



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KAROTİS VE BRAKİAL ARTER DUVAR KALINLIK ÖLÇÜMÜ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP BİLGİÇ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. BİRCAN KAYAASLAN

ANKARA 2021

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KAROTİS VE BRAKİAL ARTER DUVAR KALINLIK ÖLÇÜMÜ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİ İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

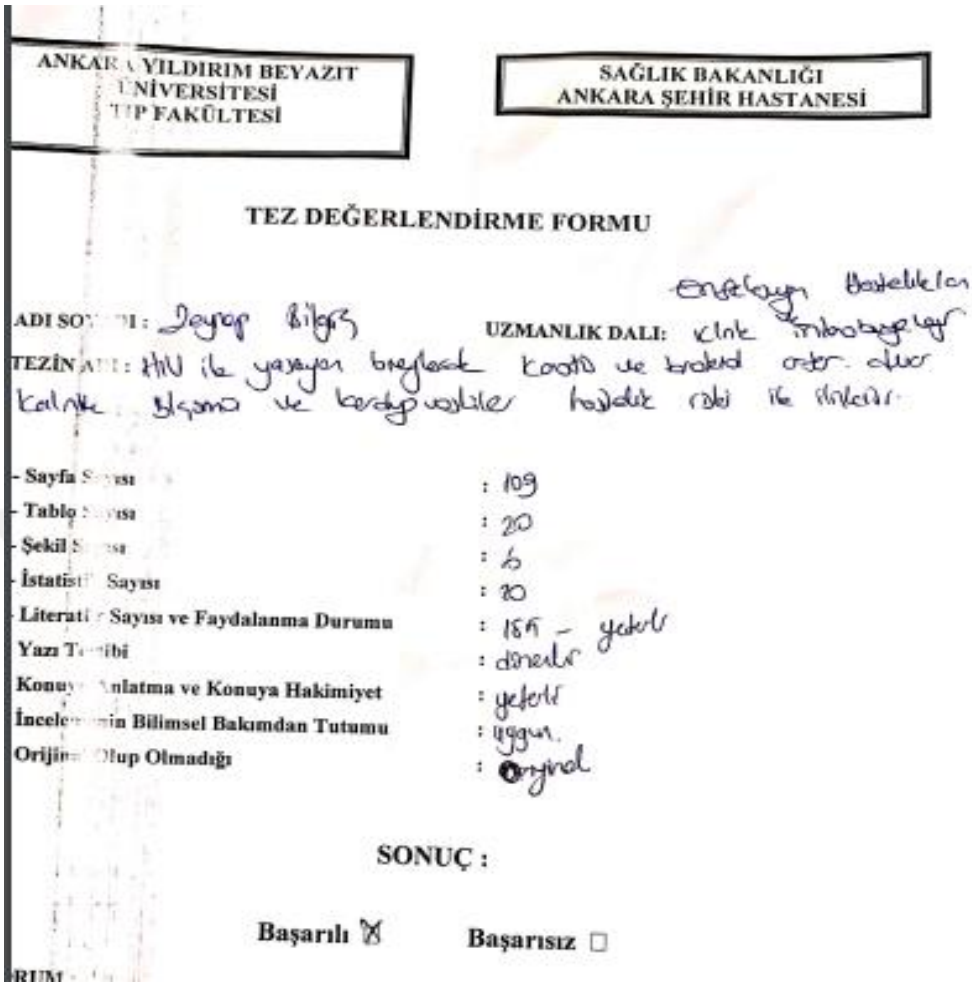
DR. ZEYNEP BİLGİÇ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. BİRCAN KAYAASLAN

ANKARA 2021

KABUL ve ONAY



ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: Zeynep Bilgiç UZMANLIK DALI: Klinik Embriyoloji Laboratuvarı

TEZİN ADI: HIV ile yaşayan bireylerde kanser ve kanser dışı ölüm oranları ile kanser ve kanser dışı hastalık riski ile ilişkisi

- Sayfa Sayısı	: 109
- Tablo Sayısı	: 20
- Şekil Sayısı	: 6
- İstatistik Sayısı	: 20
- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: 184 - yeterli
Yazı Tarzı ve Tertibi	: dönemler
Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: yeterli
İncelenenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: uygun.
Orijinal Olup Olmadığı	: Orijinal

SONUÇ :

Başarılı ☒ **Başarısız** ☐

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

07/07/2021

Zeynep BİLGİÇ

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca maddi manevi tüm sıkıntılarımda yanımda olan, bizlere hekimliği ve daha da önemlisi "iyi insan olmayı" öğreten, gelecek hayatımda nerede olursam olayım anılarımda ve kalbimde yerinin hiç değişmeyeceğini bildiğim, ismi kalbine tecelli eden sevgili ablam, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rahmet Güner'e,

Çok kıymetli tecrübeleri ile eğitimimizi her zaman destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turan Buzgan'a,

Çalışkanlığı, zekası ve engin bilgileri ile bizlere her zaman örnek olan, kalbi ve vicdanı da en az mantığı kadar derin, hayatımın her alanında görüşlerine çok değer verdiğim, hayatıma olan katkılarını saymakla bitiremeyeceğim, sevgisini ve içtenliğini her zaman kalbimde hissettiğim, tez çalışmam boyunca sabırla ve özveriyle bana destek olan, çok sevgili ablam, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bircan Kayaaslan'a,

Her türlü problemimde kapısını çaldığım, hasta olduğum zaman evime kadar gelip yardım ettiği günleri hayatım boyunca unutmayacağım sevgili ablam Dr. Öğr. Gör. Ayşe Kaya Kalem'e, sakinliği ve güzel kalbi ile yanındaki herkese huzur veren, yanında iken kalbinin sıcaklığını her zaman hissettiğim sevgili ablam Dr. Öğr. Gör. İmran Hasanoğlu'na, kendisini asistanlığımın son yıllarında tanımış olsam da sanki yıllardır berabermişcesine yakın hissettiğim, bana desteklerini asla unutamayacağım sevgili ablam Dr. Öğr. Gör. Fatma Eser'e,

Tez çalışmamda ultrasonografi çekimlerini özveri ile yapan, desteklerini esirgemeyen radyoloji bölümünden Uzm. Dr. Murathan Köksal'a,

Asistanlık hayatımı güzelleştiren, bana arkadaştan öte kardeş olan, her sıkıntımda kendimi yanlarında bulduğum Dilek Asiltürk ve Zeynep Oktay'a,

Dostlukları benim için çok kıymetli olan, görmeyince özlediğim, hayatımın geri kalanında ayrı kalsak dahi benim için yerleri çok özel olacak olan canım arkadaşlarım Rüveyda Korkmazer, Zeynep Atalay, Gamze Kaya'ya,

İsmini sayamadığım, hepsini ayrı ayrı çok sevdiğim, kendilerinden ayrılma düşüncesi şimdiden gözlerimi dolduran, hayatımdaki yerleri çok kıymetli olan bütün asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmem de emekleri çok büyük olan, beni yetiştiren büyüten sevgili annem Ayşe Ünsal ve babam Ahmet Ünsal'a, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, en kötü günlerimde yanımda olan, varlıklarına şükrettiğim kardeşlerim Gülnur ve Gülşah Ünsal'a,

Sonradan hayatıma girseler de bana yeni bir aile kazandıran, haklarını ödeyemeyeceğim, iyilik dolu kalpleri ile her zaman yanımda olan Hacer ve Hayri Bilgiç'e,

Asistanlık hayatımla birlikte başlayan evlilik sürecimde bana her zaman destek olan, birlikte her zorluğu göğüslediğimiz, sevinci de hüznü de her zaman paylaştığım yol arkadaşım, sevgili eşim Hasan Basri Bilgiç'e,

Ve son olarak, hayatıma geldiği ilk günden beri kendimi karanlıkta hissettiğim her an gönlüme güneş olan, sevgisini kelimelerle ifade edemediğim, içimde yeni bir ben bulmama vesile olan canım oğlum, gözümün nuru Kerem'e

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Zeynep Bilgiç

Ankara- Haziran 2021

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY ..... **i**
BEYAN ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
KISALTMALAR ..... **x**
ŞEKİLLER ..... **xii**
TABLOLAR ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. HIV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi 3
2.2. HIV Moleküler Yapısı 4
2.3. HIV Enfeksiyonu Kliniği 5
2.3.1. Erken HIV Enfeksiyonu 8
2.3.2. Serokonversiyon 8
2.3.3. Kronik HIV Enfeksiyonu 9
2.3.3.1. Asemptomatik Enfeksiyon 9
2.3.3.2. Erken Semptomatik Dönem 9
2.3.3.3. AIDS ve İleri HIV Enfeksiyonu 10
2.4. HIV Enfeksiyonu Tedavisi 10
2.4.1. Nükleozid-Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI) 14
2.4.2. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI) 14
2.4.3. Proteaz İnhibitörleri (PI) 14
2.4.4. Giriş İnhibitörleri (Gİ) 15
2.4.5. İntegraz İnhibitörleri (INSTI) 15
2.5. HIV Enfeksiyonu ve Uzun Dönemde Ortaya Çıkan Etkileri 16
2.5.1. HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar 16
2.5.2. HIV Enfeksiyonunda Ateroskleroz Patogenezi 17
2.5.2.1. Kronik İnflamasyon, İmmünaktivasyon ve Ateroskleroz İlişkisi 17
2.5.2.2. Mikrobiyal Translokasyon ve Ateroskleroz İlişkisi 19

2.5.2.3. CMV Ko-enfeksiyonu ve Ateroskleroz İlişkisi 21
2.5.2.4. ART kullanımı ve Ateroskleroz İlişkisi 21
2.6. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Genel Risk Faktörleri 22
2.6.1. Yaş 22
2.6.2. Aile Öyküsü 23
2.6.3. Sigara Kullanımı 23
2.6.4. Hipertansiyon 24
2.6.5. Obezite 24
2.6.6. Diyabet 25
2.6.7. Dislipidemi 25
2.7. HIV ile Yaşayan Bireylerde KVH Riskini Öngörmede Kullanılan Yöntemler 26
2.7.1. Framingham Risk Skorlama (FRS) Sistemi 26
2.7.2. PROCAM Risk Skorlama Sistemi 27
2.7.3. SCORE Risk Skorlama Sistemi 27
2.7.3.1. D:A:D Risk Skorlama Sistemi 28
2.8. KVH Riskini Öngörmede Karotis ve Brakial Arter IMT Ölçümü 28
2.8.1. HIV ile Yaşayan Bireylerde cIMT ve KVH ilişkisi 30
2.8.2. HIV ile Yaşayan Bireylerde Brakial Arter IMT ve KVH ilişkisi 33
3. MATERYAL ve METOD 35
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hasta Gruplarının Özellikleri 35
3.2. cIMT ve Brakial Arter İntima-Media Kalınlık (IMT) Ölçümü 37
3.3 İstatistik 38
4. BULGULAR 39
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri 39
4.1.1. Demografik Özellikler 39
4.1.2. KVH Risk Faktörleri Açısından Grupların Özellikleri 39
4.1.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Framingham Risk Skorlarının Karşılaştırılması 40
4.1.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Özellikleri 41
4.1.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Karotis ve Brakial Arter IMT Ölçüm Sonuçları 42
4.1.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Gruplarına Göre cIMT, Brakial Arter IMT ve KVH Risk Skorlarının İncelenmesi 42
4.1.7. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre cIMT, Brakial Arter IMT ve KVH Risk Skorlarının İncelenmesi 43

4.2. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Alt Grup Analizleri 44
4.2.1. Subklinik Ateroskleroz ve Yaş-Cinsiyet İlişkisi 44
4.2.2. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Klinik Özellikleri 45
4.2.3. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Laboratuvar Özellikleri 46
4.2.4. Hasta Grubunda Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre KVH Risk Skorlamaları 48
4.3. Hasta Grubunda cIMT ve Brakial Arter IMT ile FRS ve D:A:D Skorlarının İlişkisinin İncelenmesi 49
4.4. Kontrol Grubunda cIMT ve Brakial Arter IMT ile FRS İlişkisinin İncelenmesi 51
4.5. cIMT ve Brakial Arter IMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri 52
4.5.1. cIMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri 52
4.5.2. Brakial Arter IMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri 53
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 71
7. KAYNAKLAR 73
8. EKLER 91
ÖZGEÇMİŞ 92

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda HIV enfeksiyonunun karotis ve brakial arter intima-media kalınlığına (IMT) herhangi bir etkisinin olup olmadığı ve HIV ile yaşayan bireylerde karotis ve brakial arter IMT ölçümünün geleneksel kardiyovasküler risk skorlamalarına bir katkısı olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takipli HIV ile enfekte 66 kişiden hasta grubu, HIV ile enfekte olmayan ve hasta grubu ile yaş-cinsiyet uyumlu 40 katılımcıdan ise kontrol grubu oluşturuldu. Gruplara B-mode USG ile cIMT ölçümü yapıldı. cIMT 0.9 mm ve üzeri subklinik ateroskleroz kabul edildi. Framingham risk skoru (FRS) ve D:A:D skorları hesaplandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun ortanca cIMT sırası ile 0.92 (0.45-1.45) mm ve 0.55 (0.35-1.25) mm olup aradaki fark anlamlıdır ($p<0.001$). Brakial arter IMT de benzer olarak hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (hasta ve kontrol grubunda sırası ile 0.45 (0.30-0.76) mm ve 0.35 (0.17-0.50) mm; $p<0.001$). Hasta ve kontrol grubunda katılımcılar 40 yaş altı ve üzeri iki gruba ayrıldığında cIMT ve brakial arter IMT sonuçları hasta grubunda daha yüksektir (her biri için $p<0.001$). Hasta grubunda FRS'nin hesaplanamadığı 30 yaş altı bireylerde ve FRS'ye göre düşük riskli gruplarda cIMT ile subklinik ateroskleroz saptanmıştır (sırası ile subklinik ateroskleroz oranları; %20, %62.9).

Sonuç: KVH riskinin normal popülasyona göre yüksek olduğu bilinen HIV ile enfekte bireylerde enfekte olmayan bireylere kıyasla cIMT ve brakial arter IMT anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HIV ile yaşayan bireylerde, özellikle genç yaşlarda, KVH riskinin hesaplanmasında geleneksel skorlama sistemleri ile gözden kaçan hastaların yakalanması için cIMT ölçümü oldukça faydalı gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: brakial arter IMT, karotis IMT, D:A:D, FRS, HIV

ABSTRACT

Objective: In our study, it was aimed to investigate whether HIV infection has any effect on carotid and brachial artery intima media thickness (IMT) and whether carotid and brachial artery IMT measurement contributes to traditional cardiovascular risk scoring in individuals living with HIV.

Materials and Methods: The patient group was formed from 66 HIV-infected people followed up in Ankara City Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, and the control group was formed from 40 non-HIV-infected patients who were age-sex matched with the patient group. CIMT measurement was performed with B-mode USG in the groups. cIMT 0.9 mm and above was considered subclinical atherosclerosis. Framingham risk score (FRS) and D: A: D scores calculated.

Results: The median cIMT of the patient and control groups was 0.92 (0.45-1.45) mm and 0.55 (0.35-1.25) mm, respectively, with a significant difference ($p<0.001$). Brachial artery IMT was similarly significantly higher in the patient group (0.45 (0.30-0.76) mm and 0.35 (0.17-0.50) mm in the patient and control groups, respectively; $p<0.001$). When the participants in the patient and control groups were divided into two groups, aged below 40 years and older, cIMT and brachial artery IMT results were higher in the patient group ($p<0.001$ for each). In the patient group, subclinical atherosclerosis was detected with cIMT in individuals under 30 years of age for whom FRS could not be calculated and in low-risk groups compared to FRS (subclinical atherosclerosis rates; 20%, 62.9%, respectively).

Conclusion: cIMT and brachial artery IMT were found to be significantly higher in HIV-infected individuals, who are known to have a higher CVD risk compared to the normal population, compared to uninfected individuals. The cIMT measurement seems to be very useful in calculating the CVD risk in individuals living with HIV, especially at young ages, in catching patients who are overlooked by traditional scoring systems.

Key Words: brachial artery IMT, carotid IMT, D:A:D, FRS, HIV

KISALTMALAR

AHA : Amerikan Kalp Birliği

AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome

ASKH : Aterosklerotik kalp hastalıkları

cART : Kombine antiretroviral tedavi

cDNA : Complementary DNA

CDC : Center for Disease Control and Prevention

cIMT : Karotis arter intima-media kalınlığı

CMV : Sitomegalovirus

DAD : Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs

FRS : Framingham risk skoru

Gİ : Giriş inhibitörleri

HBV **:** Hepatit B Virüsü

HCV **:** Hepatit C Virüsü

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HIVAN : HIV-Associated nephropathy

hs-CRP : Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

INSTI : İntegraz inhibitörleri

IMT : Intima media thickness

KS : Kaposi sarkomu

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MAC : *Mycobacterium avium intracellulare kompleksi*

MI : Myokard infartüs

NNRTI : Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

NRTI : Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri

PCP : *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi

PGL : Persistan generalize lenfadenopati

PI : Proteaz inhibitörleri

PROCAM : Prospective Cardiovascular Münster sistemi

SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation

SIV : Simian immün yetmezlik virüsü

SMART : Strategies for Management of Antiretroviral Therapy

sTNFRI : Soluble tümör nekroz faktör reseptörü tip I

TK : Total kolesterol

TLR-4 : Toll-like reseptör 4

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

TNFRII : Tümör nekroz faktör reseptörü tip II

VKİ : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1. HIV-1 genom yapısı 5
Şekil 2. 2. Kronik inflamasyon patogenezinden sorumlu mekanizmalar [61]..... 18
Şekil 2. 3. HIV ilişkili aterogenezde hücresel faktörler [78] 21
Şekil 4. 1. Hasta grubunda FRS ve D:A:D sistemine göre oluşturulan risk gruplarının subklinik ateroskleroz oranları 49
Şekil 4. 2. Hasta grubunda cIMT ve FRS arasındaki ilişki..... 50
Şekil 4. 3. Hasta grubunda cIMT ve D:A:D skoru arasındaki ilişki 51

TABLOLAR

Tablo 2. 1. CDC 2014 HIV/AIDS evreleme sistemi 6
Tablo 2. 2. AIDS tanımlayıcı durumlar 7
Tablo 2. 3. Kullanım onayı olan antiretroviral ilaçlar 12
Tablo 2. 4. Daha önce tedavi almamış HIV ile enfekte bireyler için önerilen tedavi rejimleri [40] 13
Tablo 2. 5. Lipit düzeylerinin sınıflandırılması [94] 25
Tablo 3. 1. Hasta ve kontrol grubunda değerlendirilen laboratuvar tetkikleri 36
Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun biyofiziksel özellikleri ve komorbidite durumları 40
Tablo 4. 2. Hasta ve kontrol grubunun FRS'ye göre kategorizasyonu* 40
Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri 41
Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubunun karotis ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları 42
Tablo 4. 5. Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol grubunun cIMT, brakial arter IMT ve FRS karşılaştırılması 43
Tablo 4. 6. Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunun cIMT, brakial arter IMT ve FRS karşılaştırılması 44
Tablo 4. 7. HIV ile yaşayan bireylerin subklinik ateroskleroz varlığına göre demografik ve klinik özellikleri 45
Tablo 4. 8. HIV tanı süresine göre KVH risk skorları ve ultrasonografik ölçüm sonuçları 46
Tablo 4. 9. HIV ile yaşayan bireylerin subklinik ateroskleroz varlığına göre laboratuvar özellikleri 47
Tablo 4. 10. Hasta grubunda subklinik ateroskleroz varlığına göre FRS ve D:A:D skorları 48
Tablo 4. 11. FRS ve D:A:D skorlama sistemine göre oluşturulan alt gruplarda cIMT ve brakial arter IMT sonuçlarının karşılaştırılması 49

Tablo 4. 12. Kontrol grubunda FRS sistemine göre oluşturulan alt gruplarda cIMT ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları..... 52
Tablo 4. 13. cIMT artışı için regresyon analizi sonuçları 52
Tablo 4. 14. Brakial arter IMT için regresyon analizi sonuçları 53
Tablo 5. 1. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde cIMT ölçümü sonuçları 60

1. GİRİŞ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerde kombine antiretroviral tedavinin (cART) kullanımı, bu kişilerin yaşam beklentilerini önemli ölçüde artırmıştır. İlerleyen yaşla beraber bu popülasyonda diyabet, hipertansiyon, malignite, kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi kronik hastalık sıklığının artması beklenmektedir [1]. HIV ile enfekte kişiler, enfekte olmayan kişilere kıyasla, baskılanmış HIV RNA seviyelerine sahip olsalar dahi, subklinik ateroskleroz ve KVH'lar için daha büyük bir risk taşımaktadır. Devam eden düşük düzeyde viral replikasyonun bir sonucu olarak bağışıklık sistemindaki disregülasyon, kalıcı inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, HIV ile yaşayan bireylerdeki artmış KVH riskinde merkezi rol oynamaktadır [2]. Yine cART'nin kendisinin de KVH riskinde artışa neden olabildiği bilinmektedir. cART HIV enfeksiyonunun tedavisinde devrim niteliğinde olsa da, dislipidemi, insülin direnci, diyabet gibi KVH riskini artıran birçok metabolik yan etkiye sebep olabilmektedir. Bunun yanında cART kullanımı ile ilişkili olarak lökosit adherensinde bozukluk ve trombosit reaktivasyonu gibi durumlar da KVH riskinde artışa sebep olmaktadır [3].

KVH riskini öngörmede çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılan Framingham risk skoru (FRS) ile genel popülasyonda 10 yıllık KVH riski tahmin edilebilmektedir. Ancak bu skorlama sisteminde HIV enfeksiyonuna özel bir bilgi olmayıp HIV ile yaşayan bireylerde riski doğru öngörmeyebilir. D:A:D (Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs) skorlama sistemi ise geleneksel risk faktörlerinin yanında antiretroviral tedavinin de skorlamaya dahil edildiği HIV ile yaşayan bireyler için tasarlanmış özel bir denklemdir [4].

Karotis arter intima-media kalınlığı (cIMT), genel popülasyonda gelecekteki KVH olaylarını öngörmede kullanılan subklinik aterosklerozun ölçüm yöntemidir [5]. HIV enfeksiyonunun kendisinin subklinik ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu ilişkinin genç yaşlarda daha güçlü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur [6]. Çok sayıda çalışmada, HIV enfeksiyonu ile cIMT arasındaki ilişki incelenmiş ve HIV ile yaşayan bireylerde cIMT'nin normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [7-12]. Bazı çalışmalarda ise HIV ile yaşayan bireylerde ilerleyen yaşla beraber geleneksel KVH risk faktörlerinin daha baskın hale geldiği ve

HIV ile cIMT arasındaki ilişkinin bu yaş grubunda zayıfladığı gösterilmiştir [13]. Bunun yanında az sayıda çalışmada brakial arter intima-media kalınlık (brakial arter IMT) ölçümü de KVH riskini öngörmede FRS ile pozitif yönde ilişkili bulunmuş, kardiyak risk değerlendirilmesinde anlamlı olabileceği vurgulanmıştır [14].

Ülkemizde HIV ile enfekte birey sayısının artmakta olduğu göz önünde bulundurulduğunda genç popülasyonda KVH riskini öngörmede karotis ve brakial arter doppler ultrasonografisi kullanımı kolay bir yöntem gibi gözükmektedir. Çalışmamızda HIV enfeksiyonunun karotis ve brakial IMT'ye herhangi bir etkisinin olup olmadığı ve HIV ile yaşayan bireylerde karotis ve brakial arter IMT artışının geleneksel KVH risk skorlamalarına bir katkısı olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

HIV enfeksiyonu yıllar içinde immün sistemde harabiyet oluşturan ve ileri dönemde fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserlerle seyreden viral bir enfeksiyon hastalığıdır. HIV enfeksiyonunun ileri dönemine Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) yani "Akkiz (kazanılmış) İmmün Yetmezlik Sendromu" denilmektedir.

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olgularının saptanması ile AIDS tanımlanmıştır. PCP ve KS olguları o tarihe kadar sporadik olarak görülmekte ve herhangi bir soruna neden olmamakta iken, aynı tarihlerde Amerika Birleşik Devletleri'nde klinisyen ve epidemiyologlar özellikle genç homoseksüel erkeklerde, birlikte görülen ve tedavisi zor olan hastalık tablolarını fark etmiş ve bu olguları Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (Center for Disease Control and Prevention-CDC) bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşerek bu yeni hastalığa 1982 yılında "AIDS" adını vermişlerdir. 1983 yılında ise AIDS'e neden olan virüs HIV izole edilmiştir [15].

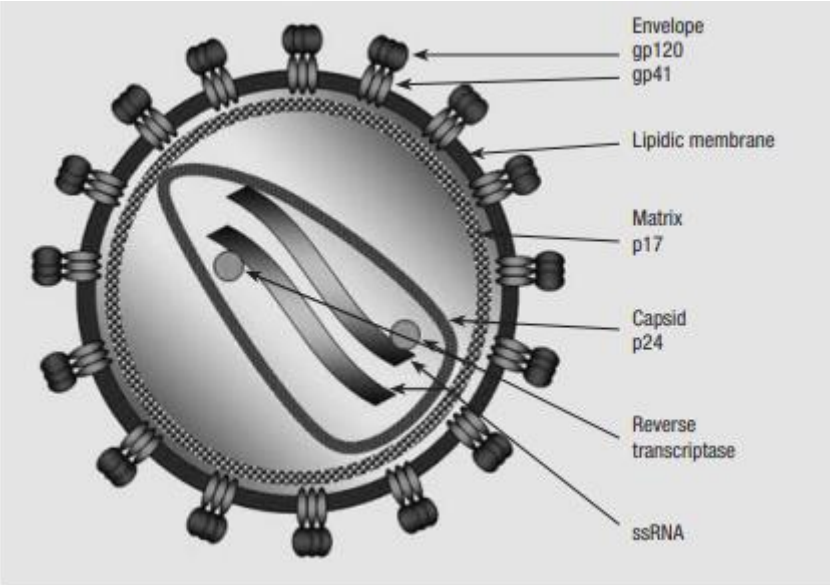
CDC verilerinde göre 2018 yılı itibariyle tüm dünyada 37.9 milyon HIV ile enfekte olgu bulunmaktadır. HIV enfeksiyonu son 30 yılda 35 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur. 2018 yılında 1.7 milyon yeni HIV olgusu saptanmış olup, yaklaşık 940 000 HIV enfeksiyonuna bağlı ölüm görülmüştür [16]. Ülkemizde ilk defa 1985 yılında bir AIDS olgusu ve bir HIV ile enfekte olgu saptanmış olup, 31 Ocak 2021 itibariyle 26.447 HIV (+) kişi ve 1974 AIDS vakası mevcuttur [17]. 2000-2014 yılları arasında yeni HIV enfeksiyonu görülme durumuna göre değerlendirildiğinde ülkemiz 'olgu sayısı %20'den fazla artan ülkeler' grubuna girmektedir [18].

2.2. HIV Moleküler Yapısı

HIV, lentivirüslerin retrovirüs alt ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki alt tipi vardır. HIV-2 esas olarak Batı Afrika'da bulunur. Avrupa, Brezilya ve Hindistan'da da bulunabilir. HIV-1 ve HIV-2'nin birçok biyolojik özelliği benzerdir ve aralarında çapraz reaksiyon vardır. HIV-2'de viral yük daha düşük ve hastalık progresyonu daha yavaştır [19].

Virion nükleokapsid yapısı 100 nm büyüklüğündedir ve ikozohedral bir yapı içerir. En dıştaki viral yapı zarftır. HIV partikülünün membranında 72 adet çıkıntı şeklinde zarf peplomerleri bulunmaktadır. Virionun en büyük moleküler ağırlığına sahip (gp 160) bu çıkıntıların her biri 9-10 nm uzunluğundadır. Zarf glikoproteini olarak bilinen gp 160 iki kısımdan oluşur. Bunlar yüzeyde serbest olarak bulunan gp 120 (surface = SU), yüzey ve membrana gömülü olarak bulunan gp 41 (transmembrane = TM) glikoproteinleridir. Gp 120 HIV'in hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunması ve birleşmesinde rol oynar. Transmembran proteini olan gp41 ise virusün hücre içerisine girişinde membranlar arası füzyon yapma özelliğine sahiptir. Gp 41 kovalent bağlarla gp120'yi viral yapıya bağlı tutar [20].

HIV partikül yapısı HIV-1 ve HIV-2 için benzerdir (Şekil 2.1). Diğer retrovirüslere benzer şekilde, gag (group-specific antigen) geni çekirdeğin (p24, p7, p6) ve matriksin (p17) yapısal proteinlerini kodlarken, env (envelope) geni hücre yüzey reseptörlerini tanıyan viral zarf glikoproteinleri olan gp120 ve gp41'i kodlar. Pol (polimeraz) geni ise, viral replikasyon için çok önemli olan revers transkiptaz, integraz ve proteaz enzimlerini kodlar [21]. Gag, env ve pol geni virüsün yapısal genleri olup, bunun yanında regülatör ve aksesuar proteinleri kodlayan genler de bulunmaktadır [21].



Şekil 2. 1. HIV-1 genom yapısı
(16 numaralı kaynaktan alınmıştır)

2.3. HIV Enfeksiyonu Kliniği

HIV enfeksiyonu immün sistemin ağır baskılanmasıyla seyreden ve birbirini takip eden evrelerden oluşan kronik bir enfeksiyondur. İmmün baskılanma bazı kişilerde kısa bir sürede ortaya çıkarken diğerlerinde bu süre daha uzun olabilmektedir (10-15 yıl). Bu farklılığın hem konakçıya hem de virüse bağlı faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bulaş sıklıkla cinsel yolla, kontamine kanla ve perinatal dönemde anneden bebeğe geçiş yoluyla olmaktadır. Viral yükün fazla olması, travmatik cinsel ilişki, başka bir cinsel yolla bulaşan hastalık olması, sünnetsizlik ve bazı genetik özellikler bulaş riskini artırmaktadır [22].

HIV enfeksiyonunu sınıflamak için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. İlk sınıflama CDC tarafından 1986 yılında yapılmış ve 1997'de ilk kez revize edilmiştir. 1986 yılında yapılan ilk sınıflamaya göre CDC HIV hastalarını 4 grupta sınıflandırmıştır [23].

Grup 1: Akut enfeksiyon

Grup 2: Asemptomatik enfeksiyon

Grup 3: Persistan generalize lenfadenopati

Grup 4: Semptomatik hastalık

Daha sonra 1993, 2008 ve en son 2014 yılında laboratuvar testleri, CD4 T lenfosit sayısı ve klinik bulgular da dikkate alınarak yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2.1) [24].

Tablo 2. 1. CDC 2014 HIV/AIDS evreleme sistemi

Evre	**Laboratuvar Bulgusu**	**Klinik Bulgu**
Evre 0	Doğrulanmış HIV testinden önceki 180 gün içindeki negatif veya tanımlanmamış HIV testi veya negatif veya tanımlanmamış HIV testinden 0-180 gün önce veya sonraki p24 antijeni veya HIV RNA/DNA varlığı	Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
Evre 1	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre /mm3 veya CD4 T lenfosit yüzdesi ≥26	Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
Evre 2	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre /mm3 veya CD4 T lenfosit yüzdesi 14-25	Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
Evre 3 (AIDS)	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit yüzdesi <14	Dökümente edilmiş AIDS ilişkili durum (laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu ile birlikte)
Bilinmeyen	HIV infeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı veya yüzdesi ile ilgili bilgi yok	AIDS ilişkili durum varlığı ile ilgili bilgi yok

AIDS tanımlayıcı durumlar ise Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 2. AIDS tanımlayıcı durumlar

Fungal- Viral- Paraziter Enfeksiyonlar	Bakteriyel Enfeksiyonlar	Maligniteler/ Diğer
Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazisi	Dissemine *Mycobacterium avium intracellulare kompleksi* (MAC)	Burkitt lenfoma
Özofageal kandidiyazis	İdentifiye edilemeyen diğer Mycobacterium türlerinin enfeksiyonu	İmmünoblastik lenfoma
Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç)	Tüberküloz	Primer santral sinir sistemi lenfoması
CMV retiniti (görme kaybıyla birlikte)	*Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu	İnvaziv serviks kanseri
Kronik intestinal kriptosporidiyozis (> 1 ay)	Yineleyen Salmonella sepsisi	Kaposi sarkomu
Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni ya da özofajit	Yineleyen pnömoniler (yılda ikiden fazla)	HIV'e bağlı ensefalopati
Kraniyal toksoplazmozis		HIV tükenmişlik sendromu
Kronik intestinal isosporiyazis (>1 ay)		
Disemine ya da akciğer dışı koksidiyoidomikozis		
Akciğer dışı kriptokok enfeksiyonu		
Disemine ya da akciğer dışı histoplazmozis		
PCP		

HIV enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan, yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelerin de ortaya çıktığı şiddetli immün yetmezliğe kadar geniş bir yelpazede farklı klinik tablolarla sonuçlanabilmektedir. HIV enfeksiyonu dört klinik evrede sınıflandırılabilir [25] .

1. Viral bulaş
2. Erken HIV enfeksiyonu
3. Serokonversiyon
4. Kronik HIV enfeksiyonu
    a. Asemptomatik enfeksiyon

b. Erken semptomatik HIV enfeksiyonu
c. AIDS dönemi (CD4 T lenfosit sayısının <200 / mm3 olması ya da AIDS tanımlayıcı durum olması)
d. İleri HIV enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısının <50/ mm3)

2.3.1. Erken HIV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon, primer enfeksiyon, yeni enfeksiyon, erken HIV enfeksiyonu bu dönem için kullanılan tabirlerdir. Bulaştan sonraki ilk 6 aylık dönem "erken HIV enfeksiyonu", semptomatik erken HIV enfeksiyonu evresi ise "akut HIV enfeksiyonu" olarak isimlendirilebilir [26]. Erken HIV enfeksiyonu döneminde viral yük yüksektir ve CD4 T hücre sayısında dramatik bir düşüş izlenmektedir. Bu dönemin sonunda viral yük konak savunması ile düşmeye başlar ve CD4 T hücre sayısı artar. Viral yükün bu dönemin sonunda hala yüksek seviyede kalması hastalığın AIDS'e hızlı progrese olabileceğini gösterir [27].

Erken HIV enfeksiyonunun semptomatik olması durumunda tablo "Akut enfeksiyon" ya da "Akut retroviral sendrom" olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalar klinikte karşımıza ateş, lenfadenopati, myalji, artralji, döküntü, baş ağrısı, boğaz ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla çıkmaktadır. Belirtiler bulaştan yaklaşık olarak 2-4 hafta sonra ortaya çıkmakta ve 15 gün kadar devam etmektedir. Günümüzde bu aşamada hastaların tanı almasının önemi daha çok anlaşılmıştır. Hastalara bu evrede tanı koyulup erken ART verilmesinin faydaları birçok çalışmada gösterilmiştir [26].

2.3.2. Serokonversiyon

Kanda HIV antikorlarının tespit edilebilir düzeye ulaşması durumu serokonversiyon olarak isimlendirilmektedir. Antikorların saptanması için gereken süre kullanılan yönteme göre değişkenlik göstermekle beraber genellikle enfeksiyonun ilk 8 haftası içinde kanda Anti-HIV antikorları tespit edilebilmektedir. Dördüncü kuşak testlerle ise daha erken dönemde antikor tespiti yapılabilmektedir [28].

2.3.3. Kronik HIV Enfeksiyonu

Asemptomatik dönem, erken semptomatik dönem, AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu bu dönemi oluşturmaktadır. Bu dönemde viral yük daha stabildir, CD4 T hücre sayısında ise tedrici azalma gözlenmektedir. HIV bulaşından AIDS tablosuna ilerleme için geçen süre ortalama 8-10 yıldır. Ancak bazı hastalarda hızlı progresyon görülmekte ve ikinci yılın sonunda immün supresyon bulguları açığa çıkmaktadır. Hastaların %0,5'inde ise 20 yıl geçmesine rağmen AIDS tablosu gelişmez [25, 29].

2.3.3.1. Asemptomatik Enfeksiyon

Bu evre klinik olarak latent bir dönem olmasına karşılık viral replikasyon ve CD4 T hücre yıkımı devam etmektedir. Viral yükte artış genellikle bir logun altındadır. Tedavisiz olgularda kronik süreçte CD4 T hücre sayısında ise her yıl ortalama 50-80 hücre/mL kayıp görülür [30]. Fizik muayende yaygın lenfadenopati saptanabilir. HIV ile enfekte hastalarda ciddi immünsupresyon saptanmadığı sürece lenfadenopati için ileri tetkik yapılması önerilmemektedir. ART ile gerilemeyen lenadenopati varlığında ileri tetkik planlanabilir.

2.3.3.2. Erken Semptomatik Dönem

HIV ile enfekte hastalar CD4 T hücre sayısı >200 olduğu sürece lenfadenopati dışında genellikle klinik bulgu vermezler. Bu dönemde görülen bulguların çoğu deri ve mukozolarda ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular AIDS tanımlayıcı durumlar değildir ancak HIV enfeksiyonunda daha sık ve daha şiddetli formda görülürler. Tekrarlayan ve persistan oral / vaginal kandidiyaz, oral tüylü lökoplaki, zona, folikülit, seboreik dermatit, erken semptomatik dönemde görülen tablolardandır [31]. Yine bu grupta bakteriyel enfeksiyonlar HIV ile enfekte olmayan kişilere göre daha sık görülmektedir.

2.3.3.3. AIDS ve İleri HIV Enfeksiyonu

AIDS kronik HIV infeksiyonu ve CD4 T lenfositi sayısındaki azalmanın bir sonucudur. CD4 T lenfositi sayısının <200 h/µl olmasıyla ya da CD4 T lenfositi sayısından bağımsız olarak AIDS tanımlayıcı fırsatçı infeksiyonlar, kanserler gibi klinik durumların görülmesiyle tanımlanır [32]. AIDS tanımlayıcı durumlar Tablo 2.2'de listelenmiştir. Klinik olarak AIDS tanısı konulan hastalar tedavi almadığı zaman beklenen yaşam süresi ortalama 12-18 aydır [33]. Dissemine MAC kompleksi enfeksiyonu ve CMV enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar genellikle CD4 T lenfositi sayısı <50 h/µl olduğu durumlarda karşımıza çıkmaktadır [34]. Yine bu dönemde anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni gibi hematolojik sorunlar da sıkça karşımıza çıkmaktadır.

2.4. HIV Enfeksiyonu Tedavisi

Günümüzde HIV replikasyonunu farklı aşamalarda baskılayan antiretroviral ilaçlar geliştirilmiş ancak HIV enfeksiyonunun eradikasyonu henüz sağlanamamıştır. cART'nin kullanıma girmesi ile HIV/AIDS'in mortal bir hastalıktan tedavi ile kontrol altına alınabilir kronik bir hastalığa dönüşmesini sağlamıştır. ART'nin temel hedefi, viral replikasyonu baskılamak ve immünolojik fonksiyonların korunmasını sağlamak, HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, yaşam süresini uzatmak ve bulaşı engellemektir.

HIV tedavileri ilk kullanılmaya başlandığında hastaların HIV RNA düzeyi ve CD4 T lenfosit hücre sayısına göre tedaviye karar verilmekteydi. Ancak uluslararası tüm HIV tedavi rehberleri, kontrol edilmeyen HIV enfeksiyonunda oluşabilecek AIDS dışı komplikasyonlar nedeniyle, CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın ART başlanmasını önermektedir [35, 36]. ART'ye bağışıklık sisteminde 'geri dönüşü olmayan' hasar meydana gelmeden önce başlanması hedeflenmektedir. ART planlanırken tedavi öncesi klinik durumun, CD4 T lenfosit sayısının, daha önceye ait tedavi öyküsü ve viral yükün dikkate alınması gerekmektedir.

Tedavinin başlanmasıyla ortalama 12-24 hafta içerisinde HIV RNA saptanamayacak düzeye gerilemektedir. ART sonrası birinci yıl sonunda CD4 hücre sayısında 50-150 hücre/mm3 artış beklenmektedir. Sonraki yıllarda ise ortalama 50-100 hücre/mm3 artış ile CD4 T lenfosit sayısı sabit bir seviyeye ulaşmaktadır. HIV tedavisi ömür boyu ve ara verilmeden devam etmelidir [26].

Yeni tanı almış HIV ile enfekte hastalarda HIV subtip tayininin ve bazal genotipik antiretroviral ilaç direncinin yapılması önerilmektedir. Hastalarda bazal CD4 T lenfosit sayısının ve plazma HIV RNA düzeylerinin saptanması ve bu ölçümlerin periyodik olarak izlemi, eşlik eden HBV ve/veya HCV ko-enfeksiyonları, HIVAN (HIV-associated nephropathy) varlığının ve KVH riskinin araştırılması birincil değerlendirmede yer almalıdır [36, 37].

HIV yaşam döngüsünde antiretroviral ilaçlar belirli enzim ya da basamağı inhibe ederek etki göstermektedirler. Tedavide kullanılan antiretroviral ilaçlar Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tedavide kullanılan antiretroviral ilaçlar 5 grupta sınıflandırılmaktadır:

1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
3. Proteaz inhibitörleri (PI)
4. Giriş inhibitörleri (Gİ) (Füzyon inhibitörleri ve CCR5 inhibitörleri)
5. İntegraz inhibitörleri (INSTI)

Tablo 2. 3. Kullanım onayı olan antiretroviral ilaçlar

Nükleozid - nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)	**Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)**	**Proteaz inhibitörleri (PI)**	**İntegraz inhibitörleri (İNSTİ)**	**Giriş inhibitörleri (Gİ)**
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) Tenofovir alafenamid (TAF) Abakavir (ABC) Lamivudin (3TC) Emtrisitabin (FTC) Zidovudin (AZT) Didanozin (ddI) Stavudin (d4T)	Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Delavirdin (DLV) Etravirin (ETV) Doravirin (DOR)	Darunavir (DRV) Atazanavir (ATV) Lopinavir (LPV) Ritonavir (RTV) Tipranavir (TPV) İndinavir (IDV) Sakinavir (SQV) Amprenavir (APV) Fosamprenavir (FPV) Nelfinavir (NFV)	Raltegravir [38] Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Bictegravir (BIC) Cabotegravir (CAB)	Maravirok (MVC) Enfuvirtid (T20)
Farmokokinetik güçlendiriciler: Kobisistat (COB) Ritonavir				

Departement of Human and Health Services (DHHS) ve European AIDS Clinical Society (EACS) rehberi başta olmak üzere rehberler tedavileri genellikle başlangıç, alternatif ve diğer (DHHS) tedaviler olarak sınıflandırmaktadır. İlk seçenek tedavide önerilen ajanlar etkinliği kanıtlanmış, düşük yan etki profiline sahip, iyi tolere edilen kombinasyonlardır. Alternatif tedavi seçenekleri ise etkin ancak belirli

koşullarda önerilen ve kullanımını destekleyen kısıtlı veri mevcut olan ilaçlardır [39]. Tedavi naiv HIV ile yaşayan bireylerde önerilen başlangıç ve alternatif tedavi seçenekleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 4. Daha önce tedavi almamış HIV ile enfekte bireyler için önerilen tedavi rejimleri [40]

Başlangıç Rejimleri
2 NRTI + INSTI
ABC/3TC + DTG *
ABC/3TC/DTG *
TAF/FTC ya da TDF/FTC ya da TDF/3TC + DTG
TAF/FTC/BIC
TAF/FTC ya da TDF/FTC ya da TDF/3TC + RAL
NRTI + INSTI
3TC + DTG ya da 3TC/DTG **
Alternatif Rejimler
2 NRTIs + NNRTI
TAF/FTC, TDF/FTC, TDF/3TC + DOR ya da TDF/3TC/DOR
TAF/FTC ya da TDF/FTC ya da TDF/3TC + RPV ya da TAF/FTC/RPV ya da TDF/FTC/RPV ***
2 NRTI + PI/r veya PI/c
TAF/FTC ya daTDF/FTC ya da TDF/3TC + DRV/c ya da DRV/r ya da TAF/FTC/DRV/c
* HLA-B5701 negatif, HBsAg negatif
** HBsAg negatif, HIV RNA <500 000 kopya/ml olanlarda
*** CD4>200 hücre//µL, HIV RNA <100 000 kopya/ml
KISALTMALAR:
ABC: abakavir 3TC: lamuvidin DTG: dolutegravir TAF:tenofovir alafenamid fumarat DOR: doravirin DRV: darunavir TDF: tenofovir disoproksil fumarat FTC: emtrisitabin RAL: raltegravir BIC: biktegravir r: ritonavir c: kobisistat

2.4.1. Nükleozid-Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

NRTI'nın hedefi, HIV RNA'dan complementary DNA'yı (cDNA) sentezleyen revers trankriptaz enzimini inhibe etmektir. Hücre içinde gerçekleşen fosforilasyonla aktif hale gelirler. Bu ilaçlar klinik kullanıma giren ilk ilaçlar olmasının yanı sıra HIV tedavisinin bel kemiğini oluştururlar [41]. NRTI grubu ilaçlar enzimin substratı gibi davranır ve doğal nükleotitlerle yarışarak proviral DNA'ya entegre olur, proviral DNA'ya nükleotitlerin eklenmesini engeller ve DNA sentezini inhibe eder. Abakavir, emtrisitabin, lamivudin, tenofovir, zidovudin bu grupta bulunan ilaçlardır.

NRTI kullanımı ile ilişkili mitokondriyal fonksiyon ve replikasyon inhibisyonu sonucu hiperlaktatemi, laktik asidoz, hepatik steatoz, periferik nöropati, miyopati ve lipoatrofi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Abakavir kullanan hastaların %4-8'ünde HLA-B*57:01 geni ile ilişkilendirilmiş, ölümcül seyredebilen aşırı immün duyarlılık reaksiyonu gelişebilmektedir. Bu nedenle, abakavir kullanılmadan önce hastaların HLA-B*57:01 gen varlığı açısından taranması önerilmektedir [42].

2.4.2. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

NNRTI'lar, NRTI'lardan farklı olarak revers transkriptaz enziminin aktif bölgesinin uzak bir kısmında olan cebe bağlanır ve fosforillenmeye ihtiyaç duymazlar. Sadece HIV-1'e karşı etkinlikleri vardır. Bu grup ilaçlardaki en önemli sorun hızla direnç gelişebilmesidir. Etravirin dışında tek nokta mutasyonu sonucunda NNRTI grubunda yer alan tüm ilaçlara karşı direnç gelişebilmektedir [43]. Efavirenz, etravirin, nevirapin, rilpivirin ve doravirin bu gruptaki ilaçlardır.

2.4.3. Proteaz İnhibitörleri (PI)

Proteaz enzimi viral gag ve pol proteinlerini fonksiyonel alt ünitelerine parçalar. Bu enzimin inhibisyonu sonucu ortaya fonksiyonel olmayan virüs parkülleri çıkar [44]. Bu gruptaki ilaçlar güçlü virolojik etkinlik ve yüksek direnç bariyerine sahiplerdir. Ancak günlük alınması gereken ilaç sayısını azaltarak kullanım kolaylığı sağlamak ve etkinliği arttırmak amacıyla genellikle ritonavir (RTV, r) veya kobisistat (COBI, c) gibi bir güçlendiriciyle beraber kullanılırlar. PI'ların NNRTI'den farklı olarak genetik bariyeri yüksek olduğu için, virüsün bu ilaçlara karşı dirençli hale gelebilmesi için bir çok mutasyonun birikmesi gerekmektedir [45]. Darunavir, atazanavir, lopinavir, ritonavir, sakinavir bu gruba ait ilaçlardır.

2.4.4. Giriş İnhibitörleri (Gİ)

CCR5 koreseptör antogonistleri ve füzyon inhibitörleri klinik kullanıma girmiş olan giriş inhibitörleridir. CCR5 antagonisti olan maravirok, gp120-CCR5 etkileşiminin allosterik bir inhibitörüdür. Bu ilaçlar, HIV'in hedef hücreye bağlanmasını engelleyerek viral replikasyonu baskılar. Bu grupta bulunan ilaçların sadece CCR5 koreseptörünü kullanan HIV-1 varyantlarına (R5 virüs) karşı aktivitesi bulunmaktadır. Bu nedenle CCR5 koreseptör kullanımından önce, koreseptör testleri yapılmalıdır [46].

Enfuvirtid ise gp41'e bağlanarak HIV ile konak hücrenin füzyonunu, yani sağlıklı hücrenin enfekte olmasını engelleyen bir füzyon inhibitörüdür. Düşük direnç bariyerine sahip olmaları sebebi ile kullanımı sınırlıdır [38].

2.4.5. İntegraz İnhibitörleri (INSTI)

INSTI grubu ilaçlar viral DNA'nın konak hücre genomuna entegre olmasını engelleyerek HIV-1 ve HIV-2 replikasyonunu inhibe eder. Viral yükte hızlı düşüş sağlayan ve direnç bariyeri yüksek bu ilaçlar güncel birçok kılavuzda ilk seçenek tedaviler arasında bulunmaktadır [47]. Dolutegravir, raltegravir, elvitegravir, bictegravir ve cabotegravir bu grupta yer alan ilaçlardandır.

2.5. HIV Enfeksiyonu ve Uzun Dönemde Ortaya Çıkan Etkileri

HIV virüsünün tanımlandığı dönemden bu yana antiretroviral tedavi ile ilgili yapılan çalışmalar, kullanıma giren yeni ajanlar ve tedavi seçeneklerinin artması ile HIV/AIDS kronik ve yönetilebilir bir tablo haline gelmiştir. Antiretroviral tedavi öncesi dönemde HIV ile enfekte olgular çoğunlukla AIDS tanımlayıcı hastalıklar nedeniyle kaybedilirken; etkin ve kolay ulaşılabilir tedavi ajanları ile günümüzde olguların yaşam süreleri uzamıştır. HIV RNA düzeylerinin etkin tedavi ile saptanamayan düzeylere indirilmesine rağmen, HIV enfeksiyonu ile ilişkili kronik persistan inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir [48]. İnflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuları onarmak için oluşturduğu bir yanıt olup, bu yanıtın yavaş ilerleyip uzun süre devam etmesi kronik inflamasyon olarak adlandırılır. Mukozal immünitede meydana gelen kronik hasarın kronik persistan inflamasyon patogenezinde majör rol oynadığı kabul edilmektedir [49]. Yıllarca süregelen bu inflamatuar süreç vasküler disfonksiyon ve koagülapatiye yol açarak uç organ hasarına ve sonuç olarak genel popülasyona kıyasla HIV ile yaşayan bireylerde artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır [50].

2.5.1. HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

HIV ile yaşayan bireylerde devam eden kronik inflamasyonun sonucu olarak normal popülasyona göre komorbiditelere daha sık rastlanmaktadır. Bu komorbitelerin başında ise KVH'lar gelmektedir [51]. HIV ile enfekte hastalar arasında artan KVH riskinin ne ölçüde geleneksel risk faktörlerine, HIV enfeksiyonuna veya cART kullanımına atfedilebileceği net değildir. Çeşitli çalışmalarda HIV ile enfekte hastalarda HIV ile enfekte olmamış kontrol gruplara kıyasla, geleneksel KVH risk faktörleri hesaba katıldıktan sonra dahi, subklinik ateroskleroz prevalansının arttığı gösterilmiştir [52-54]. 2019 ACC/AHA Kardiyovasküler Hastalıkların Primer Önlenmesine İlişkin Rehber'de de kronik inflamatuar durumlar arasında sayılan HIV enfeksiyonu KVH riskini artıran faktörler arasında kabul edilmiştir [55].

2.5.2. HIV Enfeksiyonunda Ateroskleroz Patogenezi

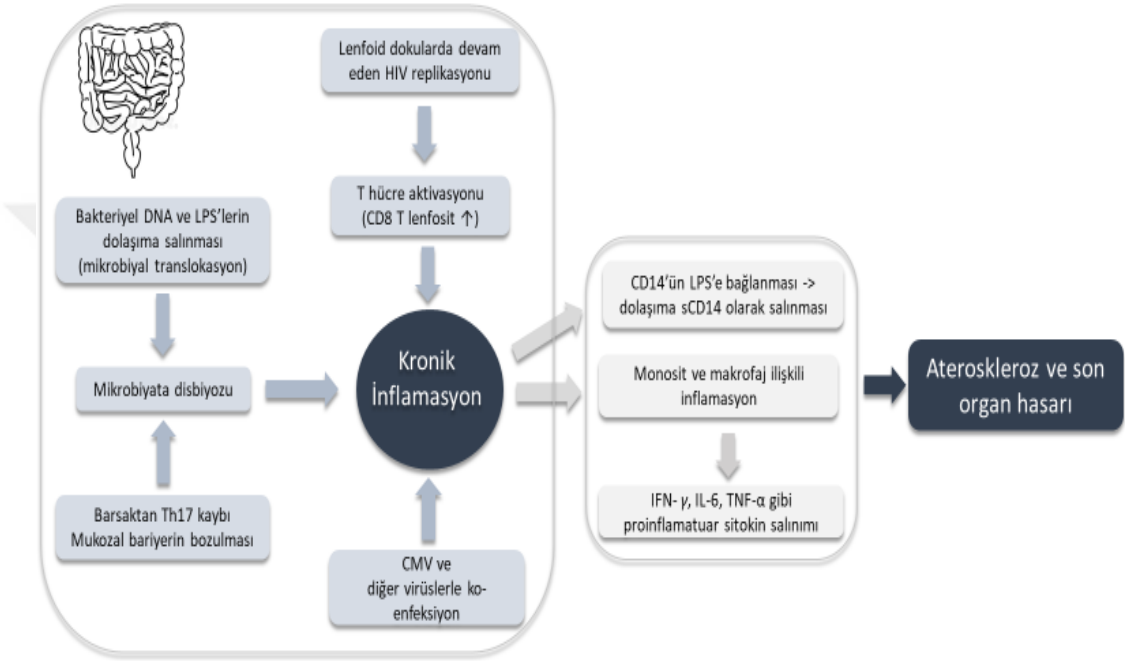
HIV enfeksiyonunda ateroskleroz patogenezi oldukça karmaşıktır ve mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. HIV proteinlerinin vasküler hücreler üzerindeki etkileri, HIV enfeksiyonunun neden olduğu immün yetmezlik, CMV ko-enfeksiyonu, bağırsaktan mikrobiyal translokasyon, kronik inflamasyon ve immün aktivasyon HIV ile ilişkili aterosklerotik kalp hastalıklarının (ASKH) altında yatan mekanizmalardır. HIV enfeksiyonu ile ilişkili ateroskleroz hem etiyolojik faktörler hem de klinik görünüm açısından HIV ile enfekte olmayan bireylerdeki aterosklerozdan önemli derecede farklılık göstermektedir. Örneğin, HIV enfeksiyonu olan hastalarda aterosklerotik plaklarda, HIV enfeksiyonu olmayan hastalara oranla kalsifikasyon oranı düşüktür ve bu plaklar rüptüre olmaya daha yatkındır [56, 57].

2.5.2.1.Kronik İnflamasyon, İmmünaktivasyon ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz, tipik lezyonu ateroma plakları olan orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarının etkilendiği bir vasküler hastalıktır. Ateroskleroz oluşumunda endotel disfonksiyonu major rol oynamaktadır. Düşük dansiteli lipoproteinin (LDL) endotel altına geçmesiyle birlikte salınan birtakım sitokinler ile inflamatuar hücreler intimada birikmeye başlar ve makrofajların intimada okside LDL'yi fagosite etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşur. Bu oluşum intima altında sarı çizgilenmeler olarak izlenir. Lümende darlık oluşturmayan bu lezyonlar yağlı çizgilenme olarak adlandırılır ve aterosklerozun ilk lezyonu olarak tanımlanmaktadır. Ateroskleroz endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve enflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı, birçok risk faktörünün tetiklediği kronik inflamatuar bir hastalıktır [58].

Ateroskleroz büyük ölçüde inflamatuar bir süreç olduğundan, HIV ile enfekte bireylerle yapılan çalışmalarda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden

bağımsız olarak, kronik inflamasyonun mortalitenin potansiyel bir prediktörü olduğu gösterilmiştir [59]. Latent HIV enfeksiyonu, diğer virüslerle ko-enfeksiyon ve mikrobiyal translokasyonun tümü inflamasyonu artırarak aterogenez sürecini hızlandırır. FDG PET ve BT ile değerlendirilen HIV enfeksiyonu olan hastalarda HIV ile enfekte olmayan hastalara göre arterlerde ve lenf nodlarında daha yüksek inflamasyon tespit edilmiş ve bu artmış inflamasyon, dolaşımdaki yüksek CRP, interlökin-6 (IL-6) ve aktive monosit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [60].



Şekil 2. 2. Kronik inflamasyon patogenezinden sorumlu mekanizmalar [61]

T hücresi aktivasyonu HIV progresyonunun güçlü bir prediktörü olmasına rağmen; IL-6, soluble tümör nekroz faktör reseptörü tip I (sTNFRI), tümör nekroz faktör reseptörü tip II (TNFRII) ve D-dimer gibi gibi inflamasyon ve koagülasyon biyobelirteçleri KVH'ların da aralarında bulundığu AIDS dışı komplikasyonların habercisidir [62]. Bazı çalışmalarda ise T hücre aktivasyonu cIMT gibi ateroskleroz indeksleri ile ilişkilendirilmiştir. HIV ile ilişkili vasküler hastalıkta T hücresi aktivasyonunun etkisi, vazodilotasyonun uyarılması ile mikrovasküler düzeyde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, HIV enfeksiyonundaki T hücresi aktivasyonu, mikrovasküler hastalıkları kötüleştirerek endotel disfonksiyonuna ve ardından kardiyovasküler olaylara yol açabilir [63].

HIV ile enfekte bir hasta grubu ve iki kontrol grubu ile yapılan bir çalışmadan elde edilen verilerde, plazmada IL-6 ve D-dimer seviyeleri ile AIDS dışı olaylar arasındaki bağımsız ilişki ortaya konulmuştur. Plazma IL-6 ve D-dimer düzeyinde %25 oranında azalma ile AIDS dışı olaylarda ve mortalitede yaklaşık olarak %37'lik bir düşüş izlenmiştir [64].

Genel popülasyonda immün sistem, aterosklerozun yanı sıra ileti sistemi bozuklukları, miyokardit ve ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle hematopoietik kök hücrelerin, inflamasyonun ve makrofajların rolü bu durumlarla ilişkilendirilmiştir; bu nedenle, HIV enfeksiyonunda görülen immün sistem anormalliklerinin, HIV ile ilişkili KVH'ların gelişimine zemin hazırlaması mantıklı gözükmektedir. HIV, lenf düğümleri gibi sekonder lenfoid dokularda bulunan CD4 T hücrelerini enfekte eder. Monositler, dendritik hücreler ve makrofajların içinde bulunduğu miyeloid hücreler, HIV hastalığı patogenezinde çok önemli bir role sahiptir [65]. Simian immün yetmezlik virüsü (SIV) ile enfekte olmuş maymunların kalplerinde makrofaj infiltrasyonu gözlenmiş ve bu makrofaj infiltrasyonu, fibrozis ve kardiyak patolojiler ile ilişkilendirilmiştir [66]. Monosit ve makrofaj aktivasyonunun plazma belirteçleri olan CD14 + CD16+ hücre sayımlarında ve plazma soluble CD163 (sCD163) ve sCD14 seviyeleri, çeşitli çalışmalarda HIV enfeksiyonunda subklinik ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir [58].

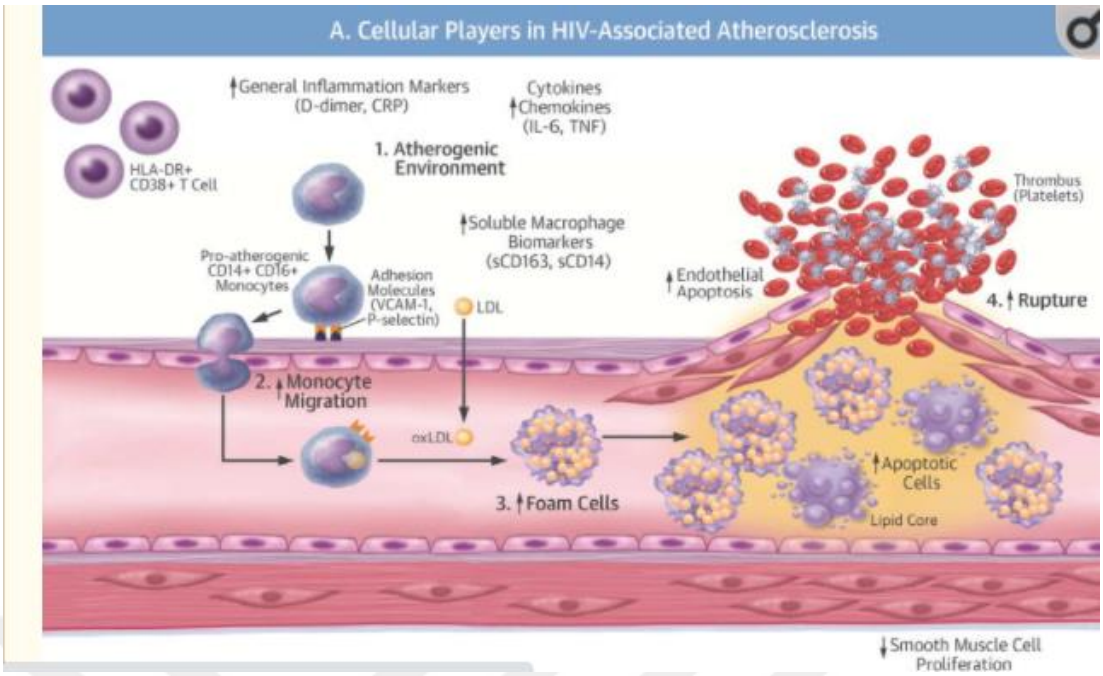
2.5.2.2. Mikrobiyal Translokasyon ve Ateroskleroz İlişkisi

HIV enfeksiyonu seyrinde CD4 T hücre kaybının önemli bir bölümü gastrointestinal kanalda meydana gelmekte, bu sebeple gastrointestinal sistemin mukozal bariyeri HIV enfeksiyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Hücre kaybı genellikle mukozal savunmada görevli ve intestinal epitel bariyerini korumaya yardımcı olan T-helper 17 (Th17) hücrelerinde izlenmektedir [67]. Barsakta Th17 hücre kaybının HIV ile enfekte olmuş kişilerde epitelyal bariyerin bozulması ile ilişkili olduğu ve bakteriyel DNA ve lipopolisakkaritler gibi mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşımda yer değiştirmesine yol açtığı bilinmektedir [68]. Ayrıca mikrobiyal translokasyonla eş zamanlı olarak bakteriyel ve fungal patojenlere karşı immün yanıtta

önemli bir görevi olan nötrofiller de gastrointestinal kanala sızmakta ve mukozal bariyer hasarına sebep olabilecek inflamatuar sitokin salınımına sebep olmaktadır[69].

Mikrobiyal translokasyon gastrointestinal mikrofloranın intestinal epitelyal bariyer ve lamina propriya ve sonunda lokal mezenterik lenf nodları ve oradan ekstranodal bölgelere fizyolojik olmayan geçişi olarak tanımlanmaktadır [70]. Normal şartlar altında, transloke olan bakteriler ve mikrobiyal ürünler lamina propria ve mezenterik lenf nodları içinde fagositoza uğrar. Eğer konakçı mukozal bağışıklık sistemi tehlikeye girerse, savunma mekanizmaları başarısız olabilir, böylece bakteriler ekstraintestinal bölgelere ulaşabilir [71]. Daha önce başka alanlarda mikrobiyal traslokasyon konusu ele alınmış olsa da HIV bağlamında mikrobiyal translokasyon ilk olarak yaklaşık 10 yıl önce tanımlanmıştır [72]. Ancak yapılan çalışmalar sonucu günümüzde mikrobiyal translokasyon HIV enfeksiyonu için genel bir fenomen kabul edilmektedir [69]. Mikrobiyal translokasyon, indüklediği inatçı inflamasyona bağlı olarak, HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Önemli olarak, mikrobiyal translokasyon ile hastalığın progresyonu ve mortalite arasındaki ilişki, HIV ile enfekte bireylerde ART ile viral baskılanma olup olmadığından bağımsızdır [73].

Gram negatif bakteriyel hücre duvarlarının bir bileşeni ve Toll-like reseptör 4'ün (TLR-4) bilinen bir agonisti olan lipopolisakarit (LPS), mikrobiyal translokasyonun ana belirleyicisi olarak kabul edilir [74, 75]. Yapılan birkaç çalışmada plazma LPS seviyesi ile CD38+HLA-DR+ CD8+ T hücre ve monosit aktivasyonu ve Interferon-α (IFN-α), IL-6, Tümör nekröz faktör- α (TNF-α) gibi proinflamatuar sitokin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [73, 76, 77]. Yine başka bir çalışmada inflamatuar belirteçlerin plazma düzeylerinin (özellikle IL-6 ve TNF-α), mikrobiyal translokasyon belirteçleri (16S ribozomal DNA ve sCD14) yüksek olan kişilerde daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir [57]. Bu nedenle mikrobiyal translokasyon, HIV enfeksiyonu ile ilişkili aterogeneze katkıda bulunabilecek başka bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2. 3. HIV ilişkili aterogenezde hücresel faktörler [78]

2.5.2.3. CMV Ko-enfeksiyonu ve Ateroskleroz İlişkisi

CMV ko-enfeksiyonu da HIV ilişkili ateroskleroza katkıda bulunduğu düşünülen mekanizmalardandır. HIV ile enfekte olmayan kişilerle karşılaştırıldığında özellikle uzun süre ART alan viral supresyon sağlanmış kişilerde CMV spesifik CD8+ T lenfosit sayısı yüksek bulunmuştur [57, 79]. CMV ko-enfeksiyonu HIV viral persistansında ve kronik immün aktivasyon ve inflamasyon patogenezinde önemli rol oynamaktadır [80]. Ayrıca CMV'ye özgü T hücre yanıtının, karotis intima-media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz belirteçleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir [81-83]. HIV enfeksiyonu olan hastalarda CMV enfeksiyonu gibi herpes simpleks ve varicella zoster gibi diğer virüslerle oluşan enfeksiyonlar da inflamasyon ve aterosklerozu hızlandıran mekanizmalar arasındadır [82].

2.5.2.4. ART kullanımı ve Ateroskleroz İlişkisi

ART kullanımı ile ilişkili KVH risk artışında en belirgin mekanizma, ART sonrası kan lipid düzeylerinde görülen bozulmadır. Bazı ilaçlar LDL seviyesini artırırken, özellikle ritonavir gibi eski proteaz inhibitörleri hipertrigliseridemiye sebep

olmaktadır [84]. En sık ve derin dislipidemi PI içeren ART rejimlerinde görülmektedir [85]. Proteaz inhibitörleri ile LDL kolesterol seviyelerindeki artış, artan lipit sentezinden ziyade artan kolesterol emiliminden kaynaklanmaktadır [86]. Daha düşük oranda olmak üzere, NNRTI içeren, özellikle de efavirenzin kullanıldığı rejimlerin de dislipidemiye sebep olduğu bulunmuştur [87].

Büyük bir D: A: D çalışmasında, NRTI grubundan abakavir veya didanozine; proteaz inhibitörlerinden lopinavir-ritonavire veya indinavire kümülatif maruziyet artmış MI (myokard infartüs) riski ile ilişkilendirilmiştir [88]. Daha yeni proteaz inhibitörleri ile integraz inhibitörü raltegravir ve giriş inhibitörü maravirok, özellikle daha eski ART tipleriyle karşılaştırıldığında lipid seviyeleri üzerinde olumlu etkilere sahiptir [89].

ART insülin rezistansı, lipodistrofi gibi başka mekanizmalarla da ASKH riskini artırabilmektedir [57]. NRTI grubundan abakavir bazı çalışmalarda artmış MI riski ile ilişkilendirilmiştir [90-92]. Riskteki bu artış, artan trombosit reaktivitesine ve endotel disfonksiyonuna bağlanmıştır. Genel olarak, mevcut ART rejimleri, eski ART rejimlerine göre çok daha düşük bir KVH riski ile ilişkili bulunmuştur [57].

2.6. Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Genel Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler hastalıklar çok faktörlü olduğundan kişinin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu şekilde, risk faktörlerinin kümülatif etkisi göz önüne alınmalı ve bireyin gerçek riski belirlenmelidir. Tedavi planlanırken de bütün risk faktörleri birlikte düzeltilmeye çalışılmalıdır.

2.6.1. Yaş

Yaş, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı insidans ve prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Aslında, yaş gerçek

bir risk faktörü olmaktan ziyade, riske maruz kalma süresi hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır. Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri olmak önemli bir risk faktörüdür [93].

2.6.2. Aile Öyküsü

Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KVH bulunma öyküsü birçok çalışmada kalp ve damar hastalığı gelişmesinde en önemli faktörlerden biri olarak tespit edilmiştir.

2.6.3. Sigara Kullanımı

KVH için en önemli risk faktörlerinden biri olan sigara kullanımı ülkemizdeki yaygınlığı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. İçilen sigara miktarı ile KVH riski doğrusal olarak artmaktadır [94]

Sigara dumanda bulunan reaktif oksijen radikalleri plazma LDL'yi okside eder. Okside LDL, arterlerin intimasından damar duvarına monosit adezyonu ile inflamatuvar sürecin başlamasına sebep olur [95, 96]. Bu da aterosklerozla sonuçlanır. Sigara kullanımı yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'in de kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Sigara kullanımı trombosit agregasyonunu, plazma fibrinojen düzeyini ve kan viskozitesini arttırmaktadır.

Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur [97]. Miyokard infarktüsü geçiren kişilerin sigaraya devamı durumunda re-infarktüs ve ani ölüm riski yüksektir. Miyokard infarktüsü geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben birinci yılda risk yarı yarıya azalmakta ve ikinci yıl içinde de risk hiç içmeyenler düzeyine inmektedir [98].

2.6.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansif bireylerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır [99]. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 kat artırmaktadır. Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pektoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyon, kardiyojenik şok gibi durumlar normotansif kişilere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner bypass operasyonu yapılan hipertansif kişilerde 5 yıllık mortalite normotansif kişilere göre daha fazladır [100]. Hipertansiyonda koroner kalp hastalığını oluşturan mekanizmalar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksekliği yanında, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II aktivitesinin artışı, lipoprotein(a) yüksekliği bulunmaktadır.

2.6.5. Obezite

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 25 kg/m^2 üzerinde olması fazla kilolu, 30 kg/m^2 olması durumunda ise obezite olarak sınıflandırılmaktadır. VKİ ≥30kg/m^2 olan kişilerde non-obezlere göre kalp yetersizliği riskinin 2 kat, atriyal fibrilasyon riskinin ise 1,5 kat arttığı tespit edilmiştir. VKİ'de her 1kg/m^2 artışın, kalp yetersizliği riskini erkeklerde %5, kadınlarda ise %7 oranında arttırdığı tespit edilmiştir [101]. Karın içindeki yağ kitlesinin artması ile karakterli abdominal obezite kardiyovasküler risk açısından önemli bir risk faktörüdür ve bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Bel çevresinin kadında >88 cm, erkekte >102 cm olması durumu abdominal obezite olarak tanımlanmaktadır. Bel/kalça çevresi oranı kadınlarda ≥0,85 ve erkeklerde ≥0,90 ise metabolik komplikasyon riskinin artmış olduğundan söz edilebilir [94].

Obez kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat fazla iken bu risk abdominal obezitesi olanlarda 10 kat fazladır. Abdominal obezite sıklıkla metabolik sendromun bir parçası olup hipertansiyon, trigliserid (TG) yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü ile birlikte seyretmektedir [102].

2.6.6. Diyabet

Ülkemizde diyabet prevalansı gitgide artmaktadır. Diyabet hastalarında ateroskleroz daha sık ve erken yaşta izlenmektedir. Diyabetik hastalarda görülen endotel disfonksiyonu ve erken aterosklerozun kardivasküler hastalık oluşumundan sorumlu temel mekanizma olduğu düşünülmektedir [103]. Myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olgularda iki yıllık mortalitenin diyabetik olmayan kişilere göre iki kat daha sık olduğu saptanmıştır [104]. Yapılan çalışmalarda diyabetin hipertansiyon, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkları %70 oranında arttırdığı tespit edilmiştir [105].

2.6.7. Dislipidemi

Kan kolesterol düzeyleri ile KVH riski arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır ve düzeltilebilen risk faktörleri arasında dislipidemi anahtar rol oynamaktadır. Genel olarak iskemik kalp hastalıklarının üçte biri yüksek kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Dislipidemi tedavisinde hala total kolesterol (TK) ve LDL kolesterol primer hedef olarak kabul edilmektedir. Bazı hasta gruplarında LDL kolesterol yüksekliği olmadan TG yüksekliği gözlenebilmektedir. Bu hasta gruplarında ise TG seviyelerini azaltıp HDL kolesterol seviyelerini yükseltmek hedeflenmelidir [106]. Plazma HDL kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalık riski arasındaki güçlü bir negatif korelasyon mevcuttur [107]. Serum lipit seviyelerinin normal ve diğer aralıkları Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 5. Lipit düzeylerinin sınıflandırılması [94]

	Total kolesterol (mg/dL)	**LDL- kolesterol (mg/dL)**	**Trigliserit (mg/dL)**
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	<150

Sınırda yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-500
Çok yüksek		≥190	>500

Dislipidemi tedavisinde öncelikli olarak yaşam tarzı değişiklikleri, doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması, fizik aktivitenin artırılması ve kilo kontrolünün sağlanması önerilmelidir.

2.7. HIV ile Yaşayan Bireylerde KVH Riskini Öngörmede Kullanılan Yöntemler

HIV ile yaşayan bireylerde kombine antiretroviral tedavinin kullanımı, bu kişilerin yaşam beklentilerini önemli ölçüde artırmıştır. İlerleyen yaşla beraber bu popülasyonda diyabet, hipertansiyon, malignite, KVH gibi kronik hastalık sıklığının artması beklenmektedir [1]. KVH riskini öngörmede kullanılan çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ancak bu skorlama sistemlerinin çoğu genel popülasyondaki KVH riski için tasarlanmış sistemlerdir.

2.7.1. Framingham Risk Skorlama (FRS) Sistemi

Framingham, ABD'de bir kasaba olup, burada yaşayan 5209 erişkin birey 1948 yılından başlayarak ileriye dönük izlenmiştir. Amerikan Kalp Birliği (AHA), Framingham çalışması verilerine dayanarak bir risk değerlendirme sistemi geliştirmiştir. FRS, koroner morbidite ve mortalite riskinin hesaplanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Ancak, farklı popülasyonlarda kardiyovasküler riski doğru tahmin edip edemeyeceği konusunda çelişkili veriler mevcuttur. FRS sisteminde yaş, cinsiyet, TK, yüksek yoğunluklu lipoprotein, sigara içme alışkanlığı ve sistolik kan

basıncı hesaplamaya dahil edilir. Bu sistem aile öyküsü, TG ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerine ilişkin verileri içermez. Framingham skoruna göre hastalar düşük (<%10), orta (%10-20) ve yüksek (> %20) riskli olarak sınıflandırılırlar. FRS'nin daha düşük kalp hastalığı oranlarına sahip popülasyonlardaki mutlak riski olduğundan yüksek tahmin etmesi sebebi ile alternatif risk değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir [51].

2.7.2. PROCAM Risk Skorlama Sistemi

PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) sistemi Kuzey Avrupa'da 35-65 yaş arası erkek bireyleri değerlendiren bir skorlama sistemidir. Sol ventriküler hipertrofiye ek olarak bu yöntem Framingham denklemi ile aynı risk faktörlerini kullanmaktadır. Ancak aynı zamanda TG düzeylerini ve önceden var olan KVH veya ailede KVH öyküsü olup olmadığı da bu hesaplamaya dahil edilmektedir [51]. Bu sistemde hastalar düşük (<%0), orta (%10 ile %20) veya yüksek (>%20) kardiyovasküler riske sahip olarak sınıflandırılır [52]. Çalışmadaki kadın oranı az olması sebebi ile kadınlara ilişkin riski göstermedeki gücü sınırlıdır [108].

2.7.3. SCORE Risk Skorlama Sistemi

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sistemi ise 11 Avrupa ülkesinde yapılan 12 prospektif çalışmaya ve genel nüfustan alınan 205 binden fazla bireyin izlemine (2.1 milyon kişi-yıl) dayanmaktadır. Bu sistemde, diğer tüm sistemlerden farklı olarak, fatal kardiyovasküler olay riski hesaplanmaktadır [109]. SCORE sisteminde cinsiyet, yaş, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu ve toplam kolesterol / HDL kolesterol oranı dikkate alınmaktadır [52]. Hastalar düşük (<% 1), orta (≥% 1 ile <% 5), yüksek (≥ 5 ile <% 10) veya çok yüksek (≥% 10) kardiyovasküler riske sahip olarak sınıflandırılmıştır. SCORE sisteminin önemli bir avantajı, farklı genetik alt yapılara sahip toplumların KVH risk düzeylerine göre hesaplama yapılabilen alt gruplarının olmasıdır.

2.7.3.1.D:A:D Risk Skorlama Sistemi

Yukarıda bahsedilen skorlama sistemleri genel popülasyon için oluşturulmuş sistemlerdir. D:A:D risk skorlama sistemi ise büyük, çok merkezli bir kohort çalışmasının sonuçlarına dayanan, HIV ile enfekte hastalar için özel olarak geliştirilmiş bir sistemdir. D:A:D risk skorlama sisteminde yaş, cinsiyet, total ve HDL kolesterol seviyesi, sigara içme durumu (mevcut veya geçmiş), sistolik kan basıncı, diyabet öyküsü, ailede KVH öyküsü ve indinavir, lopinavir ve abacavir maruziyeti dikkate alınır [52]. 5 yıllık dönemde KKH riski düşük (<%1), orta (%1 ile %5), yüksek (%5 ile %10) veya çok yüksek (>%10) olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra karşılaştırmayı basitleştirmek için yüksek ve çok yüksek riskli hastalar tek bir yüksek risk kategorisi (≥% 5) altında gruplandırılmıştır [110].

2.8. KVH Riskini Öngörmede Karotis ve Brakial Arter IMT Ölçümü

Ateroskleroz orta ve büyük boy musküler arterleri etkileyen sistemik ve progresif bir hastalıktır. Ateroskleroz, lipoprotein partikülleri, makrofajlar ve düz kas hücrelerinden oluşan plak birikimine bağlı olarak arteriyel duvar kalınlaşması ile karakterizedir. Ultrasonografi ile intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir [111]. İntimal kalınlaşmada etken bu tabakada oluşan ateroskleroz iken, media tabakasında oluşan kalınlaşmanın esas sorumlusu düz kas hipertrofisidir. Endotel disfonksiyonu ve intima-media tabakalarının bozulması aterosklerozun erken bulgusu olarak bilinmektedir [112]. Bu nedenle ultrasonografi ile cIMT ölçümü asemptomatik aterosklerotik vakaların saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır [113]. cIMT, KAH varlığının ve büyüklüğünün iyi bir indeksi olarak kabul görmektedir.

Aterosklerozun erken teşhisi artık tıpta önemli bir konudur. Subklinik ateroskleroz taramasının gelecekteki kardiyovasküler olayların insidansını azalttıp azaltmadığı henüz belirlenmemiştir, ancak FRS ve SCORE gibi popülasyona dayalı tarama yöntemlerini öneren mevcut kılavuzlara göre yüksek riskli hastalar için daha agresif önleyici müdahaleler gerekmektedir. İleri evrelerde ateroskleroz teşhisinin daha yüksek maliyetlere ve daha az terapötik faydaya sebep olacağı düşünülmektedir.

Artan cIMT, bireyin yaşam boyu maruz kaldığı tüm risk faktörlerine yanıt olarak ortaya çıkan kümülatif aterosklerotik yükün invazif olmayan bir ölçümünü göstermektedir. Bu nedenle, IMT ölçümünün KVH riskinin tahmin edilmesine yardımcı olabileceği ve yalnızca geleneksel risk faktörleri ile yapılan KVH tahmininin IMT ölçümü ile iyileştirileceği düşünülmektedir [114]. Kuoppio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında, karotis IMT' de her 0.1 mm'lik artışın miyokard infarktüsü riskinde % 11'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir [115]. Yine birkaç büyük klinik çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir [5, 116-119]. cIMT'nin KVH risk tahminindeki gücü göz önünde bulundurularak geleneksel risk tahmin modellerine karotis ultrasonografi sonucunun eklenmesinin etkinliği araştırılmış ancak FRS gibi geleneksel bir risk skorlama sistemine cIMT ölçümü eklendiğinde anlamlı ek prognostik değer bulunamamıştır [120-122]. Başka bir derlemede cIMT'nin kardiyovasküler riskin klinik olarak yararlı bir prediktörü olduğu ancak daha büyük kohortlarda ve risk altındaki popülasyonlarda cIMT'in test edilmesi gerektiği vurgulanmıştır [123]. Darabian ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı derlemede de cIMT ölçümünün KVH risk tahmininde etkili olduğu ancak FRS'nin kardiyovasküler olayları öngörme gücüne katkısı olmadığı tespit edilmiştir [124].

Aterosklerozun önemli belirteçlerinden biri olan IMT genellikle karotis ve femoral arterden ölçülmektedir. Son zamanlarda kardiyavasküler riski öngörmede etkinliği araştırılan bir diğer parametre ise brakial arter IMT'dir. Bir çalışmada, otopsi örneklerinde aterosklerozun brakial arterde sık görülen bir bulgu olduğunu ve brakial arterdeki aterosklerozun koroner ve karotis arterdeki lezyonlarla ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir [125]. Bir başka çalışmada brakial arter IMT'nin KVH riskini öngörmede iyi bir parametre olduğu ancak brakial arter IMT ölçüm yöntemini standardize etmek ve brakial arter IMT'nin kardiyovasküler olayların bir prediktörü olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [14]. Tamaki ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada diyabetik hasta popülasyonunda brakial arter IMT'nin KVH riski ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada brakial arter IMT artışının koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu ve brakial arter IMT'nin diyabetik hastalarda kardiyak risk değerlendirmesi için kullanılabileceği ortaya konulmuştur [126]. Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise hipertansif hastalarda brakial arter IMT'nin kontrol gruba

oranla belirgin derecede artığı ve endotel disfonksiyonun noninvaziv bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir [127].

2.8.1. HIV ile Yaşayan Bireylerde cIMT ve KVH ilişkisi

HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskinin normal popülasyondan daha yüksek olduğu ve bu durumun altında yatan mekanizmalar yukarıdaki bölümlerde detaylıca anlatılmıştır. HIV ile enfekte kişilerde KVH'yi tahmin etmek için prediktör biyobelirteçlerin belirlenmesi ilgi duyulan konular arasındadır [1]. Bu hasta grubunda KVH riskini öngörmede çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), genel popülasyonda aterotrombotik olayların ilk prediktif belirtecidir [128]. Önceki çalışmalarda, HIV ile enfekte kişilerin genel popülasyona kıyasla daha yüksek hs-CRP düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir [129]. Son yıllarda HIV ile yaşayan bireylerde ateroskleroz riskini öngörmede prediktif değeri araştırılan bir diğer yöntem ise karotis arter intima media kalınlık ölçümüdür. Bir çalışmada, aynı ART rejimini kullanan HIV ile yaşayan bireylerde cIMT ve hs-CRP'nin tüm nedenlere bağlı mortalite ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [130].

Karotis arter intima media kalınlığının HIV ile enfekte bireyler arasında KVH riskinin önemli bir prediktörü olup olmadığı geniş çapta araştırılmış [7, 10] ve özellikle genç popülasyonda noninvaziv yapısı nedeniyle çok sayıda HIV ile enfekte bireyi KVH riski açısından değerlendirmek için kullanılabilir bir yöntem olduğu kabul edilmiştir [131]. Yapılan çeşitli çalışmalarda HIV ile yaşayan kişilerin, zaman içinde HIV ile enfekte olmayan bireylere kıyasla daha yüksek bir cIMT'e sahip olduğu gösterilmiştir [7-12].

2019 yılında yayınlanan bir metaanalizde bir yıllık takibin sonunda HIV ile enfekte bireylerdeki cIMT progresyonun kontrol grubundan önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir. Metaanalizdeki kesitsel çalışmalarda ise cIMT değişiminin HIV ile enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur [132]. Bu tutarsızlık için birkaç olası açıklama mevcuttur. Kesitsel çalışmaların kohort çalışmalarına kıyasla sonuçları değiştirebilecek karıştırıcı faktörlerle karakterize olması [133] ve HIV ve ART'nin cIMT üzerindeki etkilerinin dinamik ve kümülatif

olması nedeniyle, sonuçlarda bu tür tutarsızlıklar beklenebilmektedir [7]. ART kullanan HIV ile enfekte hastalarda, tedavi almayan hastalara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek cIMT değerleri saptanmıştır. Yine bu derlemeden elde edilen sonuçlara göre cinsiyet alt grupları arasındaki fark anlamlı olsa da, alt gruplar içindeki açıklanamayan heterojenite nedeniyle, cinsiyetin cIMT üzerindeki etkisi belirsiz bulunmuştur. Sonuç olarak kronik HIV enfeksiyonunun cIMT üzerindeki olumsuz etkisinin uzun süreli etkili tedavi ile ortadan kaldırılmasının mümkün olabileceği, uzun süreli viral süpresyon sağlanmış hastalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [132].

ART alan hastalarda tedavi almayan hasta gruplarına göre daha yüksek cIMT ölçümü, cIMT'nin, HIV viremisi, immün aktivasyon ve ART kullanımı gibi HIV ile ilişkili risk faktörlerinden etkilendiğini göstermektedir [134, 135]. Ayrıca bazı ART rejimleri de KVH için bağımsız risk faktörüdür [136]. HIV enfeksiyonu başlı başına HDL kolesterolü düşürerek ve LDL kolesterolü ve TK'yi artırarak lipid metabolizmasını değiştirebilmektedir [137]. Bu değişikliklerin doğrudan ART etkisinden mi yoksa dolaylı olarak tedavinin metabolik yan etkilerinden mi kaynaklandığının belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca spesifik ART rejimlerinin cIMT üzerindeki etkileri konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. Seminari ve arkadaşları [138] ile Sun ve arkadaşlarının [139] yaptığı iki çalışmada, PI kullanımıyla cIMT arasındaki ilişki gösterilmiş, diğer çalışmalarda PI rejimi kullanımı ile cIMT arasında bir ilişki bulamamıştır [140, 141].

Brezilya'da 80 ile HIV ile enfekte, 65 HIV ile enfekte olmayan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada PI kullanımından bağımsız olarak, HIV ile enfekte grupta cIMT'nin kontrol gruba kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu grup hastalarda erken ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiş, karotis IMT ölçümünün, aterosklerozun saptanması için referans yöntem olduğu ortaya konmuştur [12].

2014 yılında 3441 katılımcının olduğu, farklı etnik kökenden hastaların 10 yıllık takibinin izlendiği geniş kohort çalışmasında cIMT progresyonunun subklinik aterosklerozun bağımsız bir prediktörü olduğu ortaya koyulmuştur [142]. Yine 2018 yılında tedavi naiv 67 HIV ile enfekte hasta ile yapılan bir çalışmada cIMT'nin genel popülasyonda olduğu gibi HIV ile enfekte nüfusta da aterosklerun iyi bir belirteci olduğu belirtilmiştir [143].

Avustralya, ABD ve İspanya'dan 3 merkezin katıldığı; 27 HIV negatif, 19 HIV ile enfekte ancak 3 yıldır tedavi almayan, 41 HIV ile enfekte ve çalışmanın başlangıcında NNRTI bazlı tedavi rejimi başlanan 3 hasta grubu ile yapılan başka bir prospektif çalışmada hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir [144]. Bu çalışma HIV enfeksiyonu tanısı koyar koymaz ART başlanması gerektiği önerisinden önce yapılmış bir çalışmadır. Çalışmanın başında 3 grup arasında cIMT ölçümleri benzerdir. Çalışma sonunda tedavi edilmeyen grupta 2 yıl sonunda cIMT'de anlamlı bir artış görülmüştür. Enfekte olmayan grupta 1 yıl sonunda, HIV ile enfekte ve tedavi başlanan grupta ise 3 yıl sonunda cIMT'de minimal bir artış izlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak HIV ile enfekte hastalarda görülen cIMT'deki değişikliklerle değerlendirilen ateroskleroz progresyonunun ART ile hafifletildiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu sonuçlar ART'nin yan etkilerinden ziyade HIV enfeksiyonun kendisinin KVH riskini artırdığı görüşünü desteklemektedir [145, 146].

Çeşitli çalışmalarda ise geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin, HIV ile enfekte olan bireyler arasında cIMT artışını HIV ve HIV ile ilişkili faktörlerden bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir [147-150]. Uganda'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hsCRP ve cIMT arasında bir ilişki olmadığı, ancak bel çevresi ölçümü, TG ve TK gibi geleneksel KVH risk faktörleri ile cIMT'nin ilişkili olduğu gösterilmiştir [136]. 2002 yılında yayınlanan, 423 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında HIV ile enfekte hastalarda sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin bağımsız olarak artmış cIMT ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [151]. 1282 HIV ile enfekte, 510 HIV HIV ile enfekte olmayan kadın katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada iki grup arasında cIMT ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmamış ancak özellikle yaş ve arteryel kan basıncının daha yüksek cIMT ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [152]. Bu veriler ışığında HIV enfeksiyonunun inflamatuar sonuçlarının cIMT üzerindeki etkisinin geleneksel risk faktörleri ile cIMT ilişkisinin gölgesinde kaldığı söylenmiştir [153].

Koroner ateroskleroz prevelansı etnik kökene göre de değişebilmektedir. Asyalılarda cIMT'e ilişkin yetersiz veri bulunmaktadır. Tayland'da yapılan bir çalışmada, perinatal bulaş yoluyla HIV ile enfekte olan ergenler ve HIV ile enfekte olmayan kontrol grubu arasında cIMT'nin benzer olduğu bulunmuştur [154]. Tayland'dan tamamı 45 yaş üzerinde bireylerden oluşan 60 HIV ile enfekte (en az 15 senedir ART alan), 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada, iki grubun

cIMT ölçüm sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [1]. Bununla birlikte, cIMT, KVH için geleneksel risk faktörleri olan hipertansiyon ve erkek cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir. Yine bu çalışmada cIMT ve hs-CRP arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak cIMT'nin progresyonunu ve KVH ile korelasyonunu değerlendirmek için daha büyük ve uzun süreli çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

2.8.2. HIV ile Yaşayan Bireylerde Brakial Arter IMT ve KVH ilişkisi

Brakial arterdeki intima media kalınlık artışı arterdeki yapısal değişimin bir indeksi ve son zamanlarda subklinik aterosklerozu öngörmede etkinliği tartışılan bir parametredir [14][1]. Ancak literatüre bakıldığında HIV ile yaşayan bireylerde ateroskleroz ve brakial arter kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Aterosklerozun karotis arterde olduğu gibi brakial arterde de sık görülen bir bulgu olduğu gösterilmiştir [125]. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda diyabetik ve hipertansif kişilerde sağlıklı bireylere kıyasla artmış brakial arter IMT değerleri tespit edilmiştir. Ancak brakial arter IMT ölçümünün standardize edilmesi ve KVH risk tahmininde kullanılıp kullanılamayacağının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim bulunduğu ifade edilmiştir [126, 127].

Japonya'dan bildirilen bir çalışmada genel popülasyondan içerisinde KVH öyküsü olan kişilerin de bulunduğu 388 gönüllünün brakial arter IMT ölçümü ve FRS skorları değerlendirilmiş, brakial arter IMT ile FRS arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda brakial arter IMT'nin ateroskleroz derecesinin bir belirteci olabileceği ve KVH riskinin tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir [14]. Yine Japonya'da yapılan başka bir çalışmada KVH risk faktörleri olan ancak kardiyovasküler hastalığı olmayan 200 sağlıklı gönüllünün brakial arter IMT ölçümü yapılmış, bir önceki çalışmaya benzer olarak brakial arter IMT ve FRS arasındaki güçlü ilişki ortaya koyulmuştur [155].

[1] Detaylı açıklama için bkz. Başlık 2.8.

Literatürde daha önce HIV ile yaşayan bireylerde brakial arter IMT ölçümüne ilişkin çalışma olmasa da, bu çalışmalar ışığında brakial arter IMTölçümünün HIV ile enfekte bireylerde de ateroskleroz yükünün gösterilmesinde başarılı bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Kolay ve noninvaziv bir yöntem olan brakial arter doppler ultrasonografisi HIV ile yaşayan bireylerin KVH risk tahminine katkıda bulunabilir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Hasta Gruplarının Özellikleri

Bu uzmanlık tezi çalışması, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2/9/2020 tarih ve E1-20-919 sayılı kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir. HIV ile yaşayan bireylerde KVH riski ile karotis ve brakial arter IMT arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla tasarlanmış prospektif, kontrollü bir çalışmadır.

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde takipli, 18 yaş ve üzeri HIV ile enfekte 66 hastayı içeren çalışma grubu, HIV ile enfekte olmayan 40 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-18 yaşından büyük olmak

-Takiplerine hastanemizde devam etmek

-Çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

-18 yaşından küçük olmak

- Katılımcıların çalışmaya katılmayı kabul etmemesi,

- Kayıtlı verilerinde çalışmaya dahil edilmek için gerekli verilerinde eksiklik bulunması olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerden çalışma öncesinde çalışmaya katılım onamı alındı.

Rutin poliklinik kontrollerine gelen hastalara kontrollerine uygun zamanlarda USG doppler randevuları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerde rutin poliklinik tetkiklerine ek olarak USG doppler tetkikleri yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenlere sadece rutin poliklinik tetkikleri yapıldı.

Hastaların tam kan sayımı, biyokimya, HIV RNA ve CD4 T lenfositleri gibi rutin laboratuvar tetkikleri istendi. Tansiyon ölçümleri yapıldı. Boy ve kilo bilgileri kaydedilerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların komorbidite, HIV hastalık süresi, kullandığı ART rejimi ve tedavi süresi gibi tanımlayıcı bilgileri hastaların takip dosyalarından edinildi. Hastaların tetkik sonuçlarına hastane bilişim sistemi (HICAMP) üzerinden ulaşıldı. Hastaların FRS ve D:A:D skoru hesaplandı. FRS https://reference.medscape.com/ web sitesinden, sadece 30 yaş ve üzeri hastalar için hesaplandı. FRS'ye göre hastalar düşük (<%10), orta (%10-20) ve yüksek (> %20) riskli olarak sınıflandırıldı. HIV ile enfekte hasta grubunda ayrıca D:A:D skoru https://www.hivpv.org web adresinden hesaplandı. D:A:D skorlama sistemine göre 5 yıllık dönemde KKH riski düşük (<% 1), orta (% 1 ile % 5), yüksek (>% 5) olarak sınıflandırıldı.

Kontrol grubu için seçilen sağlıklı bireylerin de demografik verileri, komorbidite durumları, kalp hastalığı için aile öyküsü ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Tansiyon ölçümleri, boy ve kilo bilgileri kaydedildi, VKİ hesaplandı. Kontrol grubunun laboratuvar sonuçları için son 1 yıl içinde vermiş oldukları kan tetkikleri kullanıldı, sonuçlara e-nabız sistemi üzerinden ulaşıldı. Kontrol grubundaki 30 yaş ve üzeri hastalar için de FRS hesaplandı. Katılımcılar hasta grubunda olduğu gibi düşük (<%10), orta (%10-20) ve yüksek (> %20) riskli olarak sınıflandırıldı.

Yaşla birlikte artan KVH riski nedeniyle hasta ve kontrol grubu 40 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki yaş grubuna ayrıldı. Ultrasonografik ölçüm sonuçları ve FRS hasta ve kontrol grubunda bu alt gruplar arasında tekrar karşılaştırıldı. Erkek cinsiyette artmış KVH riski nedeniyle hasta ve kontrol grubu kendi içinde erkek ve kadın cinsiyete göre tekrar gruplandırıldı. cIMT, brakial arter IMT ve FRS hasta ve kontrol grubunda bu alt gruplar arasında tekrar değerlendirildi. Ayrıca cIMT ölçüm sonuçlarına göre hastalar subklinik ateroskleroz olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı ve verileri bu açıdan tekrar değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunda bakılan laboratuvar parametreleri ayrıntılı olarak Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Hasta ve kontrol grubunda değerlendirilen laboratuvar tetkikleri

Parametre	HIV (+) hasta grubu	HIV (-) kontrol grubu

Üre	X	X
Kreatinin	X	X
AST	X	X
ALT	X	X
Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESR)	X	X
CRP	X	X
TK LDL HDL TG	X	X
HbA1c	X	X
Maksimum HIV RNA	X	
Minimum HIV RNA	X	
Çalışmaya katılım anında HIV RNA	X	
Maksimum CD4 sayısı/yüzdesi	X	
Minimum CD4 sayısı/yüzdesi	X	
Çalışmaya katılım anında CD4 sayısı/yüzdesi	X	

3.2. cIMT ve Brakial Arter İntima-Media Kalınlık (IMT) Ölçümü

IMT ölçümü KVH risk artışı olan bireylerin belirlenmesinde giderek artan bir şekilde kullanılmakta ve toplam aterosklerotik yükün bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kılavuzlarda artmış cIMT için sınır değer olarak ≥ 0.9 mm kabul edilmektedir[156]. Ancak literatürde cIMT üst sınırı için yaşa ve cinsiyete göre referans değerlerler oluşturulması gerektiği vurgulanmıştır [154]. Genç sağlıklı bireylerde IMT 0.6 mm altında iken 40 yaşından sonra her 10 yılda bir ortalama 0.1 mm'lik bir artış görülmektedir. cIMT >2 mm olan ve lümene uzanım gösteren ekojeniteler ise plak olarak kabul edilmektedir [157].

Çalışmamızda cIMT ölçümü hastanemiz radyoloji bölümünde mesai saatleri dışında aynı radyoloji uzmanı tarafından yüksek çözünürlüklü B-mode USG ile gerçekleştirildi. Ölçüm yapılırken hastaların sırt üstü uzanmaları istendi. Önce cIMT ölçümü, daha sonra brakial arter IMT ölçümü gerçekleştirildi. cIMT ölçümü her iki

tarafta bifürkasyonun 2-3 cm proksimalindeki distal kommon karotis arterde, posterior duvarda, iki parlak çizgi gösteren longitudinal tarama üzerinde ölçüldü. Plak alanları hariç tutuldu. Plak görülen hastalar ise IMT'den bağımsız olarak KVH için yüksek risk grubuna dahil edildi. Ölçümler her iki taraf için 3 kez tekrarlandı, bu değerlerin ortalaması alındı. cIMT ≥ 0.9 mm olan hastalar subklinik ateroskleroz olarak değerlendirildi.

Brakial arter IMT ölçümü ise brakial arterin antekübital fossada dallarına ayrılmadan hemen önce, ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen segmentten yapıldı. cIMT ile aynı şekilde brakial arter IMT ölçümleri de proba uzak duvardan, 3 kez ölçülüp ortalaması alındı.

Çalışmada bulgular kısmında verilen cIMT ve brakial arter IMT sonuçları, sağ ve sol tarafta ölçülen sonuçların ortalama değeridir.

3.3 İstatistik

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum – maksimum), nominal değişkenler için ise birey sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında farkın önemliliği Student t testi/Mann Whitney U testi ile incelenmiştir. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında farklılık olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)/Kruskal Wallis Testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare/Fisher Exact Test ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman/Pearson Korelasyon Testi ile incelenmiştir. cIMT ve Brakial arter IMT'ye etki eden faktörleri belirlemek amacıyla Tek Değişkenli Regresyon Analizi uygulanmıştır ve p-değeri <0,20'nin altında olan değişkenler aday değişken olarak belirlenmiş ve bu değişkenlerle Çok Değişkenli Regresyon Modeli oluşturulmuştur. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Dahil olma kriterlerini karşılayan 66 HIV ile enfekte (hasta grubu) ve 40 HIV ile enfekte olmayan (kontrol grubu) toplam 106 kişi çalışmaya kabul edildi ve Ağustos 2020- Nisan 2021 tarihleri arasında elde edilen verileri değerlendirildi.

4.1.1. Demografik Özellikler

HIV ile enfekte hasta grubunun yaş ortalaması 39.8±11.8, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 40.4±12.6 idi ve iki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (p=0.81). Hasta grubunun %86.4'ü, kontrol grubunun ise %85.0'i erkekti, cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi (p=0.84).

4.1.2. KVH Risk Faktörleri Açısından Grupların Özellikleri

Hasta grubunda sigara kullanım oranı %62.1 iken, kontrol grubunda %45'di (p=0.085). HIV ile enfekte grubun ortanca VKİ 24.7 kg/m^2 iken, kontrol grubunun VKİ 26.5 kg/m^2 olarak bulundu (p=0.016).

Hasta ve kontrol grubunda sadece 3 hastada diyabet tanısı mevcuttu. Ancak hasta ve kontrol grubu HbA1c düzeyine göre karşılaştırıldığında kontrol grubunda (%5.6) hasta grubuna kıyasla (%5.3) HbA1c değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.009).

Hasta ve kontrol grubunda sistolik kan basıncı değerleri sırası ile 128 (100-158) mmHg ve 126 (110-140) mmHg olarak bulundu ve HIV ile enfekte hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.015).

HIV ile enfekte hasta grubunun %40.9'unda KVH için aile öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise bu oran %7.5 olarak saptandı (p<0.001).

Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun biyofiziksel özellikleri ve komorbidite durumları

ÖZELLİK	**HIV (-) n=40**	**HIV (+) n=66**	**p-değeri**
Yaş, yıl, ortalama (±SD)	40.4±12.6	39.8±11.8	0.80
Cinsiyet, n(%)			0.84
Erkek, n (%)	34 (85.0)	57 (86.4)	
Kadın, n (%)	6 (15.0)	9 (13.6)	
Sigara kullanımı, n(%)	18 (45.0)	41 (62.1)	0.08
VKİ (kg/m^2)	26.5 (17.7-32.4)	24.7 (18.3-40.5)	**0.016**
HbA1c (%)	5.6 (4.5-10.0)	5.3 (4.0-13.5)	**0.009**
Hipertansiyon, n (%)	7 (17.5)	7 (10.6)	0.31
Hipertansiyon tedavisi, n (%)	7 (17.5)	7 (10.6)	0.31
Sistolik kan basıncı(mmHg)	126 (110-140)	128 (100-158)	**0.015**
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78 (57-90)	80 (61-107)	0.10
Kalp hastalığı için aile öyküsü, n (%)	3 (7.5)	27 (40.9)	<0.001
SD: standart deviasyon VKİ: vücut kitle indeksi			

4.1.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Framingham Risk Skorlarının Karşılaştırılması

HIV ile enfekte hasta grubunda 30 yaş ve üzerindeki hastaların FRS skorlama sistemine göre %52.9'u 10 yıllık KVH gelişimi için düşük riskli grupta iken, %47.1'i orta ve yüksek riskli gruptaydı. Kontrol grubunda ise 30 yaş ve üzerindeki hastaların FRS skorlama sistemine göre % 63.3'ü düşük riskli grupta iken, %36.7'si orta ve yüksek riskli grupta bulundu. İki grup arasında FRS'ye göre yapılan kategorizasyon açısından anlamlı fark yoktu (p=0.66).

Tablo 4. 2. Hasta ve kontrol grubunun FRS'ye göre kategorizasyonu*

	HIV (-) n=30	**HIV (+) n=51**	**p-değeri**
FRS (10 yıllık KVH riski) n(%)			
<%10	19 (63.3)	27 (52.9)	0.66
%10-20	6 (20.0)	13 (25.5)	
>%20	5 (16.7)	11 (21.6)	
***** FRS sadece 30 yaş ve üzeri bireyler için hesaplanmıştır FRS: Framingham risk skoru KVH: Kardiyovasküler hastalık			

4.1.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Özellikleri

Hasta ve kontrol grubunda böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ile inflamasyon belirteci olarak ESR ve CRP değerleri ölçüldü. Yine her iki grupta lipit profili ve HbA1c ölçümü yapıldı. Hasta grubunda ESR ortanca değeri 12.0 (2.0-46.0) mm/saat; kontrol grubunda 6.0 (2.0-16.0) mm/saat olarak saptandı. ESR hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Yine hasta grubunda CRP ortanca değeri 5.0 (0.0-174.0) mg/L iken kontrol grubunda 3.0 (1.0-17.0) mg/L olarak tespit edildi. İnflamasyonun bir diğer belirteci olan CRP de hasta grubunda daha yüksekti ($p<0.001$).

HbA1c ortanca değeri HIV (-) bireylerde %5.6 iken HIV ile yaşayan bireylerde % 5.3'tü. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$). Lipit profiline baktığımız zaman kontrol grubunda TK ortanca değeri 189.5 (119.0-308.0) mg/dL iken, LDL 167.5 (52.0-627.0) mg/dL olarak tespit edildi. Bu değerler hasta grubunda ise sırası ile 172.5 (95.0-314.0) mg/dL ve 107.5 (48.0-262.0) mg/dL olarak saptandı. TK ve LDL değerleri kontrol grubuna göre istatiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.021$, $p<0.001$). HDL değeri iki grup arasında benzerdi. TG düzeyleri değerlendirildiğinde ise ortanca değerler hasta ve kontrol grubunda sırası ile 134.5 mg/dL ve 114.5 mg/dL şeklinde tespit edildi.

Tablo 4. 3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	HIV (-)	**HIV (+)**	**P-değeri**
Üre (mg/dL)	27.5 (11.0-44.0)	29.0 (19.0-95.0)	0.11
Kreatinin (mg/dL)	0.9 (0.4-1.2)	0.9 (0.5-1.5)	0.46
AST (U/L)	21.0 (9.0-54.0)	17.5 (6.0-43.0)	0.09
ALT (U/L)	30.5 (10.0-119.0)	22.0 (12.0-76.0)	**0.003**
ESR (mm/saat)	6.0 (2.0-16.0)	12.0 (2.0-46.0)	**<0.001**
CRP (mg/L)	3.0 (1.0-17.0)	5.0 (0.0-174.0)	**<0.001**
HbA1c (%)	5.6 (4.5-10.0)	5.3 (4.0-13.5)	**0.009**
TK (mg/dL)	189.5 (119.0-308.0)	172.5 (95.0-314.0)	**0.02**
HDL (mg/dL) *	40.9±9.7	38.6±9.3	0.23
LDL (mg/dL)	167.5 (52.0-627.0)	107.5 (48.0-262.0)	**<0.001**
TG (mg/dL)	114.5 (36.0-230.0)	134.5 (49.0-623.0)	**0.020**

* ortalama±standart sapma
HDL dışında ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır.
AST: aspartat transaminaz, ALT: alanin transaminaz, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserit TK:total kolesterol

4.1.5. Hasta ve Kontrol Grubunun Karotis ve Brakial Arter IMT Ölçüm Sonuçları

cIMT ölçümü sonuçlarına göre HIV ile yaşayan bireylerde cIMT ortanca değeri 0.92 (0.45-1.45) mm iken, kontrol grubunda 0.55 (0.35-1.25) mm olarak tespit edildi. Hasta grubunda cIMT değeri kontrol grubuna kıyasla istatiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$).

Brakial arter IMT ölçümü açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda brakial arter IMT 0.45 (0.30-0.76) mm iken, kontrol grubunda 0.35 (0.17-0.50) mm olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubunun karotis ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları

	HIV (-)	**HIV (+)**	**p-değeri**
cIMT, ortanca (min,max), (mm)	0.55 (0.35-1.25)	0.92 (0.45-1.45)	**<0.001**
Subklinik ateroskleroz, n (%)	2 (5.0)	38 (57.6)	**<0.001**
Brakial arter IMT ortanca (min,max), (mm)	0.35 (0.17-0.50)	0.45 (0.30-0.76)	**<0.001**
cIMT: karotis intima media kalınlığı, IMT: intima media kalınlığı min: minimum, max:maksimum			

cIMT'nin ≥ 0.9 mm olduğu durumlar subklinik ateroskleroz olarak kabul edildiğinde, HIV ile yaşayan bireylerde subklinik ateroskleroz oranı % 57.6 iken, kontrol grubunda bu oran %5.0 olarak tespit edildi. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hasta grubunda dört hastada, kontrol grubunda ise bir kişide aterom plak mevcuttu. İki grupta da aterom plak saptanan kişilerin cIMT değeri 1 mm ve üzerindeydi.

4.1.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Gruplarına Göre cIMT, Brakial Arter IMT ve KVH Risk Skorlarının İncelenmesi

KVH riski ve IMT kalınlığının yaşla birlikte artış göstermesi sebebi ile hastalar 40 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaş gruplarına göre FRS, cIMT ve brakial arter IMT ölçümleri karşılaştırıldığında, 40 yaş altı ve üstü her iki grupta hasta grubunda cIMT ve brakial arter IMT kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Buna karşılık yaş gruplarına göre hasta ve kontrol grubunun FRS karşılaştırıldığında ise risk gruplarının dağılımın benzer olduğu görüldü.

Tablo 4. 5. Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol grubunun cIMT, brakial arter IMT ve FRS karşılaştırılması

	<40 yaş			**≥40 yaş**		
	HIV (-)	**HIV (+)**	**p-değeri**	**HIV (-)**	**HIV (+)**	**p-değeri**
Sayı (%)	19 (35.8)	34 (64.2)	-	21 (39.6)	32 (60.4)	-
FRS n (%)			1.00			0.34
<%10	9 (100.0)	18 (94.7)		20 (47.6)	9 (28.1)	
%10-20	0 (0)	1 (5.3)		6 (28.6)	12 (37.5)	
>%20	-	-		5 (23.8)	11 (34.4)	
cIMT, ortanca (min,max), (mm)	0.45 (0.35-0.70)	0.83 (0.45-1.27)	**<0.001**	0.65 (0.35-1.25)	1.02 (0.72-1.45)	**<0.001**
Brakial arter IMT, ortanca (min,max), (mm)	0.32 (0.17-0.45)	0.42 (0.30-0.60)	**<0.001**	0.35 (0.30-0.50)	0.48 (0.35-0.76)	**<0.001**

FRS: Framingham risk skoru, cIMT: karotis intima media kalınlığı, IMT: intima media kalınlığı
min:minimum, max: maksimum

4.1.7. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre cIMT, Brakial Arter IMT ve KVH Risk Skorlarının İncelenmesi

FRS ve ultrasonografik ölçüm sonuçları cinsiyet gruplarına göre karşılaştırıldığında, cIMT ortanca değeri HIV ile enfekte kadınlarda 0.83 (0.45-1.17) mm iken, HIV (-) kadınlarda 0.5 (0.4-0.9) mm olup benzerdi ($p=0.066$). HIV ile enfekte erkek hasta grubunda ise cIMT ortanca değeri 0.93 (0.55-1.45) mm iken HIV (-) erkek kontrol grubunda 0.58 (0.35-1.25) mm olarak bulundu. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

Brakial arter IMT de HIV ile enfekte kadınlar ile HIV (-) kadın grubu arasında benzerdi (p=0.088). Yine HIV ile enfekte erkek hasta grubunda enfekte olmayan erkek kontrol grubuna göre brakial arter IMT daha yüksekti (p<0.001).

Erkek ve kadın cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunda FRS sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında benzerlik olduğu görüldü.

Tablo 4. 6. Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunun cIMT, brakial arter IMT ve FRS karşılaştırılması

	Kadın			**Erkek**		
	HIV (-)	**HIV(+)**	**p-değeri**	**HIV (-)**	**HIV(+)**	**p-değeri**
Sayı (%)	6 (40.0)	9 (60.0)	-	34 (37.4)	57 (62.6)	-
FRS (%)*	3.9 (1.5-6.3)	4.45 (0.6-26.6)	0.52	9.4 (1.6-30.0)	9.10 (0.8-37.5)	0.64
FRS, n (%)			0.67			0.92
<%10	5 (100.0)	5 (62.5)		14 (56.0)	22 (51.2)	
%10-20	0 (0.0)	1 12.5)		6 (24.0)	12 (27.9)	
>%20	0 (0.0)	2 (25.0)		5 (20.0)	9 (20.9)	
cIMT (mm) *	0.5 (0.4-0.9)	0.83 (0.45-0.17)	0.06	0.58 (0.35-1.25)	0.93 (0.55-1.45)	**0.001**
Brakial arter IMT (mm) *	0.30 (0.30-0.48)	0.40 (0.33-0.76)	0.08	0.35 (0.17-0.50)	0.45 (0.30-0.65)	**<0.001**

FRS: Framigham risk skorı IMT: intima media kalınlığı cIMT: karotis intima media kalınlığı
* ortanca (minimum-maksimum)

4.2. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Alt Grup Analizleri

4.2.1. Subklinik Ateroskleroz ve Yaş-Cinsiyet İlişkisi

HIV ile yaşayan bireylerin genel yaş ortalaması 39.9±11.9 iken; hasta grubu subklinik ateroskleroz varlığına göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde subklinik ateroskleroz olmayan grubun yaş ortalaması 33.9±9.4, subklinik ateroskleroz saptanan grubun yaş ortalaması ise 44.2±11.7 olarak tespit edilmiştir. Aradaki fark istatiksel anlamlıdır (p<0.001).

Subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta hastaların %78.6'sı erkek iken, saptanan grupta hastaların %92.1'i erkek cinsiyetteydi. İki grupta cinsiyet dağılımı benzerdir (p=0.153).

4.2.2. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Klinik Özellikleri

Subklinik ateroskleroz olan grupta sistolik kan basıncı ortanca değeri 132 (110-158) mmHg iken, diğer grupta 125.5 (100-150) mmHg olarak tespit edildi. Sistolik kan basıncı değeri subklinik ateroskleroz saptanan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.006).

Subklinik ateroskleroz olan ve olmayan grupta sigara kullanım oranları ve VKİ değeri benzer bulundu. Hastalık süresi ve ART kullanım süreleri karşılaştırıldığında, subklinik ateroskleroz saptanan grupta ortanca HIV hastalık süresi 3.0 (1.0-10.0) yıl, subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta ortanca 3.0 (1.0-8.0) yıl olarak tespit edildi (p =0.71). Yine subklinik ateroskleroz olan grupta ortanca ART kullanım süresi 3.0 (1.0-8.0) yıl iken, diğer grupta 2.5 (1.0-8.0) yıl olarak bulundu. İki grup arasında hastalık ve ART kullanım süreleri benzerdi (p=0.96). Subklinik ateroskleroz olan ve olmayan grup kullandıkları ART sınıfı açısından kendi içinde tekrar değerlendirildiğinde ise NNRTI, INSTI, PI ve ABC kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4. 7. HIV ile yaşayan bireylerin subklinik ateroskleroz varlığına göre demografik ve klinik özellikleri

	TÜM HIV (+) HASTALAR	**HIV (+) Subklinik ateroskleroz olmayan grup**	**HIV(+) Subklinik ateroskleroz saptanan grup**	**p-değeri**
Yaş, yıl, ortalama (±SD)	39.9±11.9	33.9±9.4	44.2±11.7	**<0.001**
Cinsiyet, n (%)				0.15
Kadın, n (%)	9 (13.6)	6 (21.4)	3 (7.9)	
Erkek, n (%)	57 (86.4)	22 (78.6)	35 (92.1)	

VKİ (kg/m^2)	24.75 (18.31-40.56)	24.59 (19.92-37.58)	24.81 (18.31-40.56)	0.95
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128 (100-158)	125.5 (100-150)	132.0 (110-158)	**0.006**
Sigara kullanımı	41 (62.1)	16 (57.1)	25 (65.8)	0.47
HIV süresi (yıl)	3.0 (1.0-10.0)	3.0 (1.0-8.0)	3.0 (1.0-10.0)	0.70
ART süresi (yıl)	3.0 (1.0-8.0)	2.5 (1.0-8.0)	3.0 (1.0-8.0)	0.96
ART sınıfı				
NNRTI	10 (15.2)	7 (25.0)	3 (7.9)	0.08
INSTI	59 (89.4)	24 (85.7)	35 (92.1)	0.44
PI	2 (3.0)	0(0.0)	2 (5.3)	0.50
Abacavir	5 (7.6)	2 (7.1)	3 (7.9)	1.00

Yaş dışında ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır
ART: antiretroviral tedavi, NNRTI: non-nüklozid revers transkriptaz inhibitörleri, INSTI: integraz inhibitörleri, PI: proteaz inhibitörleri, VKİ: vücut kitle indeksi

HIV tanı süresine göre hastalar ≤ 3 yıl ve >3 yıl olarak iki gruba ayrıldığında KVH risk skorları ve cIMT ve brakial arter IMT sonuçları açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 4. 8. HIV tanı süresine göre KVH risk skorları ve ultrasonografik ölçüm sonuçları

	HIV ≤ 3 yıl	**HIV > 3 yıl**	**P-değeri**
Sayı (%)	39 (59.1)	27 (40.9)	-
FRS (%)	6.7 (0.6-37.5)	11.35 (0.8-34.1)	0.74
D:A:D (%)	1.9 (0.1-29.0)	1.8 (0.3-11.8)	0.95
cIMT (mm)*	0.93±0.21	0.94±0.20	0.71
Brakial arter IMT (mm)	0.45 (0.30-0.76)	0.45 (0.33-0.65)	0.60

* ortalama±standart sapma
cIMT dışında ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır.
FRS: Framingham risk skoru, D:A:D: Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs, cIMT: karotis intima media kalınlığı, IMT: intima media kalınlığı

4.2.3. Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre Laboratuvar Özellikleri

Hasta grubu cIMT ölçüm sonuçlarına göre böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, inflamasyon parametreleri, lipit paneli ve HbA1c düzeyleri açısından tekrar incelendiğinde subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan grup arasında bahsedilen parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunun HIV enfeksiyonuna ait laboratuvar verileri incelendiği zaman, subklinik ateroskleroz saptanan grupta hastaların takibinde saptanan maksimum HIV RNA ortanca değeri $4x10^5$ ($2x10^4$-$9x10^6$) kopya/mL iken; subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta $2x10^5$ (10^4-$45x10^6$) kopya/mL olarak tespit edildi. Subklinik ateroskleroz grubunda hastaların takibinde saptanan minimum CD4 T lenfosit sayısı ortanca değeri 338.6±202.9 hücre/µl iken, subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta 349.3±173.5 hücre/µl olarak tespit edildi. Hastaların seyri boyunca saptanan maksimum HIV RNA ve minimum CD4 T lenfosit sayısı iki grup arasında istatiksel olarak benzerdi.

Tablo 4. 9. HIV ile yaşayan bireylerin subklinik ateroskleroz varlığına göre laboratuvar özellikleri

	TÜM HIV (+) HASTALAR	**HIV (+) Subklinik ateroskleroz olmayan grup**	**HIV(+) Subklinik ateroskleroz saptanan grup**	**p-değeri**
ESR (mm/saat)	12.0 (2.0-46.0)	15.0 (3.0-46.0)	12.0 (2.0-34.0)	0.15
CRP (mg/L)	5.0 (0.0-174.0)	6.5 (1.0-174.0)	4.5 (0.0-40.0)	0.86
HbA1c (%)	5.3 (4.0-13.5)	5.25 (4.6-7.0)	5.3 (4.0-13.5)	0.62
TK (mg/dL)	172.5 (95.0-314.0)	170.0 (98.0-235.0)	174.0 (95.0-314.0)	0.46
TG (mg/dL)	134.5 (49.0-623.0)	132.0 (49.0-350.0)	141.0 (49.0-623.0)	0.45
HDL (mg/dL) *	38.6±9.3	39.1±10.3	38.3±8.7	0.74
LDL (mg/dL)	107.5 (48.0-262.0)	99.5 (48.0-158.0)	112.5 (54.0-262.0)	0.20
Max HIV RNA (kopya/mL)	$2x10^5$ (10^4-$5x10^{5)}$	$2x10^5$ (10^4-$45x10^6$)	$4x10^5$ ($2x10^4$-$9x10^6$)	0.11
Anlık HIV RNA(kopya/mL)	0.0 (0.0-10^6)	0.0 (0.0-$6x10^4$)	0.0 (0.0-10^6)	0.53
Min CD4 T lenfosit sayısı (hücre/µl) *	343.2±189.6	349.3±173.5	338.6±202.9	0.82
Max CD4 T lenfosit sayısı (hücre/µl) *	618.5±304.9	677.7±332.9	574.8±278.9	0.17

Anlık CD4 T lenfosit sayısı (hücre/µl) *	530.4±275.7	574.9±306.7	497.6±249.5	0.26

* ortalama±standart sapma
* dışındaki satırlarda ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır.
ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, TK: total kolesterol, TG: Trigliserit, HDL: düşük dansiteli lipoprotein, LDL: yüksek dansiteli lipoprotein,, min: minimum, max: maksimum.

4.2.4. Hasta Grubunda Subklinik Ateroskleroz Varlığına Göre KVH Risk Skorlamaları

Subklinik ateroskleroz saptanan grupta hastaların %76.32'ünün (29) D:A:D skorlama sisteminde orta ve yüksek riske sahip olduğu, saptanmayan grupta ise hastaların %50'sinin (14) orta riskli grupta olduğu görüldü. Subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta hiçbir hasta D:A:D skorlama sistemine göre yüksek riskli grupta değildi.

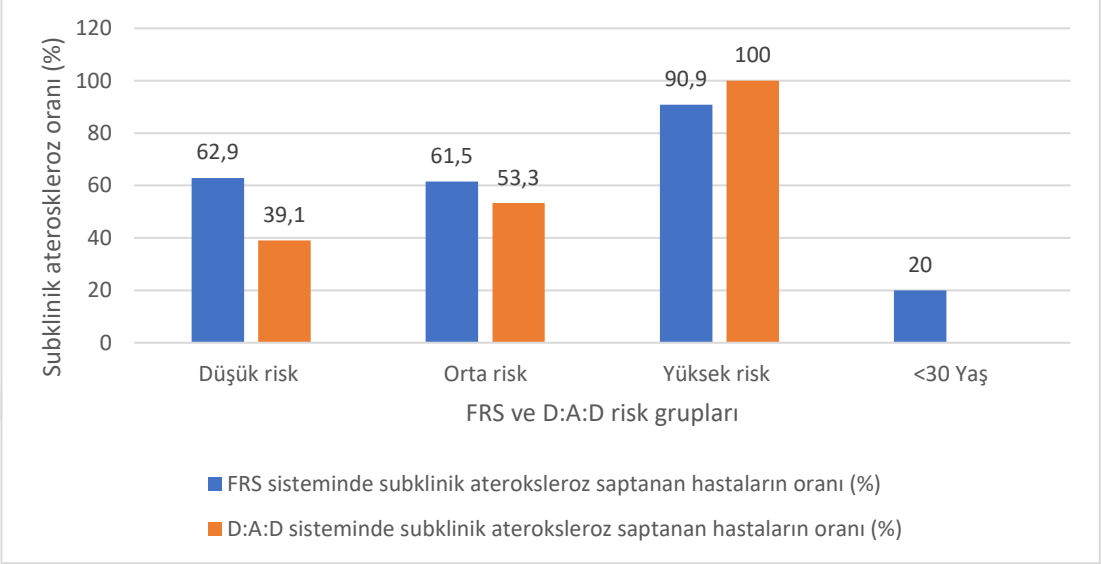
Tablo 4. 10. Hasta grubunda subklinik ateroskleroz varlığına göre FRS ve D:A:D skorları

	TÜM HIV (+) HASTALAR	**Subklinik ateroskleroz olmayan grup**	**Subklinik ateroskleroz saptanan grup**	**p-değeri**
D:A:D skoru , n(%)				**0.002**
<%1	23 (34.8)	14 (50.0)	9 (23.7)	
%1-5	30 (45.5)	14 (50.0)	16 (42.1)	
>%5	13 (19.7)	0 (0.0)	13 (34.2)	
FRS, n (%)				0.22
<%10	27 (52.9)	10 (62.5)	17 (48.6)	
%10-20	13 (25.5)	5 (31.2)	8 (22.8)	
>%20	11 (21.6)	1 (6.3)	10 (28.6)	

FRS: Framingham risk skoru, D:A:D: Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs

Tersi bir inceleme yapıldığı zaman, FRS sisteminde düşük riskli saptanan hastaların %62.9 (17)'unda, FRS hesaplanamayan hastaların ise %20'sinde subklinik

ateroskleroz mevcuttu. D:AD sistemine göre hastalar gruplara ayrıldığında da düşük riskli hastaların %39.1'inde subklinik ateroskleroz saptandığı görüldü.



Şekil 4. 1. Hasta grubunda FRS ve D:A:D sistemine göre oluşturulan risk gruplarının subklinik ateroskleroz oranları

4.3. Hasta Grubunda cIMT ve Brakial Arter IMT ile FRS ve D:A:D Skorlarının İlişkisinin İncelenmesi

Hasta grubunda FRS ve D:A:D skorlama sistemine göre hastalar risk gruplarına ayrıldıktan sonra cIMT ve brakial arter IMT sonuçları karşılaştırıldığında; cIMT'nin D:A:D skorlama sisteminde yüksek riskli hastalarda, düşük (%1) ve orta (%1-5) riskli hastalardan daha yüksek olduğu ($p<0.001$) görüldü. Brakial arter IMT'nin ise yüksek riskli grupta, düşük riskli (<%1) gruptan istatiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.044$).

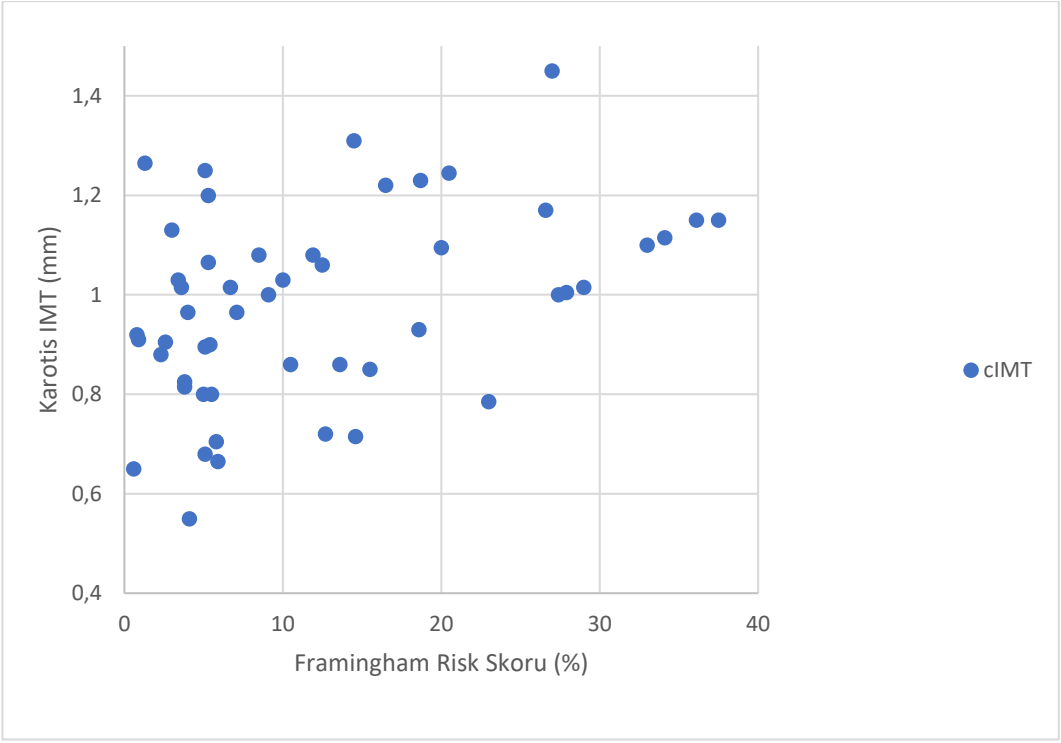
FRS sistemine göre hastalar alt gruplara ayrıldığında, yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre cIMT daha yüksek bulunmuşken ($p=0.022$), brakial arter IMT açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.057$).

Tablo 4. 11. FRS ve D:A:D skorlama sistemine göre oluşturulan alt gruplarda cIMT ve brakial arter IMT sonuçlarının karşılaştırılması

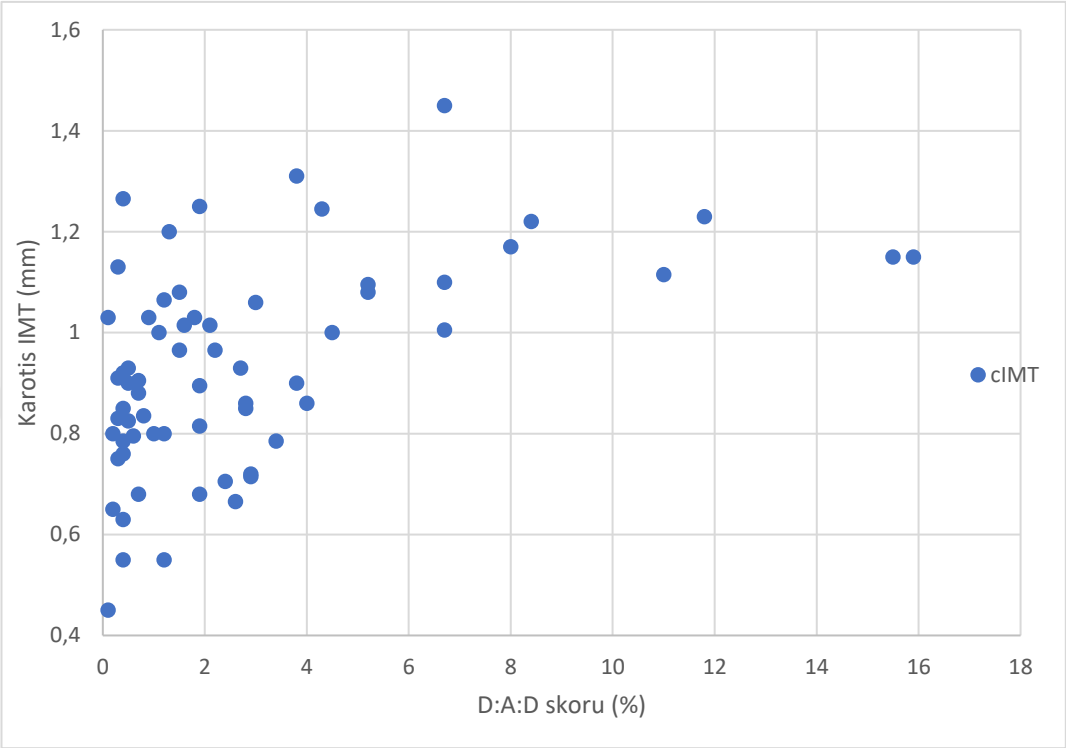
	N	cIMT (mm)	p-değeri	Brakial arter IMT (mm)	p-değeri
FRS			**0.022**		0.053
<%10	27	0.92±0.18[a]		0.44±0.09	
%10-20	13	0.99±0.19[a,b]		0.49±0.07	
>%20	11	1.11±0.17[b]		0.52±0.12	
D:A:D			**<0.001**		**0.044**
<%1	23	0.84±0.18[a]		0.42±0.08[a]	
%1-5	30	0.92±0.19[a]		0.46±0.09[a,b]	
>%5	13	1.14±0.12[b]		0.50±0.11[b]	

FRS: Framingham risk skoru, D:A:D: Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
cIMT: Karotis arter intima media kalınlığı, IMT: intima media kalınlığı

Hasta grubunda FRS ve D:A:D skorları ile ultrasonografik ölçüm sonuçlarının korelasyon analizi yapıldığında FRS ile cIMT (r=0.357, p=0.010) ve brakial arter IMT (r=0.289, p=0.040) arasında zayıf derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki olduğu tespit edildi. Yine korelasyon analizi sonuçlarına göre D:A:D skoru ile cIMT değeri arasında orta derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki mevcutken (r=0.460, p<0.001), D:A:D skoru ile brakial arter IMT arasında zayıf derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki (r=0.295, p=0.016) tespit edildi.



Şekil 4. 2. Hasta grubunda cIMT ve FRS arasındaki ilişki



Şekil 4. 3. Hasta grubunda cIMT ve D:A:D skoru arasındaki ilişki

4.4. Kontrol Grubunda cIMT ve Brakial Arter IMT ile FRS İlişkisinin İncelenmesi

Kontrol grubunda FRS sistemine göre hastalar risk gruplarına ayrıldıktan sonra cIMT ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında alt gruplar arasında benzerlik olduğu görüldü.

Kontrol grubunda FRS ile ultrasonografik ölçüm sonuçlarının korelasyon analizi yapıldığında FRS ile cIMT arasında orta derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki olduğu ($r=0.433$, $p=0.017$) ancak FRS ile brakial arter IMT arasında doğrusal bir ilişki olmadığı ($r=0.018$, $p=0.925$) tespit edildi.

Tablo 4. 12. Kontrol grubunda FRS sistemine göre oluşturulan alt gruplarda cIMT ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları

	N	cIMT (mm)	p-değeri	Brakial arter IMT (mm)	p-değeri
FRS			0.11		0.94
<%10	19	0.60 (0.35-0.90)		0.35 (0.30-0.48)	
%10-20	6	0.60 (0.45-0.75)		0.38 (0.30-0.45)	
>%20	5	0.80 (0.50-1.25)		0.40 (0.30-0.50)	
FRS: Framingham risk skoru, cIMT: Karotis arter intima media kalınlığı, IMT: intima media kalınlığı					

Tersi bir inceleme yapıldığı zaman ise kontrol grubunda FRS'ye göre düşük riskli saptanan %5.2'sinde (1), yüksek riskli hastaların %20'sinde (1) subklinik ateroskleroz saptandığı görüldü.

4.5. cIMT ve Brakial Arter IMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

4.5.1. cIMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, sigara kullanımı, HT ve HIV ile enfekte olmak aday değişkenler olarak belirlendi. Bu değişkenler ile çok değişkenli analiz yapıldığında ise sadece yaş ve HIV ile enfekte olmanın cIMT artışı için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi.

Tablo 4. 13. cIMT artışı için regresyon analizi sonuçları

Faktörler	Tek Değişkenli Regresyon Analizi Sonuçları				Çok Değişkenli Regresyon Analizi Sonuçları			
	B	SD	%95 GA	p-değeri	B	SD	%95 GA	p-değeri
Yaş	0.008	0.002	0.004-0.012	<**0.001**	0.009	0.001	0.006-0.011	<**0.001**
Cinsiyet	-0.073	0.072	-0.216-0.070	0.31				
VKİ	0.001	0.007	-0.013-0.014	0.92				
Sigara kullanımı	0.088	0.050	-0.011-0.187	**0.08**	-	-	-	-

DM	0.029	0.109	-0.188-0.245	0.79				
HT	0.112	0.074	-0.034-0.258	**0.13**	-	-	-	-
HIV ile enfekte olmak	0.345	0.040	0.267-0.424	**<0.001**	0.351	0.034	0.284-0.417	**<0.001**
SD: Standart deviasyon GA: güven aralığı VKİ: vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon								

Çok değişkenli regresyon analizi sonucuna göre; yaş değişkenindeki 1 birimlik artışın, cIMT değerini 0.009 mm, HIV ile enfekte olmanın ise 0.351 mm artırdığı tespit edildi.

4.5.2. Brakial Arter IMT Artışı İçin Bağımsız Risk Faktörleri

Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, sigara kullanımı ve HIV ile enfekte olmak aday değişkenler olarak belirlendi, çok değişkenli analiz yapıldığında ise sadece yaş ve HIV ile enfekte olmanın brakial arter IMT artışı için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi.

Çok değişkenli analiz sonucuna göre; yaş değişkenindeki 1 birimlik artışın, brakial arter IMT değerini 0.003 mm, HIV ile enfekte olmanın ise 0.102 mm artırdığı tespit edildi.

Tablo 4. 14. Brakial arter IMT için regresyon analizi sonuçları

Faktörler	**Tek Değişkenli Regresyon Analizi Sonuçları**				**Çok Değişkenli Regresyon Analizi Sonuçları**			
	B	**SD**	**%95 GA**	**p-değeri**	**B**	**SD**	**%95 GA**	**p-değeri**
Yaş	0.002	0.001	0.001-0.004	**0.001**	0.003	0.001	0.001-0.004	**<0.001**
Cinsiyet	0.005	0.027	-0.050-0.059	0.85				
VKİ	-0.003	0.003	-0.008-0.002	0.29				
Sigara Kullanımı	0.034	0.019	-0.003-0.072	**0.07**	-	-	-	-
DM	0.018	0.041	-0.064-0.100	0.66				
HT	-0.011	0.028	-0.067-0.045	0.69				

HIV ile enfekte olmak	0.101	0.017	0.067-0.135	<**0.001**	0.102	0.016	0.071-0.134	<**0.001**
SD: Standart deviasyon GA: güven aralığı VKİ: vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon								

5. TARTIŞMA

CDC verilerine göre 2018 yılı itibariyle tüm dünyada 37.9 milyon HIV ile enfekte olgu bulunmaktadır ve olguların çoğunluğu cinsel aktif dönem olan 15-49 yaş aralığındadır [16]. Ülkemizde 1985 yılından 31 Ocak 2021'e kadar doğrulama testi pozitif tespit edilen ve bildirimi yapılan 26.447 HIV (+) kişi ve 1974 AIDS vakası mevcuttur. Bildirilen vakaların % 81.0'i erkek, % 18.9'i kadındır [17]. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 39.8±11.8 olup %86.4'ü erkek, %13.6'sı kadın cinsiyettedir ve ülkemiz verileri ile uyumlu görünmektedir.

HIV enfeksiyonu, cART'nin kullanıma girmesi ile artık kronik ve yönetilebilir bir süreç haline gelmiştir. Öncesinde HIV ile enfekte olgular çoğunlukla AIDS tanımlayıcı hastalıklar ve fırsatçı enfeksiyonlar sonucu kaybedilirken artık hastaların yaşam süreleri HIV ile enfekte olmayan bireylerle neredeyse benzerdir. Artan yaşam süreleriyle birlikte HIV ile enfekte bireylerde kronik inflamasyon sebebiyle komorbiditelere normal popülasyona kıyasla daha sık rastlanmaktadır [50]. Bu komorbiditeler arasında KVH'lar ilk sıralarda yer almaktadır [51-54]. Bu sebeple HIV ile yaşayan bireylerin takibinde sürecin başarılı yürütülmesi için hastalar bir bütün olarak ele alınmalı, olası kardiyovasküler risk hastanın ilk başvurusundan itibaren öngörülmeye çalışılmalı ve riskin en aza indirilmesi için değiştirilebilir faktörler mümkünse değiştirilmelidir.

Ateroskleroz KVH, serebrovasküler olay (SVO), periferik arter hastalıkları gibi birçok önemli durumun öncüsü olan damar duvarında plaklarla seyreden bir vasküler hastalıktır. Ateroskleroza bağlı end-organ hasarı oluşmadan önce subklinik aterosklerozun tespiti başta KVH olmak üzere önemli hastalıkların önlenmesinde etkili bir yöntemdir [158, 159]. Subklinik aterosklerozu güvenli bir şekilde öngören IMT artışı, MI ve SVO için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [160]. HIV enfeksiyonu olan hastalarda aterosklerotik plaklarda, HIV enfeksiyonu olmayan hastalara oranla kalsifikasyon oranı düşüktür ve bu plaklar rüptüre olmaya daha yatkındır [56, 57]. Bu nedenle HIV ile yaşayan bireylerde subklinik aterosklerozun tespiti gelişecek komplikasyonların önlenmesi için normal popülasyona göre daha büyük önem arz etmektedir. Ateroskleroz sonucu oluşan hastalıkların mortalite

oranları göz önünde bulundurulduğunda HIV ile yaşayan bireylerin klinik semptomlar oluşmadan önce rutin takiplerinde subklinik ateroskleroz varlığının açığa çıkarılması, gerek yaşam tarzı değişikliği gerekse alınacak medikal önlemler açısından hayati önem taşımaktadır.

KVH'lar dünya genelinde mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir. KVH gelişimi için tanımlanmış belli başlı risk faktörleri bulunmaktadır. İleri yaş bu faktörlerin başında gelmektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzerdir. Diğer bir risk faktörü olan sigara kullanım oranının HIV ile yaşayan bireylerde normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bilinmektedir [161]. Çalışmamızda da hasta grubunda sigara kullanım oranı (%62.1) kontrol grubuna (%45.0) kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Türkiye istatistik kurumu 2012 verilerine göre ülkemizde sigara kullanım oranı %26.5 olup, hasta grubumuzda sigara kullanım oranının ülkemizdeki normal popülasyondan daha yüksek olduğu görülmektedir [162]. MI geçirmiş olgularda sigaranın bırakılmasını takiben ikinci yılda ASKH riski hiç içmeyenlerle aynı düzeye inmektedir [98]. HIV ile enfekte bireylerde artan ateroskleroz riski ve bu popülasyonda gözlenen artmış sigara kullanım oranları göz önünde bulundurularak uzun dönem izlemde hastalar mutlaka sigara bırakılması konusunda teşvik edilmelidir.

KVH için bir diğer risk faktörü de obezitedir. VKİ'de her 1 kg/m^2 artışın, kalp yetersizliği riskini erkeklerde %5, kadınlarda ise %7 oranında arttırdığı tespit edilmiştir [101]. Lake ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV ile enfekte grupta HIV (-) gruba göre VKİ daha düşük (25-27 kg/m^2) tespit edilmiştir [163]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak kontrol grubunun VKİ, HIV ile enfekte gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan bir diğer mekanizma da hipertansiyondur. Koroner kalp hastalığının, hipertansif bireylerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir [99]. 2017 yılında Magdalena ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte bireylerde hipertansiyon prevelansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür [164]. Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubunda HT tanısı olan ve HT tedavisi alan hasta

oranları benzer bulunmuştur. Ancak sistolik kan basıncı hasta grubunda kontrol grubundan istatiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

KVH'lar için tanımlanmış risk faktörlerinden biri de diyabettir. Çeşitli çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde insülin direnci ve diyabet prevalansının arttığı gösterilmiştir [165, 166]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda toplam 3 hastada bilinen diyabet tanısı mevcuttur. Bu nedenle hastalarda HbA1c değerine göre karşılaştırma yapılmıştır. Normal popülasyonda HbA1c değerinin %4.7 ile 5.6 arasında olması beklenmektedir. HbA1c değerinin %5.7 ile 6.4 arasında olması prediyabet, % 6.5 ve üzerinde olması ise diyabet varlığını göstermektedir [167]. Çalışmamızda her iki grupta da HbA1c medyan değeri normal sınırlarda saptanmıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda HbA1c değeri HIV (-) bireylerde istatiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Bununla birlikte hasta grubunda dört hastanın HbA1c değeri %6.5'in üzerindedir ancak hastanın bilinen diyabet tanısı bulunmamaktadır. Erken diyabet tanısı konulması ve kan şekeri kontrolünün sağlanması KVH hastalık riskinin de azaltılmasına katkı sağlayacak olup hastaların yakın takibi ve ilgili kliniklere yönlendirilmesi hayati öneme sahiptir.

Ateroskleroz inflamatuar bir süreç olduğundan, HIV ile enfekte bireylerle yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonun mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu gösterilmiştir [59]. Çeşitli çalışmalarda CRP'nin aterosklerotik olaylar için uyarıcı olduğu ve HIV ile enfekte kişilerde normal popülasyona göre daha yüksek CRP seviyeleri tespit edildiği gösterilmiştir [128-130]. Yine 2019 yılında Head ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir metaanalizde HIV ile enfekte bireylerin normal popülasyona göre daha yüksek CRP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir [168]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda CRP ortanca değeri 5.0 (0.0-174.0) iken kontrol grubunda 3.0 (1.0-17.0) olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlıdır. Önceki yapılan çalışmalara bakıldığında HIV ile enfekte hastalarda inflamasyon belirteci olarak ESR sık kullanılan bir parametre değildir ancak çalışmamızda ESR değeri de hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

HIV enfeksiyonu ve ART kullanımı lipit metabolizmasında değişikliklere sebep olabilmektedir. Grunfeld ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ART kullanımından bağımsız olarak HIV ile enfekte hastalarda artmış TG ve azalmış HDL

ve TK düzeyleri saptanmıştır [169]. Riddler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HIV enfeksiyonun TG, HDL ve LDL seviyelerinde düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir [170]. ART kullanımı, özellikle PI'lar dislipidemiyi derinleştirebilmekte, trigliserit düzeylerinde daha da artış ve HDL'de düşüş izlenmektedir [169]. İsviçre HIV kohort çalışmasında ise PI'ların plazma total kolesterol ve TG seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir [171]. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) çalışmasında ART'nin kesilmesi ile total kolesterol ve LDL seviyelerinin düştüğü, ancak HDL seviyelerinin de düşmesiyle beraber istenmeyen bir total kolesterol/HDL oranının oluştuğu gösterilmiştir [172]. Çalışmamızda Grunfeld ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak trigliserit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmanın sonuçlarına benzer olarak çalışmamızda HIV (-) bireylerde HIV ile enfekte kişilere göre LDL ve total kolesterol değerleri daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubundaki bireylerin tamamının ART kullanması nedeniyle ART kullanımının dislipidemideki bağımsız etkisi değerlendirilememiştir.

Endotel disfonksiyonu ve LDL'nin endotel altına geçerek oksitlenmesi ateroskleroz sürecini başlatan temel mekanizmadır [173]. Kontrol grubumuzda LDL daha yüksek olmasına rağmen cIMT değerinin HIV ile enfekte grubumuzda daha yüksek tespit edilmesi, ateroskleroz patogenezinde HIV ile ilişkili inflamasyon sonucu oluşan endotel hasarının dislipideminin önüne geçen bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.

HIV ile enfekte kişilerde KVH riskinin öngörülmesi bilim insanlarının uzun süredir üzerinde durduğu bir konudur. Riskin hesaplanmasında çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakta olsa da kişinin total ateroskleroz yükünü gösteren cIMT ölçümü son yıllarda çeşitli popülasyonlarda araştırılan bir yöntemdir. HIV ile yaşayan bireylerde de cIMT ölçümü ve bu ölçümün FRS gibi klasik risk hesaplama yöntemlerine katkı sağlayıp sağlamayacağı mevzusu araştırılmıştır. ABD'de 2009 yılında Grunfeld ve arkadaşları tarafından yapılan, 433 HIV (+) ve 5749 kontrol grubunun cIMT ölçümlerinin yapıldığı geniş çaplı bir çalışmada HIV (+) grubun ortalama cIMT 1.17 ± 0.50 mm iken kontrol grubunun cIMT 1.06 ± 0.58 mm olarak bulunmuştur ($p<0.0001$). Ancak bu çalışmada ölçümler internal ve common karotis arterden yapılmış olup internal karotis arterden yapılan ölçümler gruplar arasında farklı iken, common karotis arter IMT hasta ve kontrol grubu arasında benzer

bulunmuştur [7]. Bu çalışma ile geleneksel risk faktörleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile HIV enfeksiyonu ile pre-klinik ateroskleroz ilişkisi ortaya koyulmuştur. Bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. 2018 yılında Hindistan'da ortalama yaşı 33.8 ± 5.6 olan 43 HIV ile enfekte hasta ve ortalama yaşı 31.5 ± 5.4 olan 25 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada hasta grubunun ortalama cIMT 0.513 ± 0.079 mm, kontrol grubun ortalama cIMT 0.452 ± 0.050 mm tespit edilmiştir. Hasta grubundaki yükseklik istatiksel olarak anlamlıdır [8]. Hsue ve arkadaşlarının çalışmasında ise 148 HIV (+) ve 63 HIV (-) katılımcının başlangıç cIMT ölçümleri yapılmış ve 1 yıl sonrasında ölçümler tekrarlanmıştır. Başlangıç ortalama cIMT HIV hastalarında 0.91 ± 0.33 mm ve kontrol grubunda 0.74 ± 0.17 mm olarak bulunmuştur (p = 0.0001). Bir yıllık takibin sonunda cIMT'nin ilerleme hızının, HIV hastalarında kontrol grubuna göre çok daha hızlı olduğu görülmüştür (0.074 ± 0.13 mm'e karşı 0.006 ± 0.05 mm; p= 0.002). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş, Latin ırkına ait olmak ve CD4 T lenfosit sayısının 200'ün altında olması cIMT progresyonun prediktörleri olarak belirlenmiştir [10]. Yirmi çalışmanın verilerinin incelendiği 2019 yılında yayınlanan bir metaanalizde 4656 HIV (+) ve 3292 HIV (-) kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde değerlendirilen 5 kohort çalışmasında Hsue ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak bir yıllık takibin sonunda HIV ile enfekte bireylerdeki cIMT progresyonun kontrol grubundan önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir. Metaanalizdeki kesitsel çalışmalarda ise cIMT değişiminin HIV ile enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu farkın HIV enfeksiyonu ve antiretroviral tedavinin kümülatif etkilerinden ve kesitsel çalışmalarda sonuçları değiştirebilecek faktörlerin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Yine bu metaanalizin sonuçlarına göre cIMT'deki değişimin ART alan hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir [132].

Papita ve arkadaşları tarafından yapılan, 63 HIV ile enfekte hasta grubu, 36 HIV (-) sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun cIMT ölçümlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada yine hasta grubunda cIMT kontrol grubundan daha yüksek tespit edilmiştir (0.60±0.15 mm, 0.51±0.08 mm) [9]. Krikke ve arkadaşlarının çalışmasında ise enfekte olmayan büyük bir kohort için saptanan referans cIMT değerleri, yaş ortalaması 49.5±10.5 olan 292 HIV ile enfekte hastanın cIMT ölçümleri karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda cIMT sırası ile 0.77 ± 0.19 mm ve 0.58 ± 0.05 mm ölçülmüş olup enfekte grupta anlamlı olarak daha yüksek

sonuçlar tespit edilmiştir (p<0.001) [11]. Brezilya'da Godoi ve arkadaşlarının çalışmasında HIV (+) 80 hasta (40 PI kullanan, 40 PI kullanmayan) ve 65 sağlıklı kontrol grubunun cIMT ölçüm sonuçları değerlendirilmiş, HIV ile enfekte ve PI kullanan grupta (0.71 ± 0.28 mm), hem HIV ile enfekte ancak PI kullanmayan gruptan (0.63 ± 0.11 mm) hem de HIV ile enfekte olmayan gruptan (0.59 ± 0.11 mm) anlamlı olarak daha yüksek cIMT değerleri tespit edilmiştir (p=0.014) [12].

2016 yılında yayınlanan bir metaanalizde 5 kohort çalışması incelenmiş, 867 HIV ile enfekte, 338 HIV ile enfekte olmayan erkek ve 696 HIV ile enfekte, 246 HIV ile enfekte olmayan kadın katılımcının sonuçları değerlendirilmiştir. Bu metaanalizin sonuçlarına göre ilginç bir şekilde 30-75 arası HIV ile enfekte bireylerde HIV ile enfekte olmayan katılımcılara benzer veya daha düşük cIMT değerleri tespit edilmiştir. Yaş grubu 6-29 olan bireylerde ise HIV (+) grupta daha yüksek cIMT değerleri tespit edilmiştir [13]. Bu metaanalizin sonuçlarına göre genç yaşlara kıyasla daha ileri yaşlarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ateroskleroz üzerindeki kümülatif etkilerinin HIV enfeksiyonundan daha baskın olduğu sonucu çıkarılmıştır. Mosepele ve arkadaşlarının çalışmasında da ortalama yaşı 39 olan 208 HIV (+) ve ortalama yaşı 37 olan 224 sağlıklı kontrol grubunun verileri değerlendirilmiş, hasta ve kontrol grubunun cIMT ölçümleri benzer sonuçlanmıştır (hasta ve kontrol grubunda cIMT sırası ile 0.607 mm ve 0.599 mm; p= 0.37) [174]. Bu iki çalışmaya benzer olarak 2019 yılında Tayland'da Putcharoen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da yaşları 45 yaş ve üzeri olan 60 HIV (+) ve 30 HIV (-) katılımcının cIMT ölçüm sonuçları değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır [1].

Tablo 5. 1. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde cIMT ölçümü sonuçları

	HIV (+) cIMT, mm	**HIV (-) cIMT, mm**	**p-değeri**
Putchaoren ve ark. [1]	0.665	0.649	0.27
Lin ve ark. [6]	0.715	0.667	**<0.0001**

Grunfeld ve ark. [7]	1.17 ± 0.50	1.06 ± 0.58	**<0.0001**
Sharma ve ark. [8]	0.513 ± 0.079	0.452 ± 0.050	**0.001**
Papita ve ark. [9]	0.60±0.15	0.51±0.08	**<0.01**
Hsue ve ark. [10]	0.91 ± 0.33	0.74 ± 0.17	**0.0001**
Krikke ve ark. [11]	0.77 ± 0.19	0.58 ± 0.05	**<0.001**
Godoi ve ark. [12]	0.71 ± 0.28	0.59 ± 0.11	**0.014**
Hanna ve ark. [13]	0.732 ± 140	0.756 ± 132	0.17
Mosepele ve ark. [174]	0.607	0.599	0.37
Çalışmamız	0.92 (0.45-1.45)	0.55 (0.35-1.25)	**<0.001**

Çalışmamızda literatürdeki çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak HIV ile enfekte grupta ortanca cIMT kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzdaki bireylerin %57.6'sında subklinik ateroskleroz saptanmışken, kontrol grubunda hastaların yalnızca %5'inde subklinik aterosleroz mevcuttur. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması, sigara kullanım oranları ve cinsiyet dağılımı benzerdir. Sistolik kan basıncı ve kalp hastalığı için aile öyküsü hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KVH için iyi bilinen bir risk faktörü olan VKİ ise kontrol grubunda daha yüksektir. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında hasta grubunda TG düzeyleri ve inflamasyon belirteçleri anlamlı olarak daha yüksek iken, HbA1c ve kolesterol düzeyleri kontrol grubunda daha yüksektir. Bu aşamada KVH için risk faktörlerinin bir kısmı hasta grubunun lehine iken bir kısmının kontrol grubu lehine olduğu görülmektedir. Ancak HIV ile enfekte grupta cIMT'nin 0.9 mm altında ve üstünde olduğu gruplar arasında tekrar bir değerlendirme yapıldığında subklinik ateroskleroz saptanan grupta sadece yaş ortalaması ve sistolik kan basıncı değeri daha yüksek olup diğer değişkenler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu veriler çok değişkenli regresyon analizi sonuçlarını da desteklemektedir. Çok değişkenli regresyon analizi sonuçlarına göre sadece yaş ve HIV ile enfekte olmanın cIMT artışı için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur. Diğer risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında HIV ile enfekte olmanın cIMT'yi 0.351 mm artırdığı tespit edilmiştir. Hasta grubumuzda yüksek cIMT ve subklinik ateroskleroz oranları HIV enfeksiyonuna bağlı devam eden kronik inflamasyon ile açıklanabilmektedir ki beklendiği üzere hasta grubumuzda inflamasyon belirteçleri kontrol gruba oranla anlamlı olarak daha yüksektir. Ayrıca Grunfeld ve arkadaşlarının çalışmasında da geleneksel KVH risk faktörlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra dahi HIV

enfeksiyonunun ateroskleroz üzerindeki anlamlı etkisi ortaya koyulmuştur [7]. İnflamasyonun ateroskleroz patogenezindeki yerinin önemi göz önünde bulundurulduğunda aslında subklinik ateroskleroz saptanan grupta CRP ve ESR'nin daha yüksek olması beklenirdi. Ancak çalışmamızda inflamasyon belirteçleri hasta grubunda subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durumu açıklayacak nedenlerden biri hasta sayımızın az olmasıdır. Subklinik ateroskleroz olan ve olmayan gruplarda düşük katılımcı bulunması inflamasyon belirteçlerinde bu tarz insidental sonuçlara sebep olmuş olabilir. Ayrıca HIV enfeksiyonun seyrinde inflamasyonda majör rol oynayan mikrobiyal translokasyon belirteçleri (16S ribozomal DNA ve sCD14) ve sTNFRI, IL-6, TNF-α gibi inflamatuar belirteçler ölçülememiştir. Subklinik ateroskleroz saptanan gruptaki artmış inflamasyonun bu belirteçlerin ölçülebilmesi halinde daha net bir şekilde ortaya konulabileceği düşünülmektedir.

Hasta grubunda subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan gruplar arasında HIV'e özel durumlar arasında da anlamlı fark yoktur. Hastaların HIV tanı süreleri ve ART kullanım süreleri iki grupta da benzerdir. Ayrıca hasta grubu HIV tanı süresine göre 3 yıl altı ve 3 yıl üzeri olmak üzere iki gruba ayrılarak tekrar incelendiğinde iki grubun cIMT ölçümleri benzer bulunmuştur. ART alt sınıflarına bakıldığında yine iki grup arasında benzer olduğu görülmektedir. Hastalar kullanılan ART'ye göre gruplandırıldığında her bir gruba düşen hasta sayısının az olması çalışmamızın sınırlılıklarından birisidir. Daha çok sayıda hasta içeren çalışmalar ile değerlendirilmesi daha uygundur. Çalışmamızda HIV'e özgü faktörlerin cIMT ile ilişkili olmadığı sonucuna varılsa da Jhonsen ve arkadaşlarının 97 HIV (+) ve 86 HIV (-) katılımcı ile yaptığı çalışmada PI kullanımı cIMT artışı ile ilişkilendirilmiştir [175]. Godoi ve arkadaşlarının çalışmasında da bu çalışmaya benzer olarak PI kullanımı artmış cIMT ile ilişkilendirilmiştir [12]. Yine 292 HIV (+) ve 1168 HIV (-) kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışmada ART kullanımının başlı başına cIMT artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [176]. Krikke ve arkadaşlarının 292 HIV ile enfekte hasta ile yaptıkları çalışmada ise çok değişkenli analiz sonuçlarına göre sadece ART kullanım süresinin cIMT artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [11]. Msoka ve arkadaşlarının 7948 katılımcının verilerini incelediği metaanalizde de ART kullanan hastalarda tedavi naiv hastalara kıyasla artmış cIMT oranları tespit edilmiştir [132]. Lin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise farklı olarak ART almamak artan cIMT ile ilişkilendirilmiştir [6]. Kaplan ve arkadaşları tarafından 2008 yılında

yayınlanan bir çalışmada düşük CD4 T lenfosit sayısı subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuşken, ART, PI kullanımı ve viral yük ile subklinik ateroskleroz arasında bir ilişki bulunamamıştır [177]. HIV enfeksiyonu tanısı koyar koymaz ART başlanması gerektiği önerisinden önce yapılan çalışmalarda ART alan ve almayan hasta grupları oluşturarak ART'nin ateroskleroz üzerindeki etkisi incelenebilmiştir ancak çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca bahsedilen çalışmalar 2010 ve öncesinde yayınlanmış çalışmalar olup eski ART rejimlerinin yan etki profilinin olumsuzluğu ile bu sonuçlar açıklanabilir [11].

Ateroskleroz riski ve bununla ilişkili olarak cIMT'nin yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir. Beşir ve arkadaşlarının ülkemiz popülasyonu ile yapmış oldukları çalışmada 18-92 yaş arası 2298 katılımcının cIMT ölçümü yapılmış ve erkeklerde 0.458±0.116 mm kadınlarda ise ortalama 0.47±0.104 mm olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizi yapıldığında cIMT'nin tek belirleyicisinin yaş faktörü olduğu tespit edilmiştir [178]. Yaşla birlikte artan cIMT ve ateroskleroz oranları göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubumuz 40 yaş altı ve üzeri olmak üzere iki yaş grubuna ayrılmıştır. Hem 40 yaş altı, hem de 40 yaş üstü bireylerde hasta grubunda cIMT ve brakial arter IMT kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hanna ve arkadaşlarının çalışmasında ise çalışmamızdan farklı olarak artan yaşla birlikte HIV enfeksiyonu ve cIMT ilişkisinin zayıfladığı gösterilmiş, HIV enfeksiyonun KVH riskindeki etkisinin genç yaşlarda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır [13]. Yakın zamanda Çin'de 480 HIV (+) ve 784 HIV (-) katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada da 18-60 yaş arası bireylerde HIV ile enfekte grupta ortanca cIMT ölçümü kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek iken, 60 yaş ve üzeri bireylerde iki grup arasında ortanca cIMT benzer bulunmuştur [6]. Bu durum artan yaşla birlikte geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin kümülatif etkilerinin HIV enfeksiyonu ve kronik inflamasyondan daha baskın hale geldiğini düşündürmektedir. 40 yaş altı bireylerde kontrol grubunda ortanca cIMT 0.45 mm iken hasta grubumuzda 0.83 mm olup subklinik ateroskleroz sınırına yakındır. Bu kadar erken yaşlarda saptanan yüksek cIMT oranları HIV enfeksiyonunda korkulan erken ateroskleroz riskini gözler önüne sermektedir.

Beşir ve arkadaşlarının çalışmasında cIMT için belirleyici tek faktörün yaş olduğu bulunmuş olsa da erkek cinsiyetin KVH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Youn ve arkadaşlarının çalışmasında hem yaş, hem de erkek cinsiyetin cIMT ile korele

olduğu gösterilmiş ve kadın ve erkek cinsiyette yaş grupları için ayrı ayrı referans değerler belirlenmiştir [179]. KVH riskindeki cinsiyet faktörü göz önünde bulundurularak çalışmamızda cIMT sonuçları kadın ve erkek gruplarında kendi aralarında tekrar karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda kadınlar arasında FRS'ye göre risk gruplarının dağılımı ve cIMT oranları benzer bulunmuştur. Erkek katılımcılar arasında ise HIV ile enfekte erkeklerde kontrol grubuna kıyasla cIMT anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Erkek katılımcılar arasında FRS'ye göre risk gruplarının dağılımı ise hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu sonuçlara göre FRS'ye göre gruplar benzer bulunsa da HIV enfeksiyonu ve ateroskleroz ilişkisi erkeklerde kadınlara kıyasla daha güçlü gözükmektedir. Grunfeld ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı olarak kadın cinsiyette cIMT ve HIV enfeksiyonu ilişkisi erkek cinsiyete göre daha güçlü bulunmuştur [169]. Ancak çalışmamızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre geleneksel KVH risk faktörlerinden sadece yaş değişkeninin cIMT ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda yaş değişkenini hesaba katmadan cinsiyet grupları arasında cIMT oranlarının karşılaştırılması ve cinsiyet – cIMT ilişkisinin değerlendirilmesi eksik bir yaklaşım olacaktır. Bu aşamada yaş gruplarında ayrıca cinsiyete göre bir sınıflandırma yapıldıktan sonra bu gruplar arasında cIMT değerleri karşılaştırılabilir ancak örneklem büyüklüğünün, özellikle kadın katılımcı sayımızın düşük olması nedeniyle böyle bir sınıflandırma mümkün gözükmemektedir.

Genel popülasyonda KVH riskinin hesaplanmasında FRS ve Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği risk tahmin (ACC/AHA KVHRS) modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skorlamalar genel popülasyonda KVH riskinin değerlendirilmesinde etkinliği kanıtlanmış modeller olmakla birlikte, HIV ile ilişkili diğer değişkenleri içermemektedir. Bu sebeple bahsedilen skorların HIV ile yaşayan bireylerde gerçek yaşam verilerini yansıtmadığı düşünülmektedir [180-182]. 2019 ACC/AHA rehberinde de kronik inflamasyon ile seyreden HIV enfeksiyonunda geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak artan KVH riski nedeniyle, HIV ile enfekte bireylerde klasik risk skorlarının kullanılmasının uygun olmayacağı vurgulanmıştır [55]. HIV ile enfekte hastalar için geliştirilmiş bir model olan D:A:D sisteminde ise geleneksel KVH risk faktörlerinin yanında ART kullanımına ait riskler de göz önünde bulundurulmuştur. Ancak bu sistemde de sınırlı sayıda (abakavir, lopinavir, indinavir) ART sınıfı skorlamaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda KVH

riskinin hesaplanmasında genel popülasyonda oldukça sık kullanılan FRS ve HIV ile enfekte popülasyon için geliştirilmiş olan D:A:D skorları hesaplanmış ve KVH için risk grupları belirlenmiştir. FRS sistemine göre hasta ve kontrol grubunun risk dağılımı benzer bulunmuştur. Hasta grubunun FRS'ye göre %52.9'u düşük riskli grupta iken, kontrol grubunun %63.3'ü düşük riskli gruptadır. Lin ve arkadaşlarının 480 HIV ile enfekte hasta ile yaptıkları çalışmada da hasta ve kontrol grubunun FRS'ye göre alt grupları benzerdir [6]. Yaş grupları ayrı ayrı analiz edilecek olursa, 30 yaş ve altı için FRS hesaplanamamaktadır ancak 40 yaş altı grupta FRS hesaplanan bireyleri incelediğimizde HIV ile enfekte grupta hastaların %94.7'si, kontrol grubunda ise tamamı düşük riskli gruptadır. Bu yaş aralığında FRS'ye göre yüksek riskli hasta bulunmamaktadır. İki grup FRS ile karşılaştırıldığında KVH riski açısından gruplar benzer görünse de cIMT bu grupta HIV ile enfekte hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. 40 yaş üstü bireylerde ise kontrol grubunun %47.6'sı KVH için düşük riske sahipken hasta grubunun %28.1'i düşük risk taşımaktadır. Grupların dağılımı istatiksel olarak benzer olarak yorumlanmıştır. Ancak cIMT ile bir karşılaştırma yaptığımızda kontrol grubunda ortanca cIMT subklinik ateroskleroz sınırının altında iken, hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek ve subklinik ateroskleroz sınırının üzerindedir. Bu sonuçlara göre özellikle erken yaşlarda HIV ile yaşayan bireyler FRS'ye göre düşük riskli grupta görünse ve hatta 30 yaş altında FRS hesaplanamasa da enfekte olmayan popülasyona kıyasla daha yüksek cIMT değerlerine sahip olabilmektedir. Bu hastaların KVH riskinin doğru öngörülmesi ve gerekli tedbirlerin alınması için cIMT ölçümü faydalı olacaktır. HIV ile yaşayan popülasyonun çoğunluğunu hem dünyada, hem de ülkemizde cinsel aktif dönem olan genç erişkin bireylerin oluşturduğu ve çoğunluğun erkek cinsiyette olduğu göz önünde bulundurulduğunda, erkek cinsiyette daha belirgin olan HIV- cIMT ilişkisi, bu popülasyonda KVH risk tahmininde cIMT ölçümünün ne kadar kıymetli olduğunu göstermektedir.

Hasta grubunda kendi içinde hem FRS hem de D:A:D skorlama sistemine göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edildiği zaman gruplar arasında cIMT ölçüm sonuçları açısından anlamlı fark mevcut olduğu görülmüştür. Artan risk gruplarında cIMT değerinin de artması karotis ultrasonografisinin KVH risk tahmin gücünün yüksek olduğunu göstermektedir.

FRS ve D:A:D risk gruplarının kendi içinde cIMT ölçümleri arasında anlamlı fark olsa da FRS ve D:A:D skorları ile ultrasonografik ölçüm sonuçlarının korelasyon

analizi yapıldığında FRS ile cIMT (r=0.357, p=0.010) arasında zayıf derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki olduğu, D:A:D skoru ile cIMT arasında ise orta derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki (r=0.460, p<0.001) olduğu tespit edilmiştir. Özellikle FRS ve cIMT arasındaki ilişkinin zayıf olması düşük riskli grupta atlanan yüksek riskli hastalar için tehlike oluşturmaktadır. 2018 yılında Uganda'da 105 HIV ile enfekte birey ile yapılan çalışmada da benzer olarak FRS ve D:A:D skorları ile cIMT arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=038, p<0.0001; r=0,43, p<0.0001) [183].

FRS alt gruplarını incelediğimizde düşük riskli gözüken hastaların ortalama cIMT 0.92±0.18 mm olup bu gruptaki hastaların %62.9'inde subklinik ateroskleroz mevcut olduğu tespit edilmiştir. Orta ve yüksek riskli gruplarda ise subklinik ateroskleroz oranları sırası ile %61.5 ve %90.9'dur. cIMT ölçümünün en çarpıcı sonuçları düşük riskli grupta gözükmektedir. FRS'ye göre düşük riskli tespit ettiğimiz HIV ile enfekte kişilerin %62.9'unun aslında cIMT ile yüksek riskli olduğu anlaşılmıştır. cIMT ölçümünün FRS'ye katkısı olup olmadığı genel popülasyonda birkaç çalışmada incelenmiş ve bu çalışma sonuçlarına göre anlamlı bir katkısı olmadığı düşünülmüştür [120-122]. Ruijter ve arkadaşlarının HIV ile enfekte olmayan bir grupta yaptıkları çalışmada FRS ve FRS'ye cIMT sonuçları eklenerek oluşturulan risk grupları karşılaştırıldığında, cIMT ölçümünün FRS'ye bir katkısı olmadığı, hastaların cIMT eklenmesi ile de aynı risk grubunda kaldığı belirtilmiş olsa da [184], bizim çalışmamızda HIV ile enfekte bireylerde düşük riskli gruptaki hastaların yarıdan fazlasında cIMT ile subklinik ateroskleroz saptanmıştır. Ayrıca FRS hesaplayamadığımız 30 yaş ve altındaki bireylerin de %20'sinde subklinik ateroskleroz saptanması bu grupta IMT'nin gücünü ortaya koymaktadır. Parra ve arkadaşlarının 187 HIV ile enfekte kişi ile yaptıkları çalışmada da çalışmamız ile benzer olarak FRS'ye göre düşük riskli saptanan grupta hastaların %56.4'ünde subklinik aterosleroz saptanmış olup, sonuç olarak FRS sisteminin HIV ile enfekte bireylerde artan ateroskleroz yükünü doğru öngöremediği tespit edilmiştir [185]. Lin ve arkadaşlarının HIV ile enfekte büyük bir kohortta farklı yaş gruplarının cIMT ve FRS skorlarını inceledikleri çalışmada da hem 18-30 yaş arası FRS'nin hesaplanmadığı grupta hem de FRS'ye göre düşük riskli grupta %30'lara varan subklinik ateroskleroz oranları tespit edilmiştir. Bu çalışmada HIV ile enfekte bireylerin takibinde özellikle genç yaş gruplarında KVH riskinin doğru belirlenmesi

için HIV/AIDS takip kılavuzlarında değişiklik yapılması gerektiği vurgulanmıştır [6]. D:A:D skoruna göre oluşturulan gruplara bakıldığında ise, düşük riskli grupta saptanan hastaların ortalama cIMT 0.84±0.18 mm olup, hastaların %39.1'inde subklinik ateroskleroz mevcuttur. Burada da D:A:D sisteminin KVH riskini öngörmede FRS'den daha üstün olduğu görülmektedir. D:A:D sistemindeki düşük riskli hastalarda FRS'nin düşük riskli gruplarına kıyasla subklinik ateroskleroz oranları düşük olsa da, yine de 9 hastanın yalnızca cIMT ile tespit edilebildiği görünmektedir. Hem yaş ve cinsiyet gruplarının ayrı ayrı analizinde, hem de hasta grubunun kendi içinde skorlama sistemlerine göre alt grup analizlerinde görüldüğü üzere bazı hastalardaki KVH riski yalnızca cIMT ile saptanabilmektedir. Bu kişiler ultrasonografi sonrası yaşam koşulu değişikliği için uyarılmış, elektif kardiyoloji polikliniği kontrolü için yönlendirilmiştir.

Kontrol grubunun yalnızca %5'inde subklinik ateroskleroz saptanmış olsa da FRS sistemine göre alt grupların cIMT ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde düşük riskli grubun %5.2'sinde, yüksek riskli grubun ise %20.2'sinde subklinik ateroskleroz tespit edilmiştir. FRS hesaplanamayan grupta ise subklinik ateroskleroz tespit edilen hasta olmadığı görülmektedir. Bu veriler daha önce genel toplumda yapılan çalışmaları destekler niteliktedir. FRS hesaplanamayan ve FRS'ye göre düşük risk saptanan kişilerin subklinik ateroskleroz açısından gözden kaçma olasılığı hasta grubunda yüksek iken, HIV (-) bireylerde bu ihtimal çok düşük gözükmektedir. Bunun nedeni ise HIV ile enfekte bireylerin sahip oldukları kronik inflamasyon durumunun FRS ve D:A:D gibi sistemlerde göz ardı edilmesidir. Bu nedenle cIMT ölçümünün klasik risk skorlama sistemlerine olan katkısının HIV ile yaşayan bireylerde, erken yaşlarda ve dolayısı ile düşük risk gruplarında daha belirgin olması aslında beklenen bir sonuçtur.

Organizmanın ateroskleroz yükünü göstermede IMT ölçümü genellikle karotis ve femoral arterden yapılmaktadır. Son zamanlarda ise brakial arter IMT ölçümünün ateroskleroz prediktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusu araştırılmaktadır. 2012 yılında Iwamoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 388 hastanın brakial arter ve karotis IMT ölçümü yapılmış, brakial ve karotis IMT arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde yaş, cinsiyet, sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin brakial arter IMT için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuş ve brakial arter IMT'nin ateroskleroz derecesinin prediktörü olabileceği vurgulanmıştır [14]. 2019 yılında Ono ve arkadaşlarının Japonya'dan bildirdiği çalışmada ise 292

diyabet hastasının brakial arter IMT'si incelenmiş, brakial arter IMT'nin koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve diyabetli hastalarda brakial arter IMT ölçümünün kardiyovasküler riski değerlendirmede kullanılabileceği söylenmiştir [126]. Ülkemizden Korkmaz ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada ise 54 hipertansif hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 27 kontrol hastası değerlendirilmiş, hipertansif grup ile kontrol grubu arasında brakial arter IMT oldukça farklı tespit edilmiştir. Hipertansif hasta grubu ve kontrol grubunda sırası ile brakial arter IMT 0.43±0.09 ve 0.33±0.06 mm saptanmıştır ($p<0.001$) [127]. Bu çalışmada brakial arter IMT'nin sol ventrikül kitlesi ve endotel disfonksiyonunun noninvaziv oldukça iyi bir göstergesi olduğu vurgulanmıştır. Literatüre bakıldığı zaman brakial arter IMT ve ateroskleroz ilişkisinin incelendiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çeşitli popülasyonlarda bu ölçüm değerlendirilmiştir ancak HIV ile yaşayan bireylerde brakial arter IMT ve KVH riskinin değerlendirilmesi konusu ele alınmamıştır. Çalışmamızda karotis ultrasonografiyle birlikte hastalara brakial ultrasonografi de yapılarak KVH riskinin değerlendirilmesinde brakial arter IMT ölçümünün etkinliği araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak KVH riskinin yüksek olması beklenen hasta grubumuzda brakial arter IMT kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Karotis IMT'de saptanan anlamlı farklılığın brakial arter IMT ölçümünde de mevcut olduğu görülmektedir. cIMT sonuçları ile uyumlu olarak çok değişkenli analiz sonuçlarına göre brakial arter IMT artışı için yaş ve HIV ile enfekte olmanın bağımsız risk faktörü olduğu, HIV ile enfekte olmanın brakial arter IMT değerini 0.102 mm artırdığı tespit edilmiştir. Karotis ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları arasındaki benzerlik HIV ile enfekte bireylerde ateroskleroz yükünün tespitinde brakial arter IMT ölçümünün de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Brakial arter IMT sonuçları da yaş gruplarına göre tekrar incelendiğinde karotis IMT'de olduğu gibi 40 yaş altı ve üzeri her iki grupta hasta grubunda brakial arter IMT anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Cinsiyete göre analiz yapıldığında ise yine cIMT ile benzer olarak erkek cinsiyette hasta grubunda brakial IMT anlamlı olarak daha yüksek iken, kadın cinsiyette hasta ve kontrol grubunda brakial IMT ölçüm sonuçları benzerdir. cIMT için bahsettiğimiz ateroskleroz ve HIV enfeksiyonu ilişkisinin erkeklerde daha belirgin olması mevzusu brakial arter IMT için de geçerli gözükmektedir. Özellikle genç yaşlarda geleneksel risk skorlamalarının kullanılamadığı ya da riskin düşük saptandığı gruplarda brakial ve karotis

ultrasonografi ile hastaların KVH risk durumlarının tespit edilmesi ve hastaların yaşam koşullarının modifiye edilmesi büyük önem arz etmektedir. Literatüre bakıldığı zaman brakial arter IMT için toplumda normal ya da aterosleroz için belirlenmiş referans değerler bulunmamaktadır. Bu sebeple brakial arter IMT ölçümü sonucunda hangi değerin üzerinde hastada subklinik ateroskleroz geliştiğini söylemek şu aşamada mümkün gözükmemektedir. Daha büyük kohortlarda yapılacak çalışmalarda toplum için referans değerler belirlenmesi gerekmektedir.

Hasta grubunda FRS ve D:A:D skorlama sistemleri ile brakial arter IMT ölçüm sonuçlarının ilişkisi incelendiğinde FRS skorlama sistemine göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak kategorize edildiğinde gruplar arasında brakial arter IMT ölçüm sonuçları açısından anlamlı fark yokken , D:A:D skorlama sistemine göre yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara kıyasla brakial arter IMT'nin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda benzer olarak FRS risk gruplarının brakial arter IMT sonuçları benzerdir. HIV ile enfekte bireylerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla brakial arter IMT değeri yüksek olsa da, grupların kendi içinde risk seviyelerinin artması brakial arter IMT değerini değiştirmemektedir.

Klasik risk skorlama sistemleri ile brakial arter IMT için korelasyon analizi yapıldığında hem FRS hem D:A:D skorları ile brakial arter IMT (sırası ile $r=0.289$, $p=0.040$; $r=0.295$, $p=0.016$) arasında zayıf derecede pozitif yönde doğrusal bir ilişki olduğu, kontrol grubunda ise brakial arter IMT ve FRS arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Iwamoto ve arkadaşlarının çalışmasında da brakial arter IMT ve FRS ilişkisi incelenmiş ve orta derecede pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.49$; $p<0.001$) [14]. Iguchi ve arkadaşları da brakial arter IMT ve FRS ilişkisini araştırmış ve brakial arter IMT ve FRS arasında bir önceki çalışmaya benzer şekilde orta derece pozitif yönde pozitif bir ilişki tespit etmiştir ($r = 0.318$, $P <0.0001$) [155]. Çalışmamızda ise hasta grubunda brakial arter IMT ve FRS ilişkisi bu iki çalışmaya kıyasla daha zayıftır. Kontrol grubumuzda brakial arter IMT ve FRS arasında korelasyon olmaması ve hasta grubunda bulduğumuz ilişkinin zayıf olması brakial arter IMT ölçümünün KVH risk tahminindeki yeri hakkında soru işareti oluşturabilir ancak hem hasta ve kontrol grubunun genelinde hem de risk skorlamalarına göre oluşturulan alt gruplarda HIV ile enfekte bireylerde enfekte olmayan kişilerle kıyaslandığında daha yüksek brakial arter IMT değerlerinin tespiti HIV ile yaşayan

bireylerde brakial arter IMT ölçümünün ateroskleroz yükü hakkında önemli bilgiler vereceğini göstermektedir.

Literatürde HIV ile yaşayan bireylerde cIMT'nin arttığına dair fazla sayıda çalışma olsa da bu popülasyonda brakial arter IMT ölçümüne ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca birçok çalışmada HIV enfeksiyonu ve cIMT ilişkisi incelense de daha az sayıda çalışmada hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet gruplarına ayrılarak cIMT tekrar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda HIV ile yaşayan bireylerde brakial arter IMT ölçümü yapılması ve cIMT ve brakial arter IMT'nin yaş ve cinsiyet alt gruplarında tekrar değerlendirilmesi çalışmamızı güçlü kılmaktadır.

Çalışmamızda birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızın pandemi dönemine denk gelmesi sebebiyle hastaların poliklinik kontrollerinde aksamalar olmuştur. Kliniğimizde takip edilen tüm hastalara ultrasonografi yapılamamış olup örneklem büyüklüğümüz küçüktür. Ayrıca yine çalışmaya dahil edilen hasta sayının nispeten az olması sebebi ile KVH risk skorları, karotis ve brakial arter IMT ölçümleri ile hastaların takibinde kardiyovasküler olay gelişmesi arasındaki ilişki incelenememiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

HIV enfeksiyonunda artan KVH riski göz önünde bulundurulduğunda, HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskinin doğru tahmini, alınacak önlemler açısından büyük önem arzetmektedir. Çalışmamız sonucunda karotis ve brakial arter IMT değeri hasta grubumuzda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzda karotis ultrasonografi sonuçlarına göre subklinik ateroskleroz oranı hasta grubunda %57.6 olup kontrol grubuna oranla (%5) oldukça yüksektir. Subklinik ateroskleroz oranının fazla olduğu hasta grubumuzda brakial arter IMT değerinin de kontrol grubundan yüksek olması brakial arter ultrasonografisinin de KVH riskini değerlendirmede ve vücudun ateroskleroz yükünü göstermede etkili olacağını düşündürmektedir. Ancak brakial arter IMT ölçümü ile ilgili toplum için referans değerler olmayıp daha büyük çalışmalarda normal değerlerin belirlenmesi gerekmektedir.

HIV ile yaşayan bireylerde FRS ve D:A:D skorlama sistemine göre tahmin edilen KVH riski, cIMT ve brakial arter IMT ölçüm sonuçları ile öngörülen riskten düşük riskli gruplarda farklılık göstermektedir. HIV ile yaşayan bireylerde, özellikle genç yaşlarda, KVH riskinin hesaplanmasında geleneksel skorlama sistemleri ile gözden kaçan hastaların yakalanması için cIMT ölçümü oldukça faydalı gözükmektedir. Literatürde genel popülasyonlarda yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar tespit edilmiş olsa da çalışmamızda HIV ile enfekte bireylerde KVH risk tahmininde cIMT ölçümünün geleneksel risk skorlama sistemlerine katkıda bulunacağı tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette HIV ve cIMT ilişkisinin daha belirgin olması ve FRS hesaplanamayan ya da FRS'ye göre düşük riskli saptanan hastalardaki KVH riskinin yalnızca cIMT ile tespit edilebilmesi, çoğunluğu erkek cinsiyet ve genç erişkinlerden oluşan HIV ile enfekte popülasyonun KVH risk tahmininde cIMT'nin çok avantajlı olduğunu göstermektedir. Non-invaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan karotis ultrasonografinin HIV ile enfekte bireylerde kullanımı yaygınlaştırılarak gerekli önlemlerin alınması ve

hastaların takibinde gelişebilecek kardiyovasküler olayların en aza indirilmesi sağlanabilir.

Karotis ve brakial arter IMT ölçümlerinin risk tahmin gücünün daha doğru tespit edilmesi için daha büyük gruplarda çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Putcharoen O, Pleumkanitkul S, Chutinet A, Vongsayan P, Samajarn J, Sophonphan J, et al., *Comparable carotid intima-media thickness among long-term virologically suppressed individuals with HIV and those without HIV in Thailand.* J Virus Erad, 2019. **5**(1): p. 23-27.
2. Eckard AR, Meissner EG, Singh I, and McComsey GA, *Cardiovascular Disease, Statins, and HIV.* J Infect Dis, 2016. **214 Suppl 2**(Suppl 2): p. S83-92.
3. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.* N Engl J Med, 2003. **349**(21): p. 1993-2003.
4. Policarpo S, Rodrigues T, Moreira AC, and Valadas E, *Cardiovascular risk in HIV-infected individuals: A comparison of three risk prediction algorithms.* Rev Port Cardiol, 2019. **38**(7): p. 463-470.
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, and Grobbee DE, *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study.* Circulation, 1997. **96**(5): p. 1432-7.
6. Lin H, Ding Y, Ning C, Qiao X, Chen X, Chen X, et al., *Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort.* Lancet HIV, 2019. **6**(12): p. e860-e868.
7. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al., *Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study.* Aids, 2009. **23**(14): p. 1841-9.
8. Sharma A, Gupta N, and Srivastava D, *Carotid intima-media thickness, flow-mediated dilatation and proteinuria in patients of human immunodeficiency virus-positive patients: A case-control study.* J Family Med Prim Care, 2018. **7**(2): p. 362-367.

9. Papita A, Albu A, Fodor D, Itu C, and Cârstina D, *Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients.* Med Ultrason, 2011. **13**(2): p. 127-34.
10. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al., *Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection.* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1603-8.
11. Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, and Visseren F, *Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort.* HIV Med, 2017. **18**(4): p. 275-283.
12. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, Godoi JT, Oliveira DC, Costa GF, et al., *Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals.* Arq Bras Cardiol, 2017. **108**(1): p. 3-11.
13. Hanna DB, Guo M, Bůžková P, Miller TL, Post WS, Stein JH, et al., *HIV Infection and Carotid Artery Intima-media Thickness: Pooled Analyses Across 5 Cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative.* Clin Infect Dis, 2016. **63**(2): p. 249-56.
14. Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, Idei N, Fujimura N, Mikami S, et al., *Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012. **32**(9): p. 2295-303.
15. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. İçinde: Ünal S, Tümer A (Editörler), Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS, 4. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: p. 1-2.
16. CDC'S Golbal HIV website, https://www.cdc.gov/hiv/basics/statistics.html, 1 Ağustos 2020.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, HIV-AIDS İstatistik.
18. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. İçinde: Ünal S, Tümer A (Editörler), *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, 4. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: p. 11-12.
19. Ergünay K. HIV: Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. İçinde: Ünal S, Tümer A (Editörler), *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, 4. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: 19-20.

20. Turner BG and Summers MF, *Structural biology of HIV.* J Mol Biol, 1999. **285**(1): p. 1-32.
21. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, and Buttò S, *HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview.* Ann Ist Super Sanita, 2010. **46**(1): p. 5-14.
22. Uzun N, *HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Klinik Özellikleri.* Turkiye Klinikleri Infectious Diseases, 2016. **9(1)**: p. 17-21.
23. Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human Tlymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1986. 35(20): 334- 39.
24. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm.
25. Bartlett JG, Hirsch MS, and McGovern BH, *The stages and natural history of HIV infection.* UpToDate. com, 2010.
26. Tümer A, Ünal S. HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri. İçinde: Başaran N. (Editörler), *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, 4. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: p. 100.
27. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, and Mcelrath MJ, *Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection.* New England Journal of Medicine, 1997. **337**(18): p. 1267-1274.
28. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, and Cohen MS, *How can we better identify early HIV infections?* Current Opinion in HIV and AIDS, 2015. **10**(1): p. 61.
29. Sterling TR and Chaisson RE, *General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (Including acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases)*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2014, Elsevier Inc. p. 1541. e1-1557. e5.
30. UZUN N, *HIV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik özellikleri.* Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları-Özel Konular, 2016. **9**(1): p. 17-21.
31. Ward M, Buehler M, Jaffe M, and Berkelman RL, *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.* 1993.

32. Doğanay, M. (2008). Meşe Alp E. Infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3rd ed., Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 897-909.
33. Control CfD and Prevention, *Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons--United States, 1992-1994.* MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 1993. **42**(1): p. 17.
34. Griffith BP, Campbell S, and Caliendo AM, *Human immunodeficiency viruses*, in *Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition*. 2011, American Society of Microbiology. p. 1302-1322.
35. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel.* Jama, 2014. **312**(4): p. 410-25.
36. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016. Maryland: Department of Health and Human Services.
37. EACS Guidelines Version8.2.(2017) Brussels: European AIDS Clinical Society.
38. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, Chung J, DeMasi R, and Bolognesi D, *Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes.* Nature Reviews Drug Discovery, 2004. **3**(3): p. 215-225.
39. United States Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. .
40. EACS Guidelines Version10.0(October 2020) Brussels: European AIDS Clinical Society.
41. Bennet JE, Blaser MJ, and Dolin R, Principles and practice of infectious diseases. 2015: Elsevier Saunders.
42. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al., *High sensitivity of human leukocyte antigen-b* 5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients.* Clinical infectious diseases, 2008. **46**(7): p. 1111-1118.
43. Pau AK and George JM, *Antiretroviral therapy: current drugs.* Infectious Disease Clinics, 2014. **28**(3): p. 371-402.
44. Ghosh AK, Osswald HL, and Prato G, *Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS.* Journal of medicinal chemistry, 2016. **59**(11): p. 5172-5208.

45. Hache G, Mansky LM, and Harris RS, *Human APOBEC3 proteins, retrovirus restriction, and HIV drug resistance.* AIDS Rev, 2006. **8**(3): p. 148-157.
46. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. İçinde: Özyavuz Alp Ş, Ünal S. (Editörler), Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS, 4. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: p37.
47. Tsibris AM and Hirsch MS, *Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection.* Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 1st ed. London: Churchill Livingstone, 2009: p. 1833-54.
48. Kaur US, Shet A, Rajnala N, Gopalan BP, Moar P, D H, et al., *High Abundance of genus Prevotella in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy.* Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 17679.
49. Herrera S, Martínez-Sanz J, and Serrano-Villar S, *HIV, Cancer, and the Microbiota: Common Pathways Influencing Different Diseases.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 1466.
50. Deeks SG, Tracy R, and Douek DC, *Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection.* Immunity, 2013. **39**(4): p. 633-645.
51. Moreira Guimaraes M, Bartolomeu Greco D, Ingles Garces A, de Oliveira Jr A, Bastos Fóscolo R, and de Campos Machado L, *Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions.* International journal of clinical practice, 2010. **64**(6): p. 739-745.
52. Pirš M, Jug B, Eržen B, Šabović M, Karner P, Poljak M, et al., *Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations.* Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat, 2014. **23**(3): p. 43-7.
53. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al., *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.* Aids, 2003. **17**(8): p. 1179-93.
54. Triant VA, Lee H, Hadigan C, and Grinspoon SK, *Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2506-12.

55. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al., *2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.* Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(10): p. e177-e232.
56. Zanni MV, Abbara S, Lo J, Wai B, Hark D, Marmarelis E, et al., *Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men.* Aids, 2013. **27**(8): p. 1263-72.
57. Hsue PY and Waters DD, *HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management.* Nat Rev Cardiol, 2019. **16**(12): p. 745-759.
58. Walker JA, Beck GA, Campbell JH, Miller AD, Burdo TH, and Williams KC, *Anti-α4 Integrin Antibody Blocks Monocyte/Macrophage Traffic to the Heart and Decreases Cardiac Pathology in a SIV Infection Model of AIDS.* Journal of the American Heart Association, 2015. **4**(7): p. e001932.
59. Augustemak de Lima LR, Petroski EL, Moreno YMF, Silva DAS, Trindade E, Carvalho AP, et al., *Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study.* PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0190785.
60. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al., *Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection.* PLoS Med, 2008. **5**(10): p. e203.
61. Bilgiç Z and Kayaaslan B, *HIV İle Yaşayan Bireylerde Kronik İnflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi.* J Ankara Univ Fac Med, 2021. **Basım aşamasında**.
62. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al., *Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment.* J Infect Dis, 2014. **210**(8): p. 1248-59.
63. Sinha A, Ma Y, Scherzer R, Hur S, Li D, Ganz P, et al., *Role of T-Cell Dysfunction, Inflammation, and Coagulation in Microvascular Disease in HIV.* J Am Heart Assoc, 2016. **5**(12).
64. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al., *Arterial inflammation in patients with HIV.* Jama, 2012. **308**(4): p. 379-86.

65. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, and Buchbinder S, *HIV infection.* Nat Rev Dis Primers, 2015. **1**: p. 15035.
66. Walker JA, Sulciner ML, Nowicki KD, Miller AD, Burdo TH, and Williams KC, *Elevated numbers of CD163+ macrophages in hearts of simian immunodeficiency virus-infected monkeys correlate with cardiac pathology and fibrosis.* AIDS research and human retroviruses, 2014. **30**(7): p. 685-694.
67. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, et al., *Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **112**(7): p. 2826-2835.
68. Favre D, Mold J, Hunt PW, Kanwar B, Seu L, Barbour JD, et al., *Tryptophan catabolism by indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease.* Science translational medicine, 2010. **2**(32): p. 32ra36-32ra36.
69. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, and Klatt NR, *Microbial translocation and microbiome dsybiosis in HIV-associated immune activation.* Current opinion in HIV and AIDS, 2016. **11**(2): p. 182.
70. Marchetti G, Tincati C, and Silvestri G, *Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS.* Clinical microbiology reviews, 2013. **26**(1): p. 2-18.
71. Tancrède CH and Andremont AO, *Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies.* Journal of Infectious Diseases, 1985. **152**(1): p. 99-103.
72. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al., *Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection.* Nat Med, 2006. **12**(12): p. 1365-71.
73. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al., *Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection.* Nature medicine, 2006. **12**(12): p. 1365-1371.
74. Beutler B, *Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor*. Current opinion in immunology, 2000. **12**(1): p. 20-26.
75. Schietroma M, Carlei F, Cappelli S, and Amicucci G, *Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy*. Annals of surgery, 2006. **243**(3): p. 359.

76. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al., *Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection.* J Infect Dis, 2011. **203**(6): p. 780-90.
77. Klatt NR, Funderburg NT, and Brenchley JM, *Microbial translocation, immune activation, and HIV disease.* Trends Microbiol, 2013. **21**(1): p. 6-13.
78. Kearns A, Gordon J, Burdo TH, and Qin X, *HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link.* J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(25): p. 3084-3098.
79. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al., *Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy.* J Infect Dis, 2008. **197**(1): p. 126-33.
80. Christensen-Quick A, Vanpouille C, Lisco A, and Gianella S, *Cytomegalovirus and HIV Persistence: Pouring Gas on the Fire.* AIDS Res Hum Retroviruses, 2017. **33**(S1): p. S23-s30.
81. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Bredt B, Franklin A, Killian M, et al., *Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses.* Aids, 2006. **20**(18): p. 2275-83.
82. Masiá M, Robledano C, Ortiz de la Tabla V, Antequera P, López N, and Gutiérrez F, *Increased carotid intima-media thickness associated with antibody responses to varicella-zoster virus and cytomegalovirus in HIV-infected patients.* PLoS One, 2013. **8**(5): p. e64327.
83. Knudsen A, Kristoffersen US, Panum I, Hansen YB, Skottrup PD, Hasbak P, et al., *Coronary artery calcium and intima-media thickness are associated with level of cytomegalovirus immunoglobulin G in HIV-infected patients.* HIV Med, 2019. **20**(1): p. 60-62.
84. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, et al., *Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?* J Infect Dis, 2004. **189**(6): p. 1056-74.
85. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al., *Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1.* Lancet, 2002. **360**(9347): p. 1747-8.
86. Leyes P, Cofan M, González-Cordón A, de Lazzari E, Trabal J, Domingo P, et al., *Increased cholesterol absorption rather than synthesis is involved in*

boosted protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia. Aids, 2018. **32**(10): p. 1309-1316.

87. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, and Viale P, *Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016. **71**(6): p. 1451-1465.
88. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al., *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study.* J Infect Dis, 2010. **201**(3): p. 318-30.
89. Nix LM and Tien PC, *Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV.* Current Hiv/aids Reports, 2014. **11**(3): p. 271-278.
90. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al., *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration.* Lancet, 2008. **371**(9622): p. 1417-26.
91. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al., *Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration.* BMC Med, 2016. **14**: p. 61.
92. Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, Chao CR, Xu L, Quesenberry CP, Jr., et al., *Use of Abacavir and Risk of Cardiovascular Disease Among HIV-Infected Individuals.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **71**(4): p. 413-9.
93. Dülek H, Vural ZT, and Gönenç I, *Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri.* e-ISSN: 2148-550X Cilt, 2018. **9**(2): p. 53-58.
94. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Ve Tedavi Kılavuzu. Available from: https://tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm.
95. Weber C, Erl W, and Weber PC, *Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b.* Biochemical and biophysical research communications, 1995. **206**(2): p. 621-628.
96. Yamaguchi Y, Matsuno S, Kagota S, Haginaka J, and Kunitomo M, *Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by*

aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin. Atherosclerosis, 2004. **172**(2): p. 259-265.

97. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Vedin J, Tibblin G, and Wilhelmsen L, *Smoking and myocardial infarction.* The Lancet, 1975. **305**(7904): p. 415-420.
98. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, and Thompson PD, *Task force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease.* Journal of the American College of Cardiology, 1996. **27**(5): p. 978-990.
99. Kannel WB, *Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment.* Jama, 1996. **275**(20): p. 1571-1576.
100. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al., *Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease.* New England journal of medicine, 2001. **345**(18): p. 1291-1297.
101. Pouliot M-C, Després J-P, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al., *Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels.* Diabetes, 1992. **41**(7): p. 826-834.
102. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, and Fuster V, *Obesity as a risk factor in coronary artery disease.* The American heart journal, 2001. **142**(6): p. 1102-1107.
103. Keskin Ö and Balcı B, *Diabetes mellitus and cardiovascular complications.* Kafkas J Med Sci, 2011. **1**(2): p. 81-85.
104. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, and Wentworth D, *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Diabetes Care, 1993. **16**(2): p. 434-44.
105. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, and Laakso M, *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
106. Öztürk S and Öztürk S, *Kardiyovasküler risk faktörü olarak dislipidemilere yaklaşım.* Abant Medical Journal, 2012. **1**: p. 89-93.
107. Grundy SM, *Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome.* The American journal of cardiology, 1998. **81**(4): p. 18B-25B.
108. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al., *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task*

Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal, 2011. **32**(14): p. 1769-1818.

109. Kültürsay H, *Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri.* Türk. Kardiyol. Dern. Arş, 2011. **39**: p. 6-13.
110. Friis-Møller N, Thiebaut R, Reiss P, Weber R, D'Arminio Monforte A, De Wit S, et al., *Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study.* European journal of cardiovascular prevention & rehabilitation, 2010. **17**(5): p. 491-501.
111. TURĞUT L, Ergün E, Neşe A, YILMAZ Ö, Turan A, and Koşar U, *Koroner arter hastalığı ile karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.* Kocatepe Tıp Dergisi, 2013. **14**(3): p. 140-146.
112. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al., *Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III.* Circulation, 2000. **101**(1): p. e16-e22.
113. Kuller L, Borthani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'leary D, et al., *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study.* American journal of epidemiology, 1994. **139**(12): p. 1164-1179.
114. Øygarden H, *Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease.* J Am Heart Assoc, 2017. **6**(1).
115. Salonen JT and Salonen R, *Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease.* Arterioscler Thromb, 1991. **11**(5): p. 1245-9.
116. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, and Hedblad B, *Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness.* Journal of internal medicine, 2005. **257**(5): p. 430-437.
117. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al., *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.* Am J Epidemiol, 1997. **146**(6): p. 483-94.
118. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., et al., *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery*

disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke, 1992. **23**(12): p. 1752-60.

119. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, and Sitzer M, *Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS).* Eur Heart J, 2010. **31**(16): p. 2041-8.
120. Lau KK, Chan YH, Yiu KH, Tam S, Li SW, Lau CP, et al., *Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk.* Postgrad Med J, 2008. **84**(989): p. 153-7.
121. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al., *Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals.* Jama, 2012. **308**(8): p. 788-95.
122. Simon A, Megnien JL, and Chironi G, *The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010. **30**(2): p. 182-5.
123. Robertson CM, Gerry F, Fowkes R, and Price JF, *Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events.* Vasc Med, 2012. **17**(4): p. 239-48.
124. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, and Budoff MJ, *The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis.* Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(3): p. 306.
125. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnemaa T, et al., *Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study.* Circulation, 2004. **110**(18): p. 2918-2923.
126. Ono T, Miyoshi T, Ohno Y, Osawa K, Takaya Y, Miki T, et al., *Brachial intima-media thickness is associated with coronary artery atherosclerosis in patients with diabetes mellitus.* Heart Vessels, 2019. **34**(9): p. 1405-1411.
127. Korkmaz H, Akbulut M, Ozbay Y, and Koç M, *The relation of intima-media thickness with endothelial function and left ventricular mass index/Brakiyal arter intima-media kalinliginin endotel fonksiyonu ve sol ventrikul kutle indeksi ile iliskisi.* The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi), 2010. **10**(3): p. 220-226.

128. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, and Mehta JL, *Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events.* Circulation, 2004. **109**(25 Suppl 1): p. Iv6-19.
129. Arinola OG, Adedapo KS, Kehinde AO, Olaniyi JA, and Akiibinu MO, *Acute phase proteins, trace elements in asymptomatic human immunodeficiency virus infection in Nigerians.* Afr J Med Med Sci, 2004. **33**(4): p. 317-22.
130. Mangili A, Polak JF, Quach LA, Gerrior J, and Wanke CA, *Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection.* Atherosclerosis, 2011. **214**(2): p. 468-73.
131. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine.* J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
132. Msoka TF, Van Guilder GP, van Furth M, Smulders Y, Meek SJ, Bartlett JA, et al., *The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis.* Life Sci, 2019. **235**: p. 116851.
133. Li M, Wang P, Yang C, Jiang W, Wei X, Mu X, et al., *A systematic review and meta-analysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease?* Oncotarget, 2017. **8**(6): p. 10692.
134. Baker JV, Henry WK, Patel P, Bush TJ, Conley LJ, Mack WJ, et al., *Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort.* Clinical infectious diseases, 2011. **53**(8): p. 826-835.
135. Msoka TF, Van Guilder GP, Smulders YM, Van Furth M, Bartlett JA, and Van Agtmael MA, *Association of HIV-infection, antiretroviral treatment and metabolic syndrome with large artery stiffness: a cross-sectional study.* BMC infectious diseases, 2018. **18**(1): p. 708.
136. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C, Luwedde M, Semitala F, Kambugu A, et al., *Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda.* PloS one, 2014. **9**(2): p. e89537.

137. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al., *T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women.* Journal of Infectious Diseases, 2011. **203**(4): p. 452-463.
138. Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al., *Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors.* Atherosclerosis, 2002. **162**(2): p. 433-438.
139. Sun D, Wu Y, Yuan Y, Wang Y, Liu W, and Yang J, *Is the atherosclerotic process accentuated under conditions of HIV infection, antiretroviral therapy, and protease inhibitor exposure? Meta-analysis of the markers of arterial structure and function.* Atherosclerosis, 2015. **242**(1): p. 109-116.
140. Merlini E, Luzi K, Suardi E, Barassi A, Cerrone M, Martínez JS, et al., *T-cell phenotypes, apoptosis and inflammation in HIV+ patients on virologically effective cART with early atherosclerosis.* PLoS One, 2012. **7**(9): p. e46073.
141. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al., *Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection.* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1603-1608.
142. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al., *Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.* Stroke, 2014. **45**(11): p. 3257-62.
143. Carvalho P, Caporali JFM, Vieira É LM, Guimarães NS, Fonseca MO, and Tupinambás U, *Evaluation of inflammatory biomarkers, carotid intima-media thickness and cardiovascular risk in HIV-1 treatment-naive patients.* Rev Soc Bras Med Trop, 2018. **51**(3): p. 277-283.
144. Low H, Hoang A, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Dewar E, Di Yacovo MS, et al., *HIV disease, metabolic dysfunction and atherosclerosis: A three year prospective study.* PLoS One, 2019. **14**(4): p. e0215620.
145. Bukrinsky M and Sviridov D, *HIV and cardiovascular disease: contribution of HIV-infected macrophages to development of atherosclerosis.* PLoS Med, 2007. **4**(1): p. e43.
146. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, et al., *Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects.* Atherosclerosis, 2009. **204**(2): p. 586-9.

147. Hanna DB, Post WS, Deal JA, Hodis HN, Jacobson LP, Mack WJ, et al., *HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis.* Clinical Infectious Diseases, 2015. **61**(4): p. 640-650.
148. Barbaro G, Barbarini G, and Pellicelli AM, *HIV-associated coronary arteritis in a patient with fatal myocardial infarction.* New England Journal of Medicine, 2001. **344**(23): p. 1799-1800.
149. Ellis R, *Infection and coronary heart disease.* Journal of Medical Microbiology, 1997. **46**(7): p. 535-539.
150. Touboul P-J, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011).* Cerebrovascular diseases, 2012. **34**(4): p. 290-296.
151. Mercié P, Thiébaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al., *Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement.* Ann Med, 2002. **34**(1): p. 55-63.
152. Jung M, Parrinello CM, Xue X, Mack WJ, Anastos K, Lazar JM, et al., *Echolucency of the carotid artery intima-media complex and intima-media thickness have different cardiovascular risk factor relationships: the Women's Interagency HIV Study.* J Am Heart Assoc, 2015. **4**(2).
153. Mercié P, Thiébaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al., *Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1-infected patients.* HIV Med, 2005. **6**(6): p. 380-7.
154. Chanthong P, Lapphra K, Saihongthong S, Sricharoenchai S, Wittawatmongkol O, Phongsamart W, et al., *Echocardiography and carotid intima-media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand.* Aids, 2014. **28**(14): p. 2071-9.
155. Iguchi T, Takemoto Y, Shimada K, Matsumoto K, Nakanishi K, Otsuka K, et al., *Simultaneous assessment of endothelial function and morphology in the brachial artery using a new semiautomatic ultrasound system.* Hypertens Res, 2013. **36**(8): p. 691-7.
156. Schaberle W, Ultrasonography in Vasculer Diagnosis. Ekstrakranial Serebral Arterler, ed. M. Tola. 2015, Ankara. 306-307.
157. Schaberle W, Ultrasonography in Vasculer Diagnosis. Ekstra Kranial Serebral Arterler, Plak Morfolojisi, ed. M. Tola. 2015, Ankara. 305.

158. Topal E, Ceyhun G, Büyüklü M, Hamur H, Akbaş EM, Demirtaş L, et al., *Metabolik Sendromlu Hastalarda Subklinik Aterosklerozu Öngörmede Güncel Bir Ekokardiyografik Parametre: Aortik Yayılım Hızı.* 2014.
159. Günay Ş, Sarandöl E, and AYDINLAR A, *Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi.* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2021. **47**(1): p. 63-66.
160. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al., *Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association.* Circulation, 1996. **94**(5): p. 1175-1192.
161. Martin-Iguacel R, Llibre JM, and Friis-Moller N, *Risk of Cardiovascular Disease in an Aging HIV Population: Where Are We Now?* Curr HIV/AIDS Rep, 2015. **12**(4): p. 375-87.
162. https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142. [cited 20/5/2020.
163. Lake JE, Li X, Palella FJ, Jr., Erlandson KM, Wiley D, Kingsley L, et al., *Metabolic health across the BMI spectrum in HIV-infected and HIV-uninfected men.* Aids, 2018. **32**(1): p. 49-57.
164. Rogalska-Płońska M, Rogalski P, Leszczyszyn-Pynka M, Stempkowska J, Kocbach P, Kowalczuk-Kot A, et al., *Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland.* Kardiol Pol, 2017. **75**(12): p. 1324-1331.
165. Noubissi EC, Katte JC, and Sobngwi E, *Diabetes and HIV.* Curr Diab Rep, 2018. **18**(11): p. 125.
166. Duncan AD, Goff LM, and Peters BS, *Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study.* PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0194199.
167. Weykamp C, *HbA1c: a review of analytical and clinical aspects.* Ann Lab Med, 2013. **33**(6): p. 393-400.
168. Head BM, Mao R, Keynan Y, and Rueda ZV, *Inflammatory mediators and lung abnormalities in HIV: A systematic review.* PLoS One, 2019. **14**(12): p. e0226347.
169. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga J, Jensen P, and Feingold K, *Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency*

syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(5): p. 1045-1052.

170. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al., *Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men.* Jama, 2003. **289**(22): p. 2978-82.

171. Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al., *Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study.* Circulation, 1999. **100**(7): p. 700-5.

172. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.* N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.

173. Tetik SS and Tanrıverdi B, *Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri.* Marmara Pharmaceutical Journal, 2017. **21**(1): p. 1-9.

174. Mosepele M, Hemphill LC, Moloi W, Moyo S, Nkele I, Makhema J, et al., *Pre-clinical carotid atherosclerosis and sCD163 among virally suppressed HIV patients in Botswana compared with uninfected controls.* PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179994.

175. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al., *Carotid intimal medial thickness in human immunodeficiency virus-infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors, and the metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4916-24.

176. Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al., *Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis.* Atherosclerosis, 2008. **196**(2): p. 720-6.

177. Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al., *Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men.* Aids, 2008. **22**(13): p. 1615-24.

178. Beşir FH, Yazgan S, Celbek G, Aydın M, Yazgan O, Erkan ME, et al., *[Normal value correlates of carotid intima- media thickness and affecting parameters in healthy adults].* Anadolu Kardiyol Derg, 2012. **12**(5): p. 427-33.

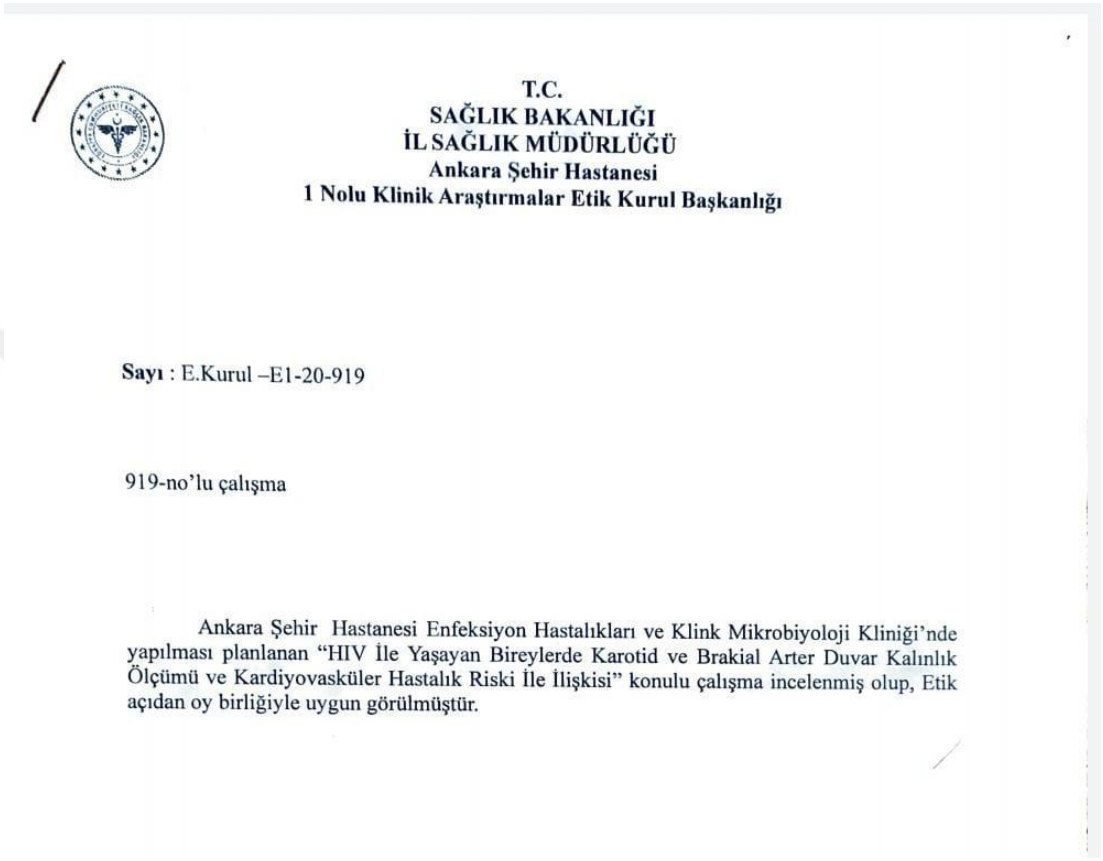
179. Youn YJ, Lee NS, Kim JY, Lee JW, Sung JK, Ahn SG, et al., *Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis RIsk of Rural Areas iN*

Korea General Population (ARIRANG) study. J Korean Med Sci, 2011. **26**(3): p. 365-71.

180. Herrera S, Guelar A, Sorlì L, Vila J, Molas E, Grau M, et al., *The Framingham function overestimates the risk of ischemic heart disease in HIV-infected patients from Barcelona.* HIV clinical trials, 2016. **17**(4): p. 131-139.
181. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al., *Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection.* Circulation, 2018. **137**(21): p. 2203-2214.
182. Gulten E and Dokuzoguz B, *Cardiovascular Risk Assessment and Relationship of Risk With Triglyceride/High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in HIV-Infected Patients/HIV'le Infekte Hastalarda Kardiyovaskuler Risk Degerlendirmesi ve Riskin Trigliserid/Yuksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol Oraniyla Iliskisi.* KLIMIK Journal, 2019. **32**(3): p. 285-292.
183. Muiru AN, Bibangambah P, Hemphill L, Sentongo R, Kim JH, Triant VA, et al., *Distribution and Performance of Cardiovascular Risk Scores in a Mixed Population of HIV-Infected and Community-Based HIV-Uninfected Individuals in Uganda.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2018. **78**(4): p. 458-464.
184. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al., *Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis.* Jama, 2012. **308**(8): p. 796-803.
185. Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltrán R, Rull A, et al., *Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation.* HIV Med, 2010. **11**(4): p. 225-31.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-919

919-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klink Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "HIV İle Yaşayan Bireylerde Karotid ve Brakial Arter Duvar Kalınlık Ölçümü ve Kardiyovasküler Hastalık Riski İle İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Zeynep Bilgiç

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim Bilgileri:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (2016-…)

(2019 yılından itibaren eğitimine Ankara Şehir Hastanesi'nde devam etmiştir.)

Çalıştığı Kurumlar:

Zile Devlet Hastanesi Acil Servis (Eylül 2015- Mart 2016)

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji- Asistan Hekim (2016-2019)

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji- Asistan Hekim (2019-…)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)

Türkiye Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)