIDS Clinical Society; 2024. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
34. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-1835. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005
35. Worobey M, Telfer P, Souquière S, et al. Island biogeography reveals the deep history of SIV [published correction appears in *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1319]. *Science*. 2010;329(5998):1487. doi:10.1126/science.1193550
36. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):250-252.
37. Yilmaz G, Midilli K, Türkoğlu S, et al. Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):286-290. doi:10.1016/j.ijid.2005.06.011
38. Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf. Accessed February 2, 2025.

39. Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc.* 2019;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25355. doi:10.1002/jia2.25355
40. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS.* 2020;34(11):1643-1656. doi:10.1097/QAD.0000000000002593
41. CDC. World AIDS Day—December 1, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:1073. doi:10.15585/mmwr.mm6847a1.
42. Osório D, Munyangaju I, Nacarapa E, Muhiwa A, Nhangave AV, Ramos JM. Mother-to-child transmission of HIV infection and its associated factors in the district of Bilene, Gaza Province-Mozambique. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260941. Published 2021 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0260941
43. Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(5):303-304. doi:10.1016/S1473-3099(10)70089-X.
44. Koyanagi Y, Watanabe T. (Mechanisms of HIV replication and anti-HIV drug action). *Nihon Rinsho.* 2010;68(3):378-381.
45. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(1):5-14. doi:10.4415/ANN_10_01_02
46. Çalık Başaran N, Ünal S. HIV Enfeksiyonu ve Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS). In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji.* 4th ed. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi; 2017:695-715.

47. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):138. Published 2022 Feb 14. doi:10.3390/toxins14020138
48. HIV-AIDS.E1_Kitabi_Surum.3.Pdf. Available from: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/02/HIV-AIDS.E1_Kitabi_Surum.3.pdf. Accessed February 2, 2025.
49. The Natural History and Clinical Features of HIV Infection in Adults and Adolescents - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.cn/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents>. Accessed February 2, 2025.
50. Zhang Y, Yang H, Yu J, Wei H. Rapid and sensitive detection of HIV-1 p24 antigen by immunomagnetic separation coupled with catalytic fluorescent immunoassay. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(22):6115-6121. doi:10.1007/s00216-016-9722-6
51. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003;17(13):1871-1879. doi:10.1097/00002030-200309050-00005
52. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2014.
53. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, et al. Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population. *JAMA*. 2016;315(7):682-690. doi:10.1001/jama.2016.0286
54. What to Start: Initial Combination Antiretroviral Regimens | NIH. *U.S. Department of Health and Human Services*. [Internet]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination>. Accessed February 2, 2025.

55. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
56. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808-822. doi:10.1056/NEJMoa1507198
57. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol*. 2016;18:50-56. doi:10.1016/j.coviro.2016.03.004
58. Natural History of HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513653/>. Accessed February 2, 2025.
59. HIV Life Cycle: Site Inhibitors of Viral Replication. *University of Washington HIV Curriculum*. Available from: <https://cdn.hiv.uw.edu/doc/497-2/hiv-life-cycle-site-inhibitors-viral-replication.jpg>. Accessed February 2, 2025.
60. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation [published correction appears in *Nat Immunol*. 2021 Feb;22(2):254. doi: 10.1038/s41590-020-00846-5.]. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826-831. doi:10.1038/ni.3790
61. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816-827. doi:10.1016/j.cell.2015.02.010
62. Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010;267(6):543-560. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x

63. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822-1832. doi:10.1038/s41591-019-0675-0
64. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(8):551-567. doi:10.1038/nrd.2016.39
65. Kara E, İnkaya AÇ, Aydın Haklı D, Demirkan K, Ünal S. Polypharmacy and drug-related problems among people living with HIV/AIDS: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2019;49(1):222-229. Published 2019 Feb 11. doi:10.3906/sag-1807-295
66. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol*. 2017;187(1):44-52. doi:10.1111/cei.12814
67. İnkaya AÇ. HIV Enfeksiyonu ve İnflamasyon. 2021. p. 6-12.
68. Effros RB. The silent war of CMV in aging and HIV infection. *Mech Ageing Dev*. 2016;158:46-52. doi:10.1016/j.mad.2015.09.003
69. Assessing immune aging in HIV-infected patients - PMC. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5538339/>. Accessed February 3, 2025.
70. Doitsh G, Galloway NL, Geng X, et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection [published correction appears in *Nature*. 2017 Apr 6;544(7648):124. doi: 10.1038/nature22066.]. *Nature*. 2014;505(7484):509-514. doi:10.1038/nature12940
71. Massanella M, Fromentin R, Chomont N. Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):234-241. doi:10.1097/COH.0000000000000230
72. Uday NS, Hunt PW. Role of immune activation in progression to AIDS. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):131-137. doi:10.1097/COH.0000000000000242

73. Greene M, Gandhi RT, Bogorodskaya M, Givens J, eds. HIV infection in older adults. In: *UpToDate*. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hiv-infection-in-older-adults>. Accessed February 4, 2025.

74. Lagathu C, Béréziat V, Gorwood J, et al. Metabolic complications affecting adipose tissue, lipid and glucose metabolism associated with HIV antiretroviral treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):829-840. doi:10.1080/14740338.2019.1644317

75. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*. 2003;17(7):971-979. doi:10.1097/00002030-200305020-00005

76. Gelpi M, Knudsen AD, Larsen KB, et al. Long-lasting alterations in adipose tissue density and adiponectin production in people living with HIV after thymidine analogues exposure. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):708. Published 2019 Aug 9. doi:10.1186/s12879-019-4347-y

77. Cervo A, Shengir M, Patel K, Sebastiani G. NASH in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17(6):601-614. doi:10.1007/s11904-020-00531-0

78. Rockstroh JK. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017;14(2):47-53. doi:10.1007/s11904-017-0351-2

79. Stires H, LaMori J, Chow W, et al. Weight Gain and Related Comorbidities Following Antiretroviral Initiation in the 2000s: A Systematic Literature Review. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021;37(11):834-841. doi:10.1089/AID.2020.0216

80. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body Composition Changes After Initiation of Raltegravir or Protease Inhibitors: ACTG A5260s [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):174. doi: 10.1093/cid/ciaa1740.]. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):853-862. doi:10.1093/cid/ciw017
81. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Long-term body composition changes in antiretroviral-treated HIV-infected individuals. *AIDS*. 2016;30(18):2805-2813. doi:10.1097/QAD.0000000000001248
82. Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(1):25-40. doi:10.1007/s40262-016-0424-1
83. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020;21(10):617-624. doi:10.1111/hiv.12878
84. Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, et al. Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2177-2185. doi:10.1093/jac/dky145
85. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(4):e25484. doi:10.1002/jia2.25484
86. Nduka CU, Stranges S, Kimani PK, Sarki AM, Uthman OA. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(6):10.1002/dmrr.2902. doi:10.1002/dmrr.2902

87. Wood BR. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in persons with HIV: understanding the serious implications and renaming of 'fatty liver disease'. *AIDS*. 2023;37(14):2245-2246. doi:10.1097/QAD.0000000000003687
88. Perazzo H, Pacheco AG, Griep RH; Collaborators. Changing from NAFLD through MAFLD to MASLD: Similar prevalence and risk factors in a large Brazilian cohort. *J Hepatol*. 2024;80(2):e72-e74. doi:10.1016/j.jhep.2023.08.025
89. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017-2018. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252164. Published 2021 Jun 3. doi:10.1371/journal.pone.0252164
90. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-861. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
91. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004
92. Le MH, Le DM, Baez TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *J Hepatol*. 2023;79(2):287-295. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.040
93. Li, Y., Yang, P., Ye, J. *et al*. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis* 23, 117 (2024).doi:10.1186/s12944-024-02108-x
94. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68(2):280-295. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.014

95. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909-916. doi:10.1053/jhep.2003.50132
96. Jin X, Ye YF, Chen SH, Yu CH, Liu J, Li YM. MicroRNA expression pattern in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):289-297. doi:10.1016/j.dld.2008.08.008
97. Hand NJ, Master ZR, Le Lay J, Friedman JR. Hepatic function is preserved in the absence of mature microRNAs. *Hepatology*. 2009;49(2):618-626. doi:10.1002/hep.22656
98. Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(45):5633-5640. doi:10.3748/wjg.15.5633
99. Pagadala M, Kasumov T, McCullough AJ, Zein NN, Kirwan JP. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):365-371. doi:10.1016/j.tem.2012.04.005
100. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373-379. doi:10.1053/jhep.2002.30692
101. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1183-1192. doi:10.1053/gast.2001.23256
102. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133(2):496-506. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.068

103. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):823-828. doi:10.1016/j.dld.2009.03.005
104. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775
105. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, Viña JR, Viña J. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci.* 1989;45(2):183-187. doi:10.1016/0024-3205(89)90293-2
106. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136(6):727-733.
107. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1155-1163. doi:10.1016/s0016-5085(99)70401-4
108. Viganò M, Vergani A, Trombini P, Paleari F, Piperno A. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology.* 2000;118(5):986-987. doi:10.1016/s0016-5085(00)70193-4
109. Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998;25(1):219-236. doi:10.1016/s0889-8545(05)70366-1
110. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 1999;30(4):847-850. doi:10.1002/hep.510300407
111. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science.* 1996;274(5290):1185-1188. doi:10.1126/science.274.5290.1185

112. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2004;113(3):414-424. doi:10.1172/JCI19511
113. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest*. 2003;112(1):91-100. doi:10.1172/JCI17797
114. Savvidou S, Hytioglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(8):765-772. doi:10.1097/MCG.0b013e31819e9048
115. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018;68(2):280-295. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.014
116. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
117. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016;64(2):399-408. doi:10.1016/j.jhep.2015.08.038
118. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206-211. doi:10.1136/gut.48.2.206

119. Caussy C, Hsu C, Lo MT, et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2018;68(3):918-932. doi:10.1002/hep.29892
120. Rahman K, Desai C, Iyer SS, et al. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology*. 2016;151(4):733-746.e12. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.022
121. Zamora-Valdés D, Méndez-Sánchez N. Experimental evidence of obstructive sleep apnea syndrome as a second hit accomplice in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Ann Hepatol*. 2007;6(4):281-283.
122. Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol*. 2019;10:419. Published 2019 Apr 17. doi:10.3389/fphys.2019.00419
123. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):117. Published 2024 Apr 22. doi:10.1186/s12944-024-02108-x
124. Wang J, Wu AH, Stanczyk FZ, et al. Associations Between Reproductive and Hormone-Related Factors and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Multiethnic Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(6):1258-1266.e1. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.012
125. Sheth SG, Chopra S, Reau N, Meyer C, eds. Clinical features and diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in adults. In: *UpToDate*. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-in-adults>. Accessed March 19, 2025.

126. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-1362. doi:10.1002/hep.510300604
127. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Ann Hepatol*. 2007;6(3):161-163.
128. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38-45. doi:10.1093/aje/kws448
129. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-798. doi:10.1002/hep.22429
130. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1925-1931. doi:10.1007/s10620-012-2098-3.
131. Ruhl CE, Everhart JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):65-76. doi:10.1111/apt.13012
132. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-1109. doi:10.1016/0016-5085(94)90235-6
133. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):387-396. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03896.x

134. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402.

135. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762

136. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):9026-9037. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9026

137. Karal Ö, Toprak S. Yağlı bir karaciğerin ultrasonografik görüntüleri üzerinde hisyogram bazlı kantitatif derecelendirme. *Gazi Univ J Sci Part C Design Technol.* 2020;8(2):306-319.

138. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-36. doi:10.1002/hep.21669

139. Qi S, Wei X, Zhao J, et al. Performance of MAST, FAST, and MEFIB in predicting metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024;39(8):1656-1662. doi:10.1111/jgh.16589

140. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496

141. Ozturk A, Olson MC, Samir AE, Venkatesh SK. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(9):3037-3050. doi:10.1007/s00261-021-03269-4
142. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(4):770-785. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.044
143. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-1501. doi:10.1002/hep.29302
144. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-425. doi:10.1148/radiol.14140754
145. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-7251. doi:10.3748/wjg.v22.i32.7236
146. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18(2):163-173. doi:10.3350/cmh.2012.18.2.163
147. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int*. 2017;11(1):70-78. doi:10.1007/s12072-016-9772-z
148. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56(7):968-973. doi:10.1136/gut.2006.111302

149. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208. doi:10.1002/hep.24624
150. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*. 2012;171(2):353-360. doi:10.1007/s00431-011-1558-7
151. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2025;81(2):672-724. doi:10.1097/HEP.0000000000000843
152. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(9):605-607.
153. Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17654-17663. Published 2015 Oct 15.
154. Son, C. G. (2015). The technological concept of Fibroscan and its clinical usefulness in the traditional Korean medical field. *The Journal of Internal Korean Medicine*, 36(1), 85-92.
155. 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):1621-1632. doi:10.1097/QAD.0000000000001504
156. Kalligeros M, Vassilopoulos A, Shehadeh F, et al. Prevalence and Characteristics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis in People Living With HIV Monoinfection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1708-1722. doi:10.1016/j.cgh.2023.01.001

157. Cervo A, Shengir M, Patel K, Sebastiani G. NASH in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(6):601-614. doi:10.1007/s11904-020-00531-0
158. Gawrieh S, Vilar-Gomez E, Woreta TA, et al. Prevalence of steatotic liver disease, MASLD, MetALD and significant fibrosis in people with HIV in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(5):666-679. doi:10.1111/apt.17849
159. Price JC, Ma Y, Kuniholm MH, et al. Human Immunodeficiency Virus Is Associated With Elevated FibroScan-Aspartate Aminotransferase (FAST) Score. *Clin Infect Dis.* 2022;75(12):2119-2127. doi:10.1093/cid/ciac337
160. Guaraldi G, Milic J, Renzetti S, et al. The effect of weight gain and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease on liver fibrosis progression and regression in people with HIV. *AIDS.* 2024;38(9):1323-1332. doi:10.1097/QAD.0000000000003903
161. Lemoine M, Assoumou L, Girard PM, et al. Screening HIV Patients at Risk for NAFLD Using MRI-PDFF and Transient Elastography: A European Multicenter Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(3):713-722.e3. doi:10.1016/j.cgh.2022.03.048
162. Manzano-Nunez R, Rivera-Esteban J, Navarro J, et al. Uncovering the NAFLD burden in people living with HIV from high- and middle-income nations: a meta-analysis with a data gap from Subsaharan Africa. *J Int AIDS Soc.* 2023;26(3):e26072. doi:10.1002/jia2.26072
163. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;13(4):114-116. Published 2019 Apr 30. doi:10.1002/cld.740

164. Yanavich C, Pacheco AG, Cardoso SW, et al. Diagnostic value of serological biomarkers for detection of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and/or advanced liver fibrosis in people living with HIV. *HIV Med.* 2021;22(6):445-456. doi:10.1111/hiv.13060

165 Rizza SA, El Atrouni W, Bhatia R, Temesgen Z. Advances in HIV therapeutics: A report from the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, Washington, USA; February 13-16, 2017. *Drugs Future.* 2017;42(4):241. doi:10.1358/dof.2017.042.04.2625317.

166. Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):211-223. doi:10.1016/S2468-1253(16)30120-0

167. 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. doi:10.1007/s40121-018-0229-7

168. 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. doi:10.1097/QAI.0000000000001936

169. Guaraldi G, Maurice JB, Marzolini C, et al. New Drugs for NASH and HIV Infection: Great Expectations for a Great Need. *Hepatology.* 2020;71(5):1831-1844. doi:10.1002/hep.31177

170. Dekkers CC, Westerink J, Hoepelman AIM, Arends JE. Overcoming Obstacles in Lipid-lowering Therapy in Patients with HIV - A Systematic Review of Current Evidence. *AIDS Rev.* 2018;20(4):205-219. doi:10.24875/AIDSRev.18000016

171. Limone P, Biglino A, Valle M, et al. Insulin resistance in HIV-infected patients: relationship with pro-inflammatory cytokines released by peripheral leukocytes. *J Infect.* 2003;47(1):52-58. doi:10.1016/s0163-4453(03)00055-0
172. 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):464-473. doi:10.1097/QAI.0b013e318198a88a
173. Lui G, Wong VW, Wong GL, et al. Liver fibrosis and fatty liver in Asian HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(4):411-421. doi:10.1111/apt.13702
174. 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. Published 2014 Jan 31. doi:10.1371/journal.pone.0087596
175. 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):1621-1632. doi:10.1097/QAD.0000000000001504
176. Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):211-223. doi:10.1016/S2468-1253(16)30120-0
177. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, et al. EACS Governing Board. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med.* 2023;24(11):1126-1136. doi:10.1111/hiv.13542.
178. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults [published correction appears in *Obes Facts.* 2016;9(1):64. doi:10.1159/000444869.]. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721.

179. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
180. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361. doi:10.1093/eurheartj/ehr112
181. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4685. doi:10.1210/jc.2015-3649.]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969-2989. doi:10.1210/jc.2011-3213
182. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL
183. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/507911>.
184. Yapali S, Çiçek B. Yağlı Karaciğer Hastalığı: Yeni Terminolojilerin Anlaşılması ve Klinik Yönetim. 2023.

185. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):e3. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30055-8.]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-373. doi:10.1016/S2468-1253(19)30383-8
186. Chang PE, Goh GB, Ngu JH, Tan HK, Tan CK. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(1):91-106. doi:10.4292/wjgpt.v7.i1.91
187. Sebastiani G, Cinque F, Cascio A, Rockstroh JK, Guaraldi G. Inclusive healthcare in light of the new MASLD guidelines: Should people living with HIV be screened for liver fibrosis? *J Hepatol*. 2025;82(1):e18-e20.
188. Rasoulinejad M, Badie BM, Khatami SR, et al. Prevalence and factors associated with hepatic steatosis and fibrosis using Fibroscan in HIV-positive patients treated with anti-retroviral (ARV) medicines referred to the biggest hospital in Tehran, 2018 to 2019. *Open AIDS J*. 2020;14(1):108-113. doi:10.2174/1874613602014010108.
189. 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):1471-1477. doi:10.1016/j.dld.2016.08.117
190. van Eekeren LE, Vadaq N, Vos WAJW, et al. Liver Steatosis is Prevalent in Lean People With HIV and Associated With Exposure to Antiretroviral Treatment-A Cross-sectional Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(6):ofae266. Published 2024 May 7. doi:10.1093/ofid/ofae266

191. Milic J, Menozzi V, Schepis F, et al. Liver steatosis and nonalcoholic fatty liver disease with fibrosis are predictors of frailty in people living with HIV. *AIDS*. 2020;34(13):1915-1921. doi:10.1097/QAD.0000000000002650
192. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
193. Marti-Aguado D, Clemente-Sanchez A, Bataller R. Cigarette smoking and liver diseases. *J Hepatol*. 2022;77(1):191-205. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.016
194. Jin D, Jin S, Zhou T, et al. Regional variation in NAFLD prevalence and risk factors among people living with HIV in Europe: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2024;11:1295165. Published 2024 Jan 4. doi:10.3389/fpubh.2023.1295165
195. Benmassaoud A, Ghali P, Cox J, et al. Screening for nonalcoholic steatohepatitis by using cytokeratin 18 and transient elastography in HIV mono-infection. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191985. Published 2018 Jan 30. doi:10.1371/journal.pone.0191985
196. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):182-187. doi:10.1097/MCG.0b013e318264181d
197. Guaraldi G, Lonardo A, Maia L, Palella FJ Jr. Metabolic concerns in aging HIV-infected persons: from serum lipid phenotype to fatty liver. *AIDS*. 2017;31 Suppl 2:S147-S156. doi:10.1097/QAD.0000000000001483
198. Barceló C, Guidi M, Thorball CW, et al. Impact of Genetic and Nongenetic Factors on Body Mass Index and Waist-Hip Ratio Change in HIV-Infected Individuals Initiating Antiretroviral Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(1):ofz464. Published 2020 Jan 22. doi:10.1093/ofid/ofz464

199. Tate T, Willig AL, Willig JH, et al. HIV infection and obesity: where did all the wasting go?. *Antivir Ther.* 2012;17(7):1281-1289. doi:10.3851/IMP2348
200. Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, et al. Weight Gain: A Possible Side Effect of All Antiretrovirals. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx239. Published 2017 Nov 3. doi:10.1093/ofid/ofx239
201. Guaraldi G, Bonfanti P, Di Biagio A, et al. Evidence gaps on weight gain in people living with HIV: a scoping review to define a research agenda. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):230. Published 2023 Apr 14. doi:10.1186/s12879-023-08174-3
202. Bischoff J, Gu W, Schwarze-Zander C, et al. Stratifying the risk of NAFLD in patients with HIV under combination antiretroviral therapy (cART). *EClinicalMedicine.* 2021;40:101116. Published 2021 Sep 5. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101116
203. Kirkegaard-Klitbo DM, Thomsen MT, Gelpi M, Bendtsen F, Nielsen SD, Benfield T. Hepatic Steatosis Associated With Exposure to Elvitegravir and Raltegravir. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):e811-e814. doi:10.1093/cid/ciab057
204. 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):250-257. doi:10.1086/589294
205. Değertekin B, Tozun N, Demir F, et al. The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(3):302-312. doi:10.5152/tjg.2021.20062
206. Maurice JB, Goldin R, Hall A, et al. Increased Body Mass Index and Type 2 Diabetes Are the Main Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in Liver Biopsies of Patients With Human Immunodeficiency Virus Monoinfection. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e2184-e2193. doi:10.1093/cid/ciaa1302

