



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mehmet Akif BOZKURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Ayşe Seza İNAL**

**ADANA-2017**



T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI OKSİDATİF STRES VE ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mehmet Akif BOZKURT**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yrd. Doç. Dr. Ayşe Seza İNAL**

**Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından TF  
5706 no'lu proje olarak desteklenmiştir.**

**ADANA-2017**

## TEŞEKKÜR

Tez süresince her aŐamada bana özveri ile yardımcı olan bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli tez danıŐmanım Dr. A.Seza İNAL'a

Biyokimyasal özel testlerimizin çalıŐılması için bütün imkanları seferber eden Dr. Özlem GÖRÜR'e ve Dr. Tamer İNAL'a

İstatistiksel analizin yapılmasında bize yardımcı olan Dr. Ferit KUŐCU'ya

Çalışmanın yapılmasında emeği geçen değerli hocalarıma ve tüm mesai ArkadaŐlarıma

ÇalıŐmamızı destekleyen Çukurova Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimine

Hayatımın her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan Aileme.

Teşekkür ederim

Mehmet Akif BOZKURT

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                   | ii   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....                                | iii  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b> .....                              | v    |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....                              | vi   |
| <b>KISALTMA LİSTESİ</b> .....                           | vii  |
| <b>ÖZET</b> .....                                       | viii |
| <b>SUMMARY</b> .....                                    | ix   |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....                           | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....                          | 2    |
| 2.1. Tanımlar .....                                     | 2    |
| 2.1.1. HIV .....  | 2    |
| 2.1.2. AIDS .....                                       | 2    |
| 2.2. Tarihçe .....                                      | 2    |
| 2.3. Epidemiyoloji .....                                | 4    |
| 2.4. Bulaş yolları .....                                | 7    |
| 2.5. Virüsün genel özellikleri .....                    | 8    |
| 2.5.1. HIV grupları ve altgrupları .....                | 8    |
| 2.5.2. Virüs'ün yapısı .....                            | 9    |
| 2.5.3. HIV replikasyon döngüsü .....                    | 10   |
| 2.6. HIV enfeksiyonu patogenezi .....                   | 12   |
| 2.6.1. Viremi .....                                     | 12   |
| 2.6.2. Primer (erken) HIV enfeksiyonu .....             | 12   |
| 2.6.3. Kronik ve persistan enfeksiyonun gelişmesi ..... | 13   |
| 2.6.4. HIV ve immün sistem .....                        | 14   |
| 2.6.4.1. Doğal immünite .....                           | 14   |
| 2.6.4.2. Dendritik hücreler (DH) .....                  | 14   |
| 2.6.4.3. Doğal katil hücreler (DKH) .....               | 14   |
| 2.6.4.4. Edinsel immünite .....                         | 15   |
| 2.6.4.5. HLA sistemi .....                              | 15   |
| 2.6.4.6. CD8 pozitif T hücreleri .....                  | 15   |
| 2.6.4.7. CD4 pozitif T hücreleri .....                  | 16   |
| 2.6.4.8. Regülatör T hücreleri (Treg) .....             | 17   |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.6.4.9. Th17 hücreler.....   | 18        |
| 2.6.4.10. B hücreler.....   | 18        |
| 2.6.4.11. Mukozal immünite.....                                       | 18        |
| 2.6.5. İmmün aktivasyon.....  | 19        |
| 2.7. Antiretroviral tedavi.....                                       | 20        |
| 2.7.1. Tedavinin hedefleri.....                                       | 20        |
| 2.7.2 Tedaviye başlama zamanı.....                                    | 20        |
| 2.7.3.Acil tedavi endikasyonları.....                                 | 21        |
| 2.7.4. Tedavide etkinliği belirleyen faktörler.....                   | 21        |
| 2.7.5. Antiretroviral ilaçlar.....                                    | 21        |
| 2.7.6. Antiretroviral tedavinin genel özellikleri.....                | 22        |
| 2.7.7. İlk seçenek tedaviler.....                                     | 23        |
| 2.7.8. Günümüzde kullanılan antiretroviral ilaçların özellikleri..... | 24        |
| 2.7.8.1. NRTİ sınıfı ilaçlar.....                                     | 24        |
| 2.7.8.2. Integraz inhibitörü sınıfı ilaçlar.....                      | 25        |
| 2.7.8.3. Proteaz inhibitörleri sınıfı ilaçlar.....                    | 26        |
| 2.7.8.4. NNRTİ sınıfı ilaçlar.....                                    | 26        |
| 2.7.9. Antiretroviral tedavi seçimi.....                              | 27        |
| 2.7.10. Komorbid durumu olmayan hastalar.....                         | 28        |
| 2.7.11. Komorbid durumu olan hastalar.....                            | 28        |
| 2.8. HIV/AIDS ve enflamasyon.....                                     | 29        |
| 2.9. Oksidatif stres.....   | 29        |
| 2.10. HIV ve oksidatif stres.....                                     | 30        |
| 2.11. Paraoksonaz (PON) enzimi.....                                   | 31        |
| 2.12. HIV ve Paraoksonaz-1(PON-1) enzimi.....                         | 32        |
| 2.13. HIV ve kardiyovasküler hastalıklar.....                         | 32        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>  | <b>34</b> |
| 3.1. HIV ile enfekte bireylerin değerlendirmesi.....                  | 34        |
| 3.2. Biyokimya tetkikleri.....  | 35        |
| 3.4. İstatistik.....  | 35        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>   | <b>36</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>                                      | <b>54</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>   | <b>55</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>  | <b>66</b> |

## TABLO LİSTESİ

| <b><u>Tablo No:</u></b>  | <b><u>Sayfa No:</u></b> |
|--|-------------------------|
| <b>Tablo 1.</b> Türkiye’de yıllara göre HIV/AIDS vaka dağılımı.....  | 6                       |
| <b>Tablo 2.</b> Antiretroviral ilaçlar .....   | 22                      |
| <b>Tablo 3.</b> Antiretroviral tedavi seçenekleri. ....  | 24                      |
| <b>Tablo 4.</b> Özel klinik durumlarda antiretroviral tedavi önerileri.....  | 27                      |
| <b>Tablo 5.</b> HIV ile enfekte bireylerin medeni durumları. ....  | 37                      |
| <b>Tablo 6.</b> HIV ile enfekte bireylerin eğitim durumları. ....  | 37                      |
| <b>Tablo 7.</b> HIV ile enfekte bireylerin meslek gruplarına göre dağılımı.....  | 38                      |
| <b>Tablo 8.</b> HIV ile enfekte bireylerin bulaş yolları açısından risk faktörleri. ....   | 38                      |
| <b>Tablo 9.</b> HIV ile enfekte bireylerin seksüel tercihleri.....   | 39                      |
| <b>Tablo 10.</b> HIV ile enfekte bireylerin sigara ve alkol alışkanlıkları.....  | 39                      |
| <b>Tablo 11.</b> HIV ile enfekte bireylerin başvuru sebepleri.....   | 40                      |
| <b>Tablo 12.</b> HIV ile enfekte bireylerin sırasındaki klinik semptomları. ....   | 40                      |
| <b>Tablo 13.</b> HIV ile enfekte bireylerde kronik hastalık oranı. ....  | 41                      |
| <b>Tablo 14.</b> HIV ile enfekte bireylere başlanan antiretroviral tedavi rejimleri. ....  | 41                      |
| <b>Tablo 15.</b> HIV ile enfekte bireylerde kronik ilaç kullanım oranı.....  | 42                      |
| <b>Tablo 16.</b> HIV ile enfekte bireylerin başlangıç HIV-RNA seviyeleri.....  | 42                      |
| <b>Tablo 17.</b> HIV ile enfekte bireylerin başlangıç ve dokuzuncu aydaki HIV-RNA, CD4 ve CD8 T lenfosit düzeyi ortalama değerleri. .... | 43                      |
| <b>Tablo 18.</b> HIV (+) bireylerde yaşa göre ortalama başlangıç CD4, CD8 ve HIV-RNA düzeyi.....   | 43                      |
| <b>Tablo 19.</b> HIV (+) bireylerde cinsiyete göre ortalama CD4, CD8 ve serum HIV-RNA düzeyi.....  | 43                      |
| <b>Tablo 20.</b> HIV ile enfekte bireylerin tanı sırasında lipit parametreleri. ....   | 44                      |
| <b>Tablo 21.</b> HIV (+) bireylerin D:A:D ve Framingham kardiyovasküler risk skorları. ....  | 44                      |
| <b>Tablo 22.</b> HIV (+) olguların ortalama PON-1 ve TOS düzeyi.....   | 45                      |
| <b>Tablo 23.</b> HIV pozitif bireylerde tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayında ortalama serum PON-1 düzeyi. ....                           | 46                      |
| <b>Tablo 24.</b> HIV pozitif bireylerde tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayında ortalama serum TOS düzeyi.....                              | 47                      |
| <b>Tablo 25.</b> HIV (+) bireylerde cinsiyete göre ortalama serum PON-1 düzeyi.....  | 48                      |
| <b>Tablo 26.</b> HIV (+) bireylerde cinsiyete göre serum TOS düzeyi.....   | 48                      |

## ŞEKİL LİSTESİ

| <u>Şekil No:</u>  | <u>Sayfa No:</u> |
|---|------------------|
| <b>Şekil 1.</b> HIV-1 genomu: gag, pol, env genleri sırasıyla yapısal proteinleri, viral enzimleri ve zarf glikoproteinlerini kodlar. MA, matrix; CA, kapsit; NC, nükleolapsit; PR, proteaz;RT, reverse transkriptaz; IN, integraz. ....  | 10               |
| <b>Şekil 2.</b> HIV-1'in yapısı ve HIV-1 replikasyon döngüsü. "Hiv gross" by Translated by Raul654 Originally from GFDL image Image:Hiv gross german.png. Licensed under CC BY-SA 3.0 via <a href="https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv_gross.png#/media/File:Hiv_gross.png">https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv_gross.png#/media/File:Hiv_gross.png</a> 17.01.2016..... | 12               |
| <b>Şekil 3.</b> HIV ile enfekte olguların yaşa göre dağılımı. ....  | 36               |



## KISALTMA LİSTESİ

|              |   |
|--------------|---|
| <b>AIDS</b>  | : edinsel immün yetmezlik sendromu              |
| <b>ALT</b>   | : alanin amino transferaz                       |
| <b>ART</b>   | : antiretroviral tedavi                         |
| <b>AST</b>   | : aspartat amino transferaz                     |
| <b>BUN</b>   | : kan üre azotu                                 |
| <b>CK</b>    | : kreatin kinaz                                 |
| <b>Cr</b>    | : kreatinin                                     |
| <b>CRP</b>   | : C-reaktif protein                             |
| <b>DKB</b>   | : diastolik kan basıncı                         |
| <b>DM</b>    | : diyabetes mellitus                            |
| <b>DPP-4</b> | : dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri           |
| <b>EACS</b>  | : Avrupa AIDS kliniği birliği                   |
| <b>GFR</b>   | : glomerüler filtrasyon değeri                  |
| <b>HAART</b> | : yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi       |
| <b>HIV</b>   | : insan immün yetmezlik virüsü                  |
| <b>HDL</b>   | : yüksek dansiteli lipoprotein                  |
| <b>HT</b>    | : hipertansiyon                                 |
| <b>K</b>     | : potasyum                                      |
| <b>KVH</b>   | : kardiyovasküler hastalık                      |
| <b>LDL</b>   | : düşük dansiteli lipoprotein                   |
| <b>Na</b>    | : sodyum  |
| <b>NRTI</b>  | : nukleozid revers transkriptaz inhibitörü      |
| <b>NNRTI</b> | : non- nukleozid revers transkriptaz inhibitörü |
| <b>PON-1</b> | : paraoksonaz-1                                 |
| <b>PI</b>    | : proteaz inhibitörü                            |
| <b>TG</b>    | : trigliserid                                   |
| <b>TOS</b>   | : Total oksidan status                          |
| <b>WHO</b>   | : Dünya Sağlık Örgütü                           |



## ÖZET

### HIV ile enfekte hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidatif stres ve antioksidan kapasitenin değerlendirilmesi

**Amaç:** İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olguların sayısı, dünyada ve ülkemizde son yıllarda büyük artış göstermiştir. Antiretroviral tedavi (ART) ile bu olguların yaşam süreleri yaklaşık 50 yıl uzatılabilmektedir. Bu olumlu gelişmelere rağmen HIV ile enfekte olgularda, aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler hastalık oranı daha yüksektir. Birçok çalışmada bu artan kardiyovasküler hastalık riski oksidatif stresteki artışa ve antioksidan mekanizmaların azalmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine başvuran yeni tanı almış HIV ile enfekte bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin dokuzuncu ayındaki antioksidan kapasiteyi değerlendirmek amacıyla serum Paraoksonaz-1 (PON-1), oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla da Total Oksidan Status (TOS) seviyelerine bakılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine başvuran HIV ile enfekte toplam 72 hasta dahil edildi. Çeşitli nedenlerden dolayı 9 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bireyler toplam 2 kez değerlendirildi. Her değerlendirme arası 9 ay olarak belirlendi. Hastalardan ilk gelişlerinde ve 9. ay kontrollerinde serum PON-1 ve TOS seviyeleri ölçümü, viral yükün tespitine yarayan HIV-RNA PCR tetkiki, ve flovsitometrik yöntemle immün sistemin değerlendirilmesi amacıyla CD4,CD8 sayıları için kan örnekleri alındı. Bireylerin ilk başvurusu sırasında, kardiyovasküler risklerini belirleme açısından biyokimyasal tetkikler istendi, ayrıca kardiyovasküler risk hesaplama skoru olan D:A:D ve Framingham skorları da hesaplanarak kaydedildi. İstenen tetkikler arasında tam kan sayımı, açlık kan şekeri,BUN, kreatinin, HDL, LDL, TG, total kolesterol, yer almaktadır. Bireylerin takibi boyunca bu hastaların antiretroviral tedavi kombinasyonlarına herhangi bir antiretroviral ilaç eklenmesi veya çıkarılması yapılmadı

**Bulgular:** Serum Paraoksonaz-1 (PON-1) ve Total Oksidan Status (TOS) değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri birbirleriyle kıyaslandığında anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$  hepsi için). Otuzdokuz yaş ve altı olan grupta 40 yaş ve üzeri olan gruba göre CD4 sayıları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Kadınlarda erkeklere oranla CD4 sayısı anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.05$  hepsi için).

**Sonuç:** HIV ile enfekte olgularda verilen antiretroviral tedavinin, tedavi öncesinde ve 9 aylık tedavi sonunda alınan serum örneklerinde saptanan TOS seviyelerine ve PON-1 enzim aktivitesi üzerinde olumlu veya olumsuz etki göstermediği saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** HIV, AIDS, antiretroviral tedavi, Total Oksidan Status, Paraoksonaz-1.

## SUMMARY

### **Investigation the oxidative stress and the antioxidant capacity before and after antiretroviral treatment in HIV infected patients**

**Objectives:** In recent years, the number of HIV infected patients has become a rapidly growing health problem in the world and in our country. After the introduction of antiretroviral therapy, survival of HIV infected patients extended about 50 years. Although enormous improvements have been implemented for the therapy of HIV infection since the first discovery of the HIV, chronic inflammation is an important risk factor for higher cardiovascular disease rate. A number of recent studies disclosed higher cardiovascular (CVD) rates in HIV infected patients than those at same age. In these studies, it is found that increased oxidative stress and decreased antioxidant mechanisms are the reasons of higher CVD rate. In our study, we investigated serum paraoxonase-1 (PON-1) for the antioxidant capacity and Total Antioxidant Status (TOS) level to determine oxidative stress in the serum samples of newly diagnosed HIV infected patients.

**Material and Methods:** Seventy-two HIV infected patients who were followed up by Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic in Cukurova University Medical Faculty between October 2015- October 2016, were included to the study. We investigated the antioxidant capacity and oxidative stress in the serum samples, which are taken before and after 9 month of treatment. The antiretroviral treatment for HIV infection chosen by the clinician was recorded without intervention. On each visit we also recorded CD4 and CD8 T cells, HIV-RNA, hematologic and biochemical tests, which are being investigated routinely. The cardiovascular disease risk score was estimated by Framingham and D:A:D method.

**Findings:** In this study, PON-1 and TOS levels were not statistically significant before and after treatment ( $p>0.05$ ). The CD4 T cell levels were higher statistically significant in the patients younger than 39 years than the patients older than 40 years. Also, CD+ T cells were significantly higher in women than those in men ( $p<0.05$ ).

**Results:** In this study, antiretroviral treatment for HIV infection showed no effect on TOS levels and PON-1 activity in the HIV infected patient serum samples before and after 9 month of treatment.

**Key Words:** HIV, AIDS, antiretroviral treatment, Total Oksidant Status, Paraoxonase-1

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) ile enfekte ve edinsel immün yetmezlik sendromu(AIDS) olgularının sayısı, dünyada ve ülkemizde son yıllarda büyük artış göstermiştir. Antiretroviral tedavi(ART) ile bu olguların yaşam süreleri yaklaşık 50 yıl uzatılabilmektedir.<sup>1</sup> Ancak,yine de HIV ile enfekte olgularda, aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre kardiyovasküler hastalık ve buna paralel olarak miyokard enfarktüsü oranı daha yüksektir. HIV ile enfekte olgularda klasik risk faktörleri olan “dislipidemi” ve “sigara içme” durumunun yanında, HIV enfeksiyonunun kendisi ve antiretroviral tedavi de inflamasyon ve immunregülasyondaki bozukluklara bağlı olarak aterogenez,endotel disfonksiyonu ve koagülasyon anormallikleri gibi nedenlerle kardiyovasküler hastalık artışı ile doğrudan ilişkili bulunmaktadır.

HIV ile enfekte bireylerde oksidan faktörlerin kontrolü bu popülasyonda beklenen yaşam süresinin daha uzatılması konusunda yeni stratejiler geliştirmeye olanak sağlayacaktır.

Çalışmada çeşitli kardiyovasküler sistem patolojileri başta olmak üzere bir çok hastalığa neden olan antiretroviral tedavi rejimleri arasında oksidan ve antioksidan belirteçlere bakılarak kıyaslama yapma imkanı, ayrıca oluşabilecek kardiyovasküler sistem patolojilerinin klinik belirtiler vermeden tespiti ve mevcut riskler için öncesinden önlem alabilme fırsatı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlar

#### 2.1.1. HIV

İnsan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus; HIV) edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunun (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) etyolojik etkenidir.

#### 2.1.2. AIDS

Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) kronik HIV enfeksiyonunun ve CD4 lenfosit düşüşü sonucu ortaya çıkan ağır immünsüpresyon durumudur.

### 2.2. Tarihçe

Ölümcül bulaşıcı hastalıklarla oluşan salgınların kontrol altına alındığı düşünülen 1980'li yıllarda ortaya çıkan HIV/AIDS ilk saptandığı ülkelerde hiperbolik artışla yayılmış ve “çağın vebası” olarak adlandırılmıştır.<sup>2,3</sup> Bazı yayınlarda İngiliz bir denizcinin 1959 yılında AIDS benzeri bir hastalıktan ölüm raporu dünyada bilinen en eski HIV enfeksiyon vakası olarak kabul edilse de gerçekliği ispatlanamamıştır.<sup>4-7</sup>

Bindokuzyüzseksenli yılların başlarında Amerika'nın büyük şehirlerinde klinisyenler homoseksüel erkeklerde Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) sıklığında bir artış fark ederler ve bu durumu “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”a bildirirler.<sup>8</sup> Haziran 1981'de CDC'nin yayın organı olan Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)'da, ilerleyen yıllarda AIDS epidemisinin ilk resmi raporu olarak kabul edilecek olan beş genç homoseksüel erkeğe ait PCP vakaları bildirilir.<sup>9</sup> Bu ilk rapordan kısa bir süre sonra başka araştırmacılar da diğer yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve KS olguları yayınladılar.<sup>10</sup> İlk zamanlarda homoseksüel erkeklerde gözlenen hastalığın zamanla heteroseksüel erkekler aracılığıyla kadınlara, enfekte hamile kadınlar aracılığıyla da bebeklerine geçtiği görülür ve vaka sayıları artmaya başlar. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar; cinsel temasla, damar içi uyuşturucu kullanımıyla ayrıca anneden bebeğe vertikal yolla geçen bir enfeksiyon etkeninin varlığını düşündürür.

Eylül 1982’de CDC ilk defa “AIDS” terimini kullanır ve AIDS’in vaka tanımını yapar. Bu tanıma göre AIDS: Hücrel bağışıklık sisteminde bozukluk meydana getirmede orta derecede belirleyici olan, ve kişide bilinen bir sebep olmaksızın hastalıklara karşı direncin düşmesine neden olan bir hastalıktır.<sup>11</sup> Bu tanım daha sonra 1985, 1987 ve 1993’de değiştirilmiştir.<sup>12-14</sup>

Aralık 1982’de kan transfüzyonu yapılan bir bebekte AIDS raporlanır, sonraki haftada açıklanamayan immün yetmezliği ve fırsatçı enfeksiyonları olan 22 bebek daha bildirilir.<sup>15,16</sup>

Vaka sayılarının artarak yayılması, hastalıkla ilgili önlemlerin alınması konusunda pekçok kurumu harekete geçirir ve Mart 1983’te CDC ile birlikte “Food and Drug Administration(FDA) ve the National Institutes of Health(NIH)” “AIDS’in Önlenmesi İçin Kurumlararası Öneriler” i yayınlamıştır.<sup>17</sup> Ekim 1983’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya genelinde AIDS durumunu belirlemek ve sürveyans çalışması başlatmak için ilk toplantısını yapar.

1984’te Robert Gallo ve arkadaşları AIDS’li bir hastanın lenfositlerinden sitopatik etkili bir retrovirus izole ettiklerini bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Ancak daha sonra bu virüsün Pasteur Enstitüsü’nden kontamine olduğu anlaşılmıştır. Bir süre sonra da özgün izolatu elde eden bilimadamları T lenfositlerine tropizmi nedeniyle virüse “Human T Lymphotropic Virus-III (HTLV-III)” adını verirler.<sup>19</sup> 1984 yılında Levy ve arkadaşları AIDS’li bir hastadan retrovirüs izole ederek, “AIDS-associated Retrovirus” (ARV) adını verirler.<sup>20</sup> AIDS’li hastalardan izole edilen bu virüslerin genomlarının dizi analizleri ve elektron mikroskopik incelemeleri *retroviridae* ailesinden *lentivirus* cinsinin üyelerine benzediklerini gösterir. Son olarak Mayıs 1986’da Uluslararası Virüs Toksonomi Komitesi virüse “Human Immunodeficiency Virus; HIV” adını verir.<sup>15</sup> AIDS’e neden olan mikroorganizmanın araştırılması 1983-84 yılları arasında birçok merkezde başlamıştır. Mayıs 1983’de Fransa’da Pasteur Enstitüsü’nde Francois Barre-Sinoussi ve Luc Montagnier lenfadenopatili homoseksüel erkek hastadan retrovirus izole edip ve bu virusa “Lymphadenopathy Associated Virus” (LAV) adını vermiştir.<sup>15,21</sup>

1985 yılında bulaşı önlemek için tüm kan ve kan ürünlerinin HIV yönünden taraması zorunlu hale getirilir.<sup>11,18</sup> 1988 yılında ise 1 Aralık “Dünya AIDS Günü” olarak kabul edilir.

Lentivirus ailesi hakkında yapılan çalışmalarda bu ailenin diğeri bir üyesi olan “simian immunodeficiency virus” (SIV) bazı maymun ve şempanze alt türlerinde saptanmıştır. Bu nedenle enfeksiyonun bir zoonotik enfeksiyon olabileceği düşüncesi oluşmuştur. SIV ve HIV arasındaki genomik benzerlik, SIV’in doğal konaktaki yüksek prevalansı, hayvan rezervuarı ve insan vakaları arasındaki coğrafik ilişki varlığı ve makul geçiş rotasının varlığı gibi birkaç kanıt enfeksiyonun primatlardan insana geçtiği tezini desteklemektedir.<sup>22,23</sup> Buna karşın virüsün maymundan insana geçtiği konusunda direkt kanıtlar hala eksiktir. Dünyada HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere günümüzde iki tip HIV virüsü bilinmektedir. Afrika’nın çevresindeki alanlarda yaşayan *pan troglodytes troglodytes* şempanzeleri SIVcpz genomu taşıyan virüsle enfekte olup HIV-1’in kaynağı olarak düşünülmekte iken HIV-2’nin kaynağı ise SIVsm genomu taşıyan virüs ile enfekte gri mangabey maymunları olduğu düşünülmektedir. En yaygın tip olan HIV-1 dört farklı filogenetik gruba ayrılır. M, N ve O grubunun şempanzeden, P grubunun ise gorilden geçtiği düşünülmektedir. M grubu HIV pandemisinin ana nedeni olup en geniş yayılım sahasına sahiptir. M grubunun 9 alt grubu (A,B,C,D,E,F,G,H,J ve K) ve günümüzde 49’a kadar tanımlanmış dolaşan rekombinant formları (CRF) vardır. B alt grubu Kuzey Amerika, batı ve merkezi Avrupa, Latin Amerika ve Karayiplerde en yaygın bulunan alt gruptur.<sup>24</sup> Ülkemizde de en yaygın bulunan alt grubun B tipi olduğu bilinmektedir.<sup>25</sup> Bununla birlikte yakın zamanda Türkiye’de yapılan bir diğeri çalışmaya göre de en sık rastlanan HIV-1 tipinin CFR (%50) ve B alt grubu (%43) olduğu saptanmıştır.<sup>26</sup>

### **2.3. Epidemiyoloji**

1981 yılında küçük bir eşcinsel erkek grubunda başlayan HIV salgını hızla yayılarak son 4 dekatta küresel bir salgına neden olmuştur. Salgının boyutu Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya gibi kaynakları sınırlı olan toplumlarda çok yüksek düzeylerde dir. Mevcut durum Latin Amerika, Karayipler ve doğu Avrupa ülkelerini de ciddi bir şekilde tehdit etmektedir. İstatistiki bilgilere bakıldığında; 2015 yılı sonu itibariyle dünyada 36.7 milyon HIV/AIDS ile yaşayan insanın olduğu saptanmıştır. Toplamda 8 milyon hasta 15-24 yaş aralığında olup, 28.6 milyon hasta(14 milyonu kadın) ise 25 yaş üzerindedir. HIV/AIDS ile yaşamaktadır. Sadece 2015 yılında 2.1

milyon yeni enfekte hasta (940.000'I kadın) saptanmış, 1.1 milyon insan AIDS sonucu ölmüştür.<sup>27</sup>

Dünyadaki HIV ile enfekte olan insanların yaklaşık olarak 3/4'lük kısmı Sahra Altı Afrika'da yaşamaktadır. Bu bölge HIV/AIDS salgınının en yüksek olduğu bölgedir.<sup>28</sup> Sahra Altı Afrika'da bulaş yolu çoğunlukla heteroseksüel ilişki sonucu gerçekleşmektedir. Bundan dolayı kadınlar hastaların %58'ini oluşturmaktadır. Bu bölgede HIV enfeksiyonu prevalansı %4,7 iken bu oran bazı ülkelerde %25'e kadar yükseldiği izlenmektedir.

Sahra Altı Afrika'dan sonra HIV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu bölge Karayiplerdir. Karayiplerin HIV ile enfekte bireylerin %50'si Haiti'de bulunmaktadır. En yüksek prevalans %3,2 ile Bahamalar'dadır. Latin Amerika'da yaklaşık 1.6 milyon HIV/AIDS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Güney Amerika'daki HIV ile enfekte bireylerin yaklaşık olarak %75'i Brezilya, Venezuela, Kolombiya ve Meksika'da yaşamaktadır. Dünya genelinde HIV enfeksiyonu prevalansına bakıldığında; Asya bölgesi %0,6 ile daha düşük prevalansa sahiptir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının yaşadığı bu bölgede HIV ile enfekte birey sayısının yaklaşık 4.8 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların yarısına yakını ise Hindistan'da yaşamaktadır.<sup>28</sup>

2013 yılının sonuna kadar ABD'de 1.2 milyon HIV ile enfekte birey varlığı bildirilmektedir. 2013 yılında 47.352 yeni tanı alan HIV ile enfekte birey saptanmıştır. ABD'de 2012 yılında HIV enfeksiyonu tanısı olan adölesan ve erişkin hastaların %80'i erkekler, özellikle eşcinsel erkekler olduğu gösterilmiştir. Yeni tanı alan hastaların %25'inin heteroseksüel temas sonucu enfekte olduğu tahmin edilmektedir.<sup>29</sup>

Türkiye'de ilk HIV/AIDS vakası ile HIV pozitif bir hasta 1985 yılında bildirilmiş, takip eden yıllarda vaka sayıları giderek artmıştır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK) tarafından ülkemizde 2016 aralık itibarıyla toplam 12281 HIV/AIDS olgusu bildirilmiştir. Vakaların yüzde 78'i erkek, yüzde 22'si kadındır. Bunların yüzde 15,8'ini yabancı uyruklu kişiler oluşturmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 30-34 ve 25-29'dır. Bulaş yoluna göre dağılıma bakıldığında vakaların yüzde 49,7'si cinsel yolla bulaşmaktadır. Cinsel yolla bulaşan vakaların 2/3'ü heteroseksüel cinsel ilişki olarak bildirilmiştir. Ayrıca, vakaların yüzde 1,6'sının bulaş yolunun damar içi madde kullanımı yolu ile yüzde 46,5'inin bulaş yolunun bilinmediği bildirilmiştir.<sup>30</sup>

2016 yılı içinde ise; 30 Kasım 2016 tarihi itibari ile 1.661 HIV, 73 AIDS vakası olmak üzere toplam 1.734 vaka doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiştir. Bildirimi yapılan vakaların yüzde 84,3'ü erkek, yüzde 15,7'si ise kadındır. Vakaların yüzde 16,5'i yabancı uyrukludur. 2016 yılında bildirim yapılan vakalarda; 25-29 yaş grubunun sayısı daha yüksektir. Yıllar itibari ile hastalık trendinde artış izlenmektedir. 2010 yılında HIV pozitif kişi sayısı 529 iken, 2015 yılında bu sayı dört katından daha fazla artış göstererek HIV pozitif kişi sayısı 2 bin 130 olmuştur.<sup>30</sup>

**Tablo 1.** Türkiye’de yıllara göre HIV/AIDS vaka dağılımı.

| Yıllar        | HIV(+) olgu  | AIDS        | Toplam       |
|---------------|--------------|-------------|--------------|
| 1985          | 0            | 3           | 3            |
| 1986          | 1            | 1           | 2            |
| 1987          | 32           | 8           | 40           |
| 1988          | 21           | 11          | 32           |
| 1989          | 22           | 11          | 33           |
| 1990          | 23           | 13          | 36           |
| 1991          | 27           | 24          | 51           |
| 1992          | 36           | 29          | 65           |
| 1993          | 47           | 33          | 80           |
| 1994          | 48           | 35          | 83           |
| 1995          | 59           | 28          | 87           |
| 1996          | 92           | 35          | 127          |
| 1997          | 95           | 38          | 133          |
| 1998          | 82           | 42          | 124          |
| 1999          | 89           | 28          | 117          |
| 2000          | 111          | 46          | 157          |
| 2001          | 137          | 45          | 182          |
| 2002          | 136          | 41          | 177          |
| 2003          | 136          | 46          | 182          |
| 2004          | 175          | 58          | 233          |
| 2005          | 246          | 46          | 292          |
| 2006          | 253          | 44          | 297          |
| 2007          | 345          | 24          | 369          |
| 2008          | 390          | 53          | 443          |
| 2009          | 437          | 66          | 503          |
| 2010          | 516          | 73          | 589          |
| 2011          | 632          | 78          | 710          |
| 2012          | 973          | 95          | 1068         |
| 2013          | 1299         | 101         | 1400         |
| 2014          | 1839         | 128         | 1967         |
| 2015          | 1651         | 74          | 1725         |
| 2016*         | 1661         | 73          | 1734         |
| <b>Toplam</b> | <b>11611</b> | <b>1430</b> | <b>13041</b> |

\*30 Kasım 2016 tarihi itibariyle.



## 2.4. Bulaş yolları

HIV enfeksiyonunun üç ana bulaş yolu vardır;

- 1.Cinsel yolla bulaş (heteroseksüel ve homoseksüel temas)
- 2.Parenteral bulaş (çoğunlukla damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı)
- 3.Perinatal bulaş (intrauterin, doğum sırasında ve emzirme)

Cinsel yolla HIV virüsünün bulaş risk oranı kesin olarak tanımlanmamıştır. Ancak cinsel temasın şekli ile risk analizi konusunda kimi veriler bulunmaktadır. Heteroseksüel temasta erkekte kadına bulaş riski kadından erkeğe bulaşa göre bir çalışmada 1,9 kat, diğer bir çalışmada bu oran 2.3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>31,32</sup> Anal cinsel ilişkide semenle HIV virüsüne duyarlı hücreler arasında sadece ince ve fragil olan bir rektal mukozal membran vardır. Temas sırasında bu membranda ayrılmalar ve travma nedeniyle mikro-kanamalar oluşmaktadır. Bu da virüsün geçişini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle anal ilişkide alıcı bireylerde risk diğer ilişki biçimlerine göre daha yüksek saptanmıştır.<sup>33</sup> Vajinal ilişkide ise risk anal ilişkiye kıyasla çok daha azdır. Nedeni vajen mukozasının kalın olması, HIV virüsüne duyarlı hücre sayısının az olması ve temas sırasında travma riskinin daha az olmasıdır. Sifiliz, şankroid ve genital herpes enfeksiyonu gibi ülseratif cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların varlığında HIV virüsünün bulaş oranı artmaktadır.<sup>34</sup> Heteroseksüel erkeklerde sünnetli olanlarda sünnetsiz olanlara göre bulaş riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>35,36</sup> Özellikle gelişmiş ülkelerde eşcinsel erkekler arasında virüsün yayılımı giderek artmaktadır.<sup>37</sup> Anneden bebeğe bulaş intrauterin dönemde, doğum esnasında veya emzirme döneminde olabilmektedir. Tüm dünyada HIV enfekte çocukların %90'ı anneden bulaş yoluyla virüsü almaktadır.<sup>38</sup> Sahra Altı Afrika gibi HIV prevalansının çok yüksek seyrettiği bölgelerde gebe kadınların %20-40'ı HIV ile enfekte olup bunların üçte birinin bebeği enfekte olmaktadır.<sup>38</sup>

HIV seropozitif annelerden doğan bebeklerin enfekte olma riski önlem alınmazsa %22-25 arasındadır.<sup>39</sup> Vertikal bulaşta annenin viral yükü, düşük maternal CD4+ T lenfosit sayısı, bebeğin anne kanına maruz kalmaya yol açan intrapartum hadiseler, plasental inflamasyon, erken doğum, uzamış doğum eylemi, vajinal yolla doğum ve uzamış membran rüptürü gibi durumlar etken olarak gösterilebilir.<sup>40</sup> ABD'de 2011 yılında bildirilen tüm AIDS vakalarının %0,05'ini 13 yaş altı çocuk hastalar

oluşturmaktadır.<sup>41</sup> Gebelik öncesi, doğumda ve doğum sonrası antiretroviral tedavi kullanımı, sezeryan yöntemi ile doğum yaptırılması ve anne sütünün verilmemesi gibi önleyici tedbirlerin uygulanması bu düşüşün ana nedenleri arasında gösterilebilir.

HIV epidemiyolojisinde antiretroviral tedavi (ART)'nin rolü de önemlidir. Düşük viral yük nedeniyle bulaştırıcılık azalmakta ve dolayısıyla salgının yayılım hızı düşebilmektedir. Buna karşın dünyada HIV ile enfekte bireylerin büyük bölümü (her 3-5 kişiden biri) ilaca ulaşım zorluğu başta olmak üzere çeşitli sebeplerden dolayı ART almamaktadır. HIV ile enfekte çocuklar arasında ilaç kullanım oranı (2013 yılında %24) yetişkinlere oranla daha düşüktür.<sup>41</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre dünya üzerinde 2015 yılının başlarına kadar 15 milyon hasta ART almaktadır. Dünya genelinde HIV ile yaşayan gebe kadınların %73'ü, 2014 yılında anneden bebeğe bulaşı engelleyebilecek ART'ye ulaşabilmiştir.<sup>42</sup>

HIV ile enfekte kanın transfüzyonu sonucu bulaş riski %90-100 arasındadır. Tam kan, eritrosit, trombosit, lökosit ve plazma transfüzyonu ile HIV bulaşı olmaktadır. Buna karşın hiperimmün gama globulin ve heptit B immün globulin ile bulaş olmamaktadır. 1985 yılından beri kan bankacılığında kan ürünleri HIV açısından test edilmektedir. Bu amaçla ELISA ile antikor ve P24 antijen testi yapılmaktadır. Bu şekilde bulaş riski 1/450000 ile 1/650000 ünite kana kadar düşürülmüştür.<sup>39</sup>

## **2.5. Virüsün genel özellikleri**

HIV reverse transkriptaz aktivitesi göstermesi nedeniyle *Retroviridae* ailesi içinde ve proviral DNA'sının dizilimi sebebiyle de Lentivirüs cinsinde sınıflandırılmıştır.<sup>43,44</sup>

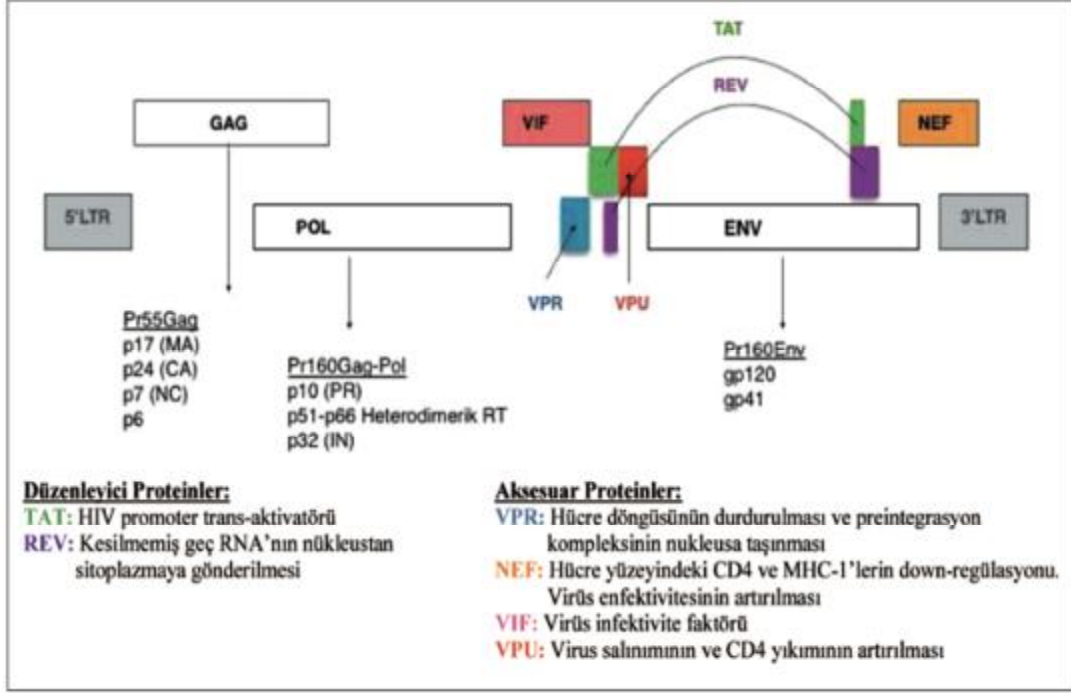
### **2.5.1. HIV grupları ve altgrupları**

HIV'in mutasyon yeteneği nedeniyle çeşitli genetik alt tipler ortaya çıkmıştır. HIV-1, gag ve env genlerindeki dizi farklılıklarına göre dört genetik subtipte toplanmıştır: M (main/ major), O (outlier), N (non-M, non-O) ve P.1,9,10 HIV-1 Grup M, 9 subgruptan (A, B, C, D, F, H, J ve K) ve 49 dolaşan re-kombinat formdan (circulating recombinant forms; CRFs) oluşmuş olup, tüm dünyadan izole edilen suşların %98'ini oluşturmaktadır.<sup>43,44</sup> P subtipi ilk kez 2009 senesinde Kamerunlu bir kadından izole edilmiştir, varolan subtiplerden farklı olup, kaynağı gorilleri enfekte

eden bir SIV'dir .<sup>45</sup> HIV-2 virüsünün kaynaklandığı SIV'ler insana en az sekiz defa geçiş göstermiştir (grup A-H). Bununla birlikte HIV-2 grup A ve B başarılı olmuştur. C den G2ye kadar olan HIV-2 grupları birer hastadan izole edilmiştir. <sup>44</sup>

### 2.5.2. Virüs'ün yapısı

HIV pozitif polariteli zarflı RNA virüsüdür. Olgun viral partiküllerin çapı 100-150 nm büyüklüğündedir. Lipid zarfla çevrili koni şeklinde bir kor içerir. Korda 10 kb uzunluğunda iki eş RNA bulunur. Genomu diğer retrovirüslere benzer şekilde dizilim göstermiştir. Retrovirüsler *gag*, *pol* ve *env* olmak üzere üç adet gen bölgesi barındırırlar. *Gag* gen bölgesi yapısal proteinleri, *pol* gen bölgesi viral enzimleri son olarak da *env* gen bölgesi zarf glikoproteinlerini kodlamakta görev alırlar. HIV-1 genomunda ek olarak bilinmeyen fonksiyonları olan genler ve birbiriyle örtüşen açık okuma çerçeveleri (open reading frame; ORF) de bulunur. HIV-1 ve HIV-2'nin genomik organizasyonu birbirine benzerdir. Analizler HIV-1'in ayırt edici *vpu* geni, HIV-2'nin ise *vpx* geni taşıdığını göstermiştir. HIV-1 genomunun yapısı, regülatör ve aksesuar proteinlerin işlevleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Yapısal proteinler ve enzimler poliprotein öncüller şeklinde sentezlenir. HIV'in 55-kD Gag, 160-kD Gag-Pol ve 160-kD Env olmak üzere üç poliprotein öncül translasyon ürünü vardır. Bu poliprotein öncüller viral veya hücrel proteazlarla olgun, partikül ilişkili pteinlere çevrilirler. 55-kD Gag öncülü, Pr55Gag, progeny virionların salınması sırasında veya sonrasında, matriks (MA), kapsit (CA), nükleokapsit (NC), p6, ve iki spacer peptid SP1 ve SP2'ye kesilir. 160-kD Gag-Pol poliproteininin, Pr160Gag- Pol, otokatalizi, proteaz (PR), Heterodimerik RT ve integras (IN) proteinleri oluşumuyla sonlanır. Glikozillenmiş 160-kD Env öncülü, gp160, hücrel proteolitik enzimlerce sindirilerek yüzey gp120 ve transmembran gp41'e çevrilir. Virüs hücreden tomurcullanarak ayrılırken lipid bir zarf edinir ve gp 120/41 glikoproteinleri bu zarfı delen sivri uçlar oluştururlar. HIV-1 in kodladığı geri kalan altı protein (Vif, Vpr, Tat, Rev, Vpu ve Nef) kesilmiş mRNA ların primer translasyon ürünleridir (Şekil 1). HIV-1 ve HIV-2'nin protein içerikleri farklılık gösterir; bunların en dikkat çekici olanları, HIV-1 dış zarf ve transmembran glikoproteinleri gp 160 ve gp41 yerine HIV-2 de gp125 ve gp36, HIV-1 kor proteinleri gp24 ve p17 yerine HIV-2'de p16 ve p26'nın bulunmasıdır.<sup>43,44</sup>



**Şekil 1.** HIV-1 genomu: gag, pol, env genleri sırasıyla yapısal proteinleri, viral enzimleri ve zarf glikoproteinlerini kodlar. MA, matrix; CA, kapsit; NC, nükleolapsit; PR, proteaz; RT, reverse transkriptaz; IN, integraz.

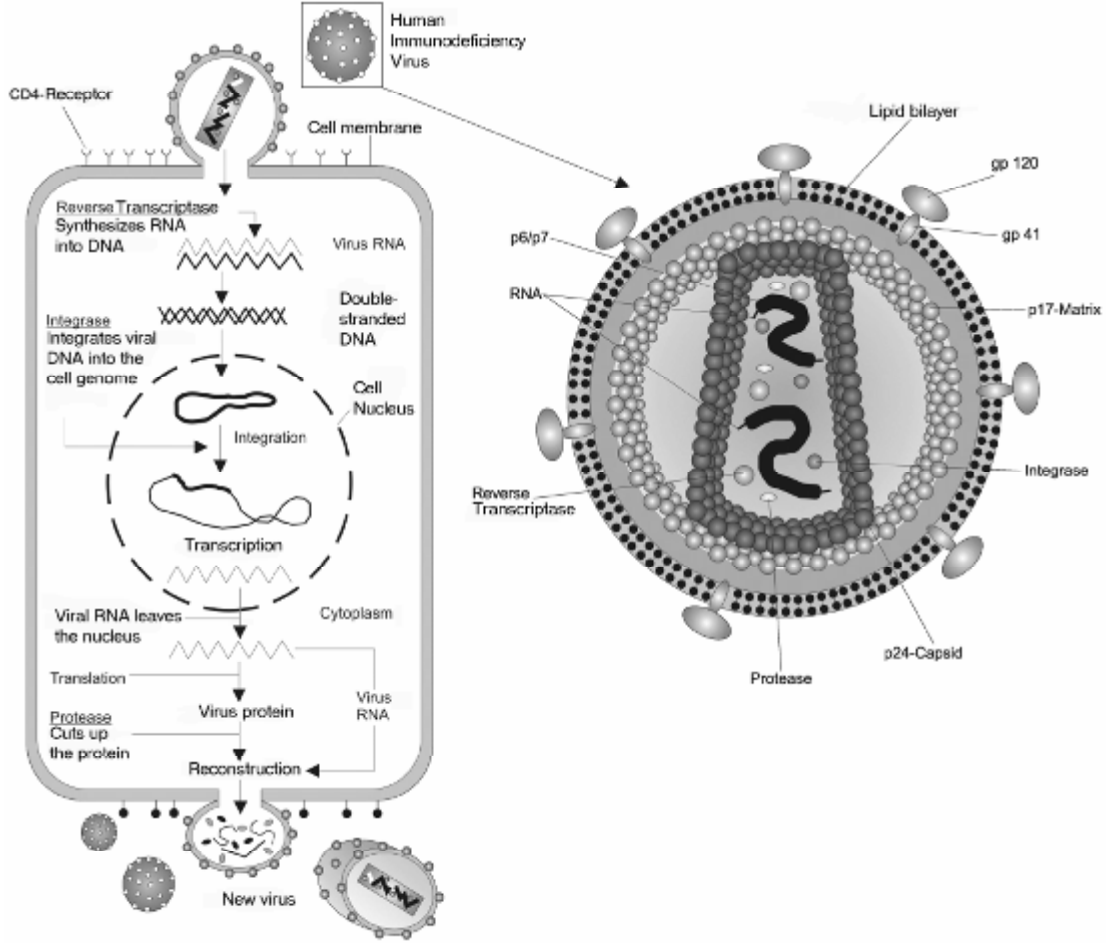
### 2.5.3. HIV replikasyon döngüsü

Replikasyon döngüsü, HIV partikülerinin zarf proteini olan gp120/41 ile duyarlı hücrelerin yüzeyindeki CD4 moleküllerine bağlanması ile başlar. CD4 molekülüne bağlanma enfektivite için temel unsurdur, ancak membran füzyonu ve hücreye girişin olması için birtakım koreseptörler ile etkileşim gereklidir. Koreseptörler, CC veya CXC ailelerine mensup kemokin reseptörleridir. Bunlardan CXCR4 ve CCR5 fizyolojik açıdan öneme sahip olanlarıdır.<sup>46</sup>

HIV izolatları füzyon sırasında kullandıkları kemokin reseptörlerine göre sınıflandırılmışlardır. CXCR4 reseptörlerini kullanan, X4 olarak isimlendirilen virüsler sıklıkla T-hücre serisi (TCL) tropiktirler, sinsisyum oluşturarak sitopatik etki gösterirler, ayrıca replikasyonları hızları da yüksektir. Yalnız CCR5 reseptörlerini kullanan izolatlar makrofaj (M) tropiktirler. R5 olarak adlandırılan bu suşlar ise sinsisyum oluşturmazlar, ayrıca replikasyonları hızları da düşüktür. Hem TCL hem de M tropik R5/X4 suşlar da mevcuttur. Enfeksiyonun erken evrelerinde R5 virüsler baskındır. Bazı viral subtiplerde X4 virüslere değişim eğilimi vardır. Reseptör değişimi enfekte olanların yaklaşık %40'lık kısmında gerçekleşir ve hastalığın daha hızlı ilerlemesiyle birliktelik gösterir. Bu daha çok B ve D subtipleri için geçerlidir, daha az sıklıkla A ve

C subtiplerinde de görülebilir.

HIV ve retrovirüsler, diğer zarflı virüslerden farklı olarak hücre içine endositoz yerine, membran füzyonu sonucu girerler<sup>43,47</sup> (Şekil 2). Hücre içine girdikten sonra, HIV-1 partikülleri kortikal aktin bariyerini, viral Nef proteinin söz konusu bariyeri değiştirilebilmesi ile aşar. HIV partikülleri replikasyonda temel enzim olan ters transkriptaz (TT) ya da reverse transkriptaz (RT) diye adlandırılan enzimi taşırlar. HIV RT enzimi cDNA sentezinden sorumlu RNA-bağımlı DNA polimeraz, cDNA-RNA kompleksindeki RNA'yı yıkan RNase H ve cDNA ipliğini duplike eden DNA-bağımlı DNA polimeraz olmak üzere üç fonksiyona sahiptir. Hücre içine girdiğinde kısmen çıplak olan virion kortikal aktinden mikrotübül çatısına geçerken revers transkripsiyon başlar ve viral RNA'dan DNA'ya dönüşüm gerçekleşir. Ortaya çıkan DNA çekirdeğe doğru hareket eder. HIV-1 bölünmekte olmayan hücrelerin nükleus mebranı geçme ve nükleusa ulaşabilme yeteneğindedir.<sup>47</sup> Çekirdeğe taşınan çift iplikli DNA virüsün sahip olduğu integras enzimi ile konak DNA'sına entegre olur. Bu entegre olmuş virüs DNA genomu provirüs olarak adlandırılır.<sup>44</sup> Entegre olmuş HIV DNA kopyaları virüsün kendi RNA sentezi için RNA polimerase II'ye kalıp oluşturur. Viral Tat proteini, konak hücrede virüs transkripsiyonunu artırır. Virüsün kodladığı Rev proteini ise tam veya kısmen kesilmiş HIV transkriptlerinin çekirdekte sitoplazmaya taşınmasına aracılık eder. Bunu takiben gp160 Env öncülünün endoplazmik retikulumda ve Gag ve Gag-Pol poliproteinlerinin ise sitoplazmadaki serbest ribozomlarda translasyonu başlar. Bu poliprotein öncüller birbirinden bağımsız olarak plasma membranına taşınırlar. Gag, Gag-Pol poliproteinleri, genomik RNA dimerleri ile birlikte, plasma membranında yoğunlaşırlar ve elektron yoğun bir tomurcuk oluşturur; olgun transmembran ve yüzey Env poliproteinleri içeren olgunlaşmamış sferik bir partiküle dönüşürler. Gag ve Pol proteinlerinin partikülün salınması sırasında proteazlar ile proteolitik işlenmesi olgun HIV virionlarının karakteristiği olan konik şekilli korun oluşumunu sağlar. Böylelikle viral genom en sonunda hücreden salınarak yeni hedef hücreleri enfekte edecek virionların oluşumu yönetir.<sup>43,47</sup>



**Şekil 2.** HIV-1'in yapısı ve HIV-1 replikasyon döngüsü. "Hiv gross" by Translated by Raul654 Originally from GFDL image Image:Hiv gross german.png. Licensed under CC BY-SA 3.0 via [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv\\_gross.png#/media/File:Hiv\\_gross.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv_gross.png#/media/File:Hiv_gross.png) 17.01.2016.

## 2.6. HIV enfeksiyonu patogenezi

### 2.6.1. Viremi

Primatlardaki deneysel çalışmalar mukozal epitelin viral penetrasyonunu submukozal CD4 T hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların enfeksiyonunu, bunu da lenf bezleri ve plazmaya yayılımın izlediğini desteklemektedir.<sup>48</sup> Deneysel olarak intravajinal HIV temasından 5-30 gün sonra viremi bildirilmiştir. HIV RNA düzeyi ölçülebildiği en erken dönemden sonra çok hızlı yükselerek serum pik seviyesine ulaşır. Bu, serokonversiyon ile genel olarak aynı zamanda olur.<sup>48,49</sup>

### 2.6.2. Primer (erken) HIV enfeksiyonu

HIV enfeksiyonunun erken döneminde çok sayıda duyarlı CD4 hücre sayısı

vardır ve HIV'e özgül bir bağışıklık yanıtı yoktur.<sup>48</sup> Söz konusu yanıtızlık nedeniyle virüsün replikasyon hızı oldukça fazladır. HIV RNA düzeyi  $10^7$  kopya/ml'den daha yüksek düzeylere ulaşabilir.<sup>50</sup> Mononükleoz benzeri semptomlar, viremi ile bağlantılıdır.<sup>51</sup> Virüse bağışık yanıtın gelişmesi virüs spesifik CD8 sitotoksik T lenfositlerinin ortamda sayısının artması ile olur. Plazmadaki viral RNA düzeyi 2-3 log düşer ve akut retroviral sendrom bulguları iyileşir. Antiretroviral tedavi (ART) başlanmazsa enfeksiyonun altıncı ayında kişisel mekanizmalar ile plazma RNA düzeyi stabil hale gelir. Bu sabit seviyeyi konak ve virüs faktörlerinin yanısıra farmakolojik müdahaleler de belirler.<sup>48,49</sup> Sabit olan plazma viremi düzeyi ile hastalığın progresyon hızı ilişkilidir.<sup>49,50</sup> Bu safhada kişi HIV taşıyıcısı durumuna geçer ve bu taşıyıcılık durumu 7 ila 10 yıl sürer. Bu 7 ila 10 yıl sürecinde kişi HIV taşıyıcısı olarak günde 1 ila 10 milyar arasında virüs üretir ve bunun sonucu olarak CD4 T-hücreleri yavaş yavaş azalmaya başlar.

HIV ile enfekte bireylerin az bir kısmında ise ART yokluğunda bile CD4 sayısı normal kalırken plazmadaki viremi düşük düzey ya da saptanamaz düzeydedir. Bu kişiler uzun sürede ilerleme göstermeyen hastalar (elite controller, EC) olarak adlandırılır.<sup>48,51</sup>

### **2.6.3. Kronik ve persistan enfeksiyonun gelişmesi**

Primer enfeksiyonun ardından gelişen güçlü hücresel ve humoral bağışık yanıt gelişmesine rağmen virüs bağışıklıktan kaçır.<sup>51</sup> Hatta trajik olarak aktive olan bağışıklık sisteminden güç alır ve vücuttan temizlenemez. ART almayan bir hastada klinik hastalık ortaya çıkmadan önce değişken hızlarda virüsün çoğalması devam eder. Bu da kronik bir enfeksiyon gelişimine sebep olur. Bu kronik persistan enfeksiyon HIV hastalığının belirleyici özelliğidir.<sup>51</sup> ART alan kişilerde dahi viremi düzeyi 50 kopya/ml altında olsa bile replikasyonun devam ettiği gösterilmiştir. Virüsün kronikleşmesindeki en önemli faktör çeşitli mekanizmalar ile bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir. Bu mekanizmalar arasında en önemlisi, yüksek hızda viral replikasyon düzeyinin sağlanması ile mutasyonların ve rekombinasyonların dolayısı ile viral çeşitliliğin ortaya çıkmasıdır.<sup>50,52</sup>

#### **2.6.4. HIV ve immün sistem**

İnsan immün sistemi pek çok bileşenden oluşan kompleks bir sistemdir.<sup>53</sup> Tümüyle anlamaktan uzak olsak da aşağıda immün sistemin önemli elemanları ve HIV patogenezindeki rolleri özetlenmiştir.

##### **2.6.4.1. Doğal immünite**

Doğal immün yanıt vücudumuzun mikroorganizmalara karşı verdiği ilk savunma cevabıdır. Özgül değildir.<sup>49</sup>

##### **2.6.4.2. Dendritik hücreler (DH)**

HIV enfeksiyonunda anahtar rol oynarlar. Antijen sunan hücre olarak görev yaparlar. İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen, HLA) tip 2 içerirler. Değişik doku ve organlarda bulunurlar, antijeni alarak lenfatik dokuya taşırlar.<sup>50,53</sup>

HIV enfeksiyonu çoğunlukla rektal ya da vajinal mukozada başlar. Bu mukoza membranları DH'den zengindir ve HIV'in ilk hedefi olduğu varsayılmaktadır.<sup>49</sup> Enfekte DH'lerin lenf bezleri ya da diğer lenfoid organlara göç ettiği ve CD4 T hücrelerin bu bölgelerde HIV ile enfekte olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle DH'ler primer enfeksiyonda önemli rol oynamaktadırlar.<sup>54</sup> Enfeksiyonun kronik fazında bellek T hücreleri önemli latent HIV rezervuarlarıdır. Bu CD4 T hücrelerine HIV entegredir ancak replike olmamaktadır. DH'ler ve CD4 T hücreleri arasındaki etkileşim sonucu bu CD4 T hücreleri aktive olurlar. HIV replikasyonu başlar. Dolayısı ile DH'ler latent rezervurlardan HIV aktive olmasında da anahtar hücrelerdir.<sup>53</sup> Myeloid DH'ler HIV'i yeterince tanıyamazlar, olgunlaşmalarının tamamlanması başarısız olur. Bu nedenle doğal ve kazanılmış yanıtta rolleri sınırlıdır. Yalnızca bir grubu düzenleyici T hücreler (regulator T hücreler, Treg) oluşumuna yol açabilir.<sup>53</sup> Plazmasitoid DH (pDH)'ler HIV ile güçlü bir şekilde aktive olurlar. Cevap olarak interferon alfa üretirler.<sup>49</sup> Ex vivo çalışmalarda HIV akut ve kronik enfeksiyon döneminde pDH'de artmış interferon alfa düzeyleri gösterilmiştir.<sup>53</sup>

##### **2.6.4.3. Doğal katil hücreler (DKH)**

Doğal immün sistemde yer alan T ya da B lenfosit olmayan lenfositler olarak düşünülürler. Virüs ve malign tümörlerin kontrolünde önem taşırlar.<sup>53</sup> Toll like reseptör



(TLR), killer immünglobulin-like reseptör (KIR) gibi çeşitli reseptörler taşırlar. KIR sağlıklı hücrelerdeki HLA sınıf 1 moleküllerini tanır, böylece sağlıklı hücreler DÖ hücrelerin saldırılarından korunmuş olurlar.<sup>55</sup> DÖ hücreler, HIV ile enfekte hücreleri sitoliz ya da sitokin sekresyonu yoluyla hızlıca yok edebilmektedir. Genetik çalışmalarda hastalığın progresyonu üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. HLA sınıf 1 alellerin yavaş progresyona yol açtığı, HLA-C aleldeki tek nükleotid polimorfizminin hızlı progresyona yol açtığı saptanmıştır. HIV enfeksiyonunda DÖ hücrelerde çeşitli fenotipik ya da fonksiyonel değişiklikler bulunmuştur. Bu değişiklikler yüksek viral yük ve bunun sonucunda oluşan güçlü immün aktivasyon ile indüklenmektedir. “Elite Conroller” diye adlandırdığımız hasta gruplarında ise DÖ hücrelerin aktivitesi düşüktür.<sup>53</sup>

#### **2.6.4.4. Edinsel immünite**

Doğal immün yanıtın aksine, kazanılmış immün yanıt mikroorganizmaları direkt elimine edemez.<sup>51</sup> Yabancı patojenleri tanıyarak vücudumuzun yanıtını gösterir. Bu sistemin bir bölümü kalıtsaldır (örneğin HLA alelleri). Diğerleri T hücre reseptörlerinde olduğu gibi yeniden düzenlenerek bireysel oluşturulur.<sup>53</sup>

#### **2.6.4.5. HLA sistemi**

İnsan lökosit antijeni(Human leucocyte antigen;HLA) membran bağlı reseptörlerin bir grubudur. HLA genleri yapısal ve fonksiyonel olarak farklı, sınıf 1 ve sınıf 2 olarak iki gruba ayrılmaktadır. HLA sınıf 1’deki A, B, C alelleri tüm vücut hücrelerinde bulunur ve CD8 T hücreleri için antijen sunarlar. HLA sınıf 2 alelleri B lenfosit, aktive T lenfosit, makrofaj ve dendritik hücreler gibi sadece bazı immünolojik hücrelerde bulunur ve CD4 T hücreleri için antijen sunarlar.<sup>56</sup> HLA sınıf 1 alellerinden B57, B58:01 ve B27 ile HIV enfeksiyonunun kontrolü, HLA B35 ve B07 ile HIV hastalığının hızlı progresyonu arasında bağlantı gösterilmiştir.<sup>57</sup> HLA B57 enfeksiyonun iyi kontrolünün yanı sıra, aynı zamanda abakavir hipersensitivitesini belirlemektedir. HLA sınıf 2 alellerinin HIV enfeksiyonuna etkisi ile ilgili daha az veri bulunmaktadır.<sup>53</sup>

#### **2.6.4.6. CD8 pozitif T hücreleri**

T lenfosit gelişimi sırasında CD8 T hücreleri, timusta CD4 T hücrelerinden

ayrılırlar. T lenfositteki hem CD4 hem CD8 reseptör antijeninin bulunduğu fazdan sonra, iki reseptörden biri inhibe olarak CD4 pozitif ya da CD8 pozitif T hücresi gelişir. CD8 hücrelerin esas görevi sitotoksiktir. Virüs ile enfekte hücreleri yok ederler. Ek olarak MIP-1 Beta, interferon -gama, TNF-alfa İL-2 gibi sitokin ya da kemokinler salgırlar. Fonksiyonlarını T hücre reseptörlerinin (TCR) antijenlerdeki HLA sınıf 1 moleküllerini tanınmasıyla yerine getirirler.<sup>50,53</sup>

HIV spesifik CD8 hücreleri HIV'in tanımlanmasından sonraki erken dönemde bulunmuştur. Sitotoksik T hücrelerinin HIV'i yok ettiği 1987'de bildirilmiştir.<sup>58</sup> Günümüzde CD8 hücrelerin vireminin kontrolünde çok önemli olduğunu biliyoruz.

CD8 hücrelerinin HIV'e karşı yanıtı, bu virüsle enfekte bütün hastalarda vardır, epitop çeşitliliği çok geniştir.<sup>59</sup> İkiz çalışmalarından aynı virüsün aynı immün sistemle karşılaştığında immün yanıtın benzer olduğunu bilmekteyiz.<sup>53</sup> Güçlü CD8 hücre yanıtı olduğunda escape mutasyon olarak adlandırılan viral varyantlar meydana gelmektedir. Viral varyant oluşumu daha çok erken HIV enfeksiyonunda meydana gelir.<sup>49</sup> Hastalığın ileri evrelerinde de CD8 hücre yanıtı bazan güçlü ve geniş olmaktadır. Ancak yanıtın artık etkili olmadığını dolaylı göstergesi olarak escape mutasyonu indüklememektedir. Sonuç olarak CD8 hücre yanıtı sadece niceliksel değil niteliksel olarak incelenmelidir.<sup>50</sup> EC'de CD8 hücre yanıtı birçok efektör fonksiyonun olduğu multifonksiyonel bir yanıtken, progresorlarda antijen stimulusuna verilen bir ya da iki fonksiyonlu yanıtıdır. Bu efektör fonksiyonun kaybı immün tükeniş olarak isimlendirilmektedir.<sup>53</sup>

Başta programlanmış hücre ölümü (programmed death 1, PD-1) olmak üzere inhibitör sinyal yollarının immün tükenişte önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>60,61</sup> PD-1 blokajı ile CD8 hücre proliferasyonu belirgin artmaktadır. Virüsün yüzey antijeni olan Tim-3 ve CD244 (2B4) diğer inhibitör moleküllerdir. Solid tümörlerde immün yanıtı inhibe eden "myeloid derived suppressor cells"(MDSC) HIV enfekte kişilerde de artmış durumdadır ve CD8 hücre fonksiyonunu sınırlamaktadır.<sup>53,62</sup>

#### **2.6.4.7. CD4 pozitif T hücreleri**

T hücre gelişiminde CD4 reseptörü koruyan hücreler timusta olgunlaşmaya devam ederler. Fenotipi ve fonksiyonları farklı olan alt gruplara bölünürler. Treg ayrıldıktan sonra naif CD4 T hücreleri stimuluslara bağlı olarak Th1, Th2, Th17 ve

folikuler T hücrelerini (TFH) oluştururlar.( 8. Draenert R. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, ed. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Focus Verlag; 2015. p.22-45.)

Th1 hücreleri interferon  $\gamma$ , lenfotoksin  $\alpha$  ve İL-2 üretiminden sorumludur. Esas olarak intraselüler patojenlerle savaştan sorumludur. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL- 25 ve ampiregülin üretir. Ekstraselüler patojenlere karşı yanıtı amaçlar.<sup>53</sup>

CD4 hücreleri etkili CD8 yanıtı ve B hücre cevabının gelişiminde önemlidir. Ayrıca antijen spesifik CD4 hücreleri olarak da görev yaparlar. CD4 T hücre sayısındaki azalma tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonlu hastaların neredeyse tümünde meydana gelir. Global olarak immün yetmezliğin ve fırsatçı enfeksiyon gelişme riskinin takibinde kullanılır. CD4 T hücrelerinin sitokin üretimi nedeni ile immün yanıtta anahtar rolü vardır. Bu hücrelerin kaybı ve fonksiyon başarısızlığı immün sistem kapasitesinde kritik bozulmaya yol açar.<sup>48,51</sup>

CD4 hücreleri HIV tarafından tercih edilerek enfekte olduğundan fonksiyonlarının HIV enfeksiyonu için uygun olup olmadığı belirsizdir.<sup>53</sup> Günümüzde erken HIV enfeksiyonunda virüs spesifik CD4 cevabında interlökin(IL)-2 üretimi ve multifonksiyonu gibi etkili fonksiyonların kaybedildiğini bilmekteyiz.<sup>49</sup> HIV spesifik CD4 yanıtı EC'da progresif hastalıklı kişilerden daha iyidir. Ancak bu farkın EC'da düşük viral yükün nedeni olmadığı da gösterilmiştir.<sup>63</sup>

CD4 hücreler için inhibitor molekül PD-1 önemli bir rol oynar.<sup>61</sup> CD4 hücre fonksiyon kaybından sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4;CTLA-4) ve TIM-3 gibi çeşitli inhibitor sinerjistik sinyal yolları sorumludur.. Sitokin IL-10 önemli bir mediator olarak tanımlanmıştır. IL-10 reseptör blokajı CD4 hücre proliferasyonunda düzelme, IL2 ve interferon  $\gamma$  sekresyonunda artış ile sonuçlanır.<sup>53</sup>

#### **2.6.4.8. Regülatör T hücreleri (Treg)**

Treg timusta olgunlaşan CD4 ve CD25 pozitif T hücreleridir. Bu hücreler CD4, CD8, DÖ, B ve antijen sunan hücrelerin aktivasyon, proliferasyon ve fonksiyonunu inhibe eden supresor hücrelerdir. Vücudumuzun kendisi, yiyecekler, kommensallere zararlı immün yanıt geliştirmesine karşı korur, otoimmün ve allerji hastalıkları

engeller.<sup>53</sup>

Yoğun araştırmalara rağmen HIV enfeksiyonundaki rolü tartışmalıdır. HIV enfeksiyonunda mutlak sayısı azalırken, CD4+ T hücreler içindeki oranın arttığı gösterilmiştir. Fonksiyonu ise etkilenmiyor gibi gözükmektedir. Treg'in HIV immün yanıtını baskıladığına dair veri bulunmamaktadır. Angin ve ark. ilk kez HIV spesifik Treg bulmuşlardır.<sup>50,64</sup>

#### **2.6.4.9. Th17 hücreler**

IL-17 sekresyonundan dolayı bu ismi almışlardır. Deri ve mukozada bulunurlar.<sup>53</sup> HIV enfeksiyonundaki fonksiyonu tam anlaşılamamıştır. Th 17 hücrelerin direk antiviral etkisi belirsizdir. HIV enfekte kişilerde kolon mukozasında azalmış oldukları ve buna bağlı olarak mukozal bariyerin zayıfladığı saptanmıştır. Bu mikrobiyal ürünlerin kana geçişinin artmasına ve immün aktivasyon artışına neden olmaktadır.<sup>65</sup>

#### **2.6.4.10. B hücreler**

Yeni B hücreleri kemik iliğinde oluşurlar, olgun B hücreleri haline geldiklerinde dalak, lenf bezleri ve Peyer plaklarına göç ederler. Antijen ile karşılaşma sonrası olgunlaşma ilerler ve çeşitli antikorların üretimi ile humoral immün yanıt oluşur.<sup>53</sup> Nötralizan antikorların (NAK) virüs reseptörünün ya da virüs füzyonunun blokajı yoluyla işlev gördüğü düşünölmektedir.<sup>51</sup> Non nötralizan antikorlar (nNAK) ise efektör ve komplement hücreler aracılığı ile patojenlerden korunma sağlar. Ancak virüs varyant oluşturarak bu antikordardan kaçar. Son yıllarda çeşitli HIV suşlarına etkili olan geniş (broadly;bNAK) NAK keşfedilmiştir. Ancak bu antikorlar enfeksiyondan en az 2 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hedefi HIV-1 zarfı, gp120 ve gp 41'dir. bNAK antijen teması ile oluşmadığı için eşsizdir, ancak olgunlaşması devam eden antijen temasları ile aylar hatta yıllar içinde olmaktadır. bNAK indükleyen aşı çalışmaları başarısız olmuştur, ancak çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.<sup>53</sup> Hayvan çalışmalarında bNAK pasif transferi enfeksiyon kontrolünde başarılı olmuştur.

#### **2.6.4.11. Mukozal immünite**

HIV enfeksiyonu genellikle mükoz membran yoluyla geçtiği için mukozal

immüitenin anlaşılması önem taşır. Vücudumuzdaki en büyük immün organ bağırsak ilişkili lenfoid dokudur (BİLD). Yüksek miktardaki CD4 hücresinden dolayı BİLD HIV'in ana hedeflerinden biridir.<sup>53</sup>

Erken HIV enfeksiyonu sırasındaki CD4 T hücre sayısındaki önemli düşüş direkt enfeksiyon kadar apoptozis nedeniyle de meydana gelir.<sup>43</sup> CD4 sayısındaki düşüş mikrobiyal ürünlerin (özellikle LPS) translokasyonuna yol açar. Bu da kronik HIV enfeksiyonu için patognomonik olan immün aktivasyon ile sonuçlanır. LPS immün sistemi TLR4 aracılığı ile aktive etmektedir. Ayrıca flagellin, peptidoglikan, bakteriyal CpG rich DNA immün aktivasyona katkıda bulunur.<sup>65</sup>

Son yıllarda mukozadaki T hücre cevabı ve viremi kontrolü orantılı bulunmuştur. EC grupta progresorlere göre periferik kanda fark bulunmazken, rektal mukozadaki CD8 T hücre cevabı ve fonksiyonelliği daha yüksek bulunmuştur. Bağırsaklardaki DÖ hücre sayısının kronik HIV enfeksiyonunda azaldığı, EC'da ise sabit kaldığı, ART başlanması ile sayının iyileştiği gösterilmiştir. Mukozal immüitenin bir başka yönü de intestinal mukozanın HIV için önemli bir rezervuar olmasıdır.<sup>66</sup> CD4 T hücrelerindeki fonksiyonellik ve yüksek CD4 T hücre sayısı ve vireminin kontrolü ile orantılıdır.

İki büyük çalışmada ART alan ve HIV RNA düzeyi 40 kopya/ml'nin altında olan hastalarda intestinal mukozada HIV saptandığı gösterilmiştir.<sup>67,68</sup>

### **2.6.5. İmmün aktivasyon**

İmmün aktivasyon normalde yabancı bir antijene karşı oluşturulur ve antijen ortadan kaybolunca sessiz durumuna geri döner.<sup>51</sup> Ancak HIV enfeksiyonunda bu aktivasyon devam eder ve kronikleşir.<sup>53</sup> İmmün aktivasyon derecesi viral yükten bağımsız olarak hastalığın prognozu ile ilişkilidir. CD38 ve HLA-DR taşıyan T lenfositleri etkilenmektedir.<sup>69</sup> Ayrıca proenflamatuvar sitokinlerin (tip 1 interferon, İL-6, TGF-Beta, IL8, IL-1alfa ve IL-1Beta) ve enflamatuvar göstergeler (sCD14, CRP, sistatin C, D- dimer) artmaktadır. Bu göstergelerin, sadece kanda değil bağırsakta da arttığı gösterilmiştir.<sup>70,71</sup>

İmmün aktivasyonun önemli bir nedeni barsaklardaki HIV enfeksiyonunun patolojisine bağlıdır. Ayrıca HIV'in kendisi de immün aktivasyon nedenidir.<sup>49</sup>

İmmünaktivasyonun sonucu olarak CD4 T hücre sayısı düşer ve HIV'e spesifik

immün yanıt zarar görür.<sup>49</sup> Kalıcı immün aktivasyon kardiyovasküler hastalıklar, non alkolik steatohepatit (NASH), renal fonksiyon bozukluğu, osteoporoz, insülin direnci, metabolik sendrom, nörokognitif bozukluklar gibi diğer hastalıkların temelini oluşturmaktadır.<sup>70</sup>

## **2.7. Antiretroviral tedavi**

İlk olarak 1987 yılında zidovudinun kullanıma girmesinin ardından 1996 yılında proteaz inhibitörlerinin de onay alması ile birlikte üç veya daha fazla antiretroviral (ARV) ilacın bir arada kullanıldığı yüksek etkinlikli ART(HAART) gündeme gelmiştir. ART ile HIV enfeksiyonunun AIDS'e progresyon göstermesinde, hastaneye yatışta, gelişen fırsatçı enfeksiyon oranlarında ve ölümlerde ciddi düzeyde azalma gözlenmiştir. Son yıllarda giderek daha etkin, kullanımı daha kolay, daha az istenmeyen etkiye sahip ve genetik bariyeri çok daha yüksek olan birçok yeni ARV ilaç geliştirilmiş ve günde tek tabletlik tedavi rejimleri bile kullanılmaya başlanmıştır.<sup>72,73</sup>

### **2.7.1. Tedavinin hedefleri**

ART uzun vadede yaşam kalitesini arttırmayı, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı ve bulaşı engellemeyi hedeflemektedir. Bu hedefler viral yükün baskılanmasıyla sağlanabilmektedir. Viral yükün saptanamayacak düzeyde tutulması, direnç gelişiminin önüne geçebildiği gibi immünolojik fonksiyonların idüzelmesine de katkı sağlamaktadır.<sup>73,74</sup> ART başlanan vakalarda ilk 12-24 hafta içinde serum HIV RNA düzeyinin saptanamayacak seviyeye kadar düşmesi beklenir. Tedavi ile CD4 pozitif T hücre sayısında ilk sene 50 -150 hücre/mm<sup>3</sup> (ilk 90 gün bu yanıt daha hızlıdır) düzeyinde artış yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir. Sonraki yıllarda CD4 pozitif T hücre sayısında her yıl yaklaşık 50-100 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde bir artışla sabit bir düzeye erişilmesi beklenmektedir.<sup>74</sup>

### **2.7.2 Tedaviye başlama zamanı**

Birkaç yıl öncesine kadar semptomatik ve bazı hasta grupları dışında asemptomatik hasta grubunda tedaviye başlama zamanı CD4 pozitif T hücre sayısına göre belirlenmekteydi. Ağustos 2015 itibariyle ardışık olarak yayınlanan iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, tedaviye başlama zamanı ile ilgili kriterlerde değişikliğe

gidilmesine neden oldu. CD4 hücre sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan hastalarda ART'ye başlanmasının tedaviyi ertelemeye üstün olduğu, erken tedavi baş-lanan grupta AIDS ile ilişkili ya da ilişkili olmayan ciddi hastalıkların anlamlı oranda daha düşük olarak saptandığı ve mortalite oranının da daha düşük olduğu START ve TEMPRANO isimli çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde anlaşılmıştır. Bu veriler doğrultusunda Amerika Birleşik Devletlerinin İnsan ve Sağlık Hizmetleri Birimi (Department of Human and Health Services; DHHS) başta olmak üzere, Avrupa AIDS Cemiyeti (European AIDS Clinical Society; EACS), İngiltere HIV Derneği (British HIV Association; BHIVA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dahil tüm kurumlar rehberlerine asemptomatik hastalarda CD4 hücre sayısından bağımsız ART başlanması gerektiği önerisini yüksek kanıt düzeyinde eklemiştir.

### **2.7.3.Acil tedavi endikasyonları**

AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü (HIV ilişkili demans dahil) , gebelik, akut fırsatçı enfeksiyonlar, CD4 pozitif T lenfosit sayısı <200/mm<sup>3</sup>, yüksek viral yük (>100.000 kopya/ml) , HIV ilişkili nefropati, HIV/HBV koenfeksiyonu, HIV/HCV koenfeksiyonu, CD4 sayısında hızlı düşüş (>100/yıl), akut veya erken dönem HIV enfeksiyonu gibi durumlarda en kısa sürede tedaviye başlanması gerekmektedir.<sup>74</sup>

### **2.7.4. Tedavide etkinliği belirleyen faktörler**

Tedavide etkili olabilmek ve direnç gelişimini önleyebilmek için , hastanın uyumlu bir şekilde ilaç kullanımına yatkın olması gerekmektedir. ARV ilaçların etkinlik düzeyi, yüksek bazal CD4 düzeyi (>200 hücre/mm<sup>3</sup> ), düşük bazal viremi ve tedaviye yanıt olarak viral yükte hızlı düşüş ART'yi uyumun dışında tedavide başarıyı belirleyen diğer faktörler olarak tanımlanabilir.<sup>74</sup>

### **2.7.5. Antiretroviral ilaçlar**

HIV'in yaşam döngüsündeki belirli basamaklar hedeflenerek geliştirilen ARV ilaçlar ya enzimin kendisini ya da belirli bir aşamayı inhibe etmektedirler. Güncel olarak kullanılan ARV ilaçlar 6 alt gruba ayrılmaktadır:

1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)
2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)
3. Proteaz inhibitörleri (Pİ)
4. Giriş inhibitörleri (ko-reseptör antagonistleri)(Gİ)
5. Füzyon inhibitörleri (Fİ)
6. İntegraz inhibitörleri (İNİ)

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış 29 ARV ilaç bulunmaktadır. (Tablo 2)

**Tablo 2.** Antiretroviral ilaçlar

| <b>Nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri</b> | <b>Non-Nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri</b> | <b>Proteaz inhibitörleri</b> | <b>Füzyon inhibitörleri</b> | <b>CCR5 ko-reseptör antagonistleri</b> | <b>Füzyon inhibitörleri</b> |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
| TDF   |   | TPV                          | T-20                        | MVC                                    | RAL                         |
| TAF   | EFV   | IDV                          |                             |  | DTG                         |
| FTC   | NVP   | SQV                          |                             |  | EVG/c                       |
| ABC   | RPV   | DRV                          |                             |  |                             |
| 3TC   | ETV   | ATV                          |                             |  |                             |
| AZT   | DLV   | LPV                          |                             |  |                             |
| ddC   |   | RTV*                         |                             |  |                             |
| ddl   |   | APV                          |                             |  |                             |
| d4T   |   | FPV                          |                             |  |                             |
|   |   | NFV                          |                             |  |                             |

TDF:tenofovir disoproksil fumarat; TAF:tenofovir alafenamid; FTC:emtrisitabin; ABC: abakavir; 3TC: lamivudin; AZT:zidovudin;ddC:zalsitabin; ddl:didanozin; d4T:stabudin; EFV: efavirenz; NVP:nevirapin; RPV:rilpivirin; ETV:etravirin; DLV:delavirdin; TPV:tipranavir; IDV:indinavir; SQV:sakinavir; DRV:darunavir; ATV:atazanavir; LPV:lopinavir; RTV:ritonavir; APV:amprenavir; FPV:fosamprenavir; NFV:nelfinavir; T-20:enfuvirtid; MVC:maravirok; RAL:raltegravir; DTG:dolutegravir; EVG/c: elvitegravir/kobisistat

\*Ritonavir antiretroviral etkinliği nedeniyle değil, CYP3A4'ü inhibe ederek birlikte kombine edildiği diğer proteaz inhibitörlerin etkisini güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

\*\*Kobisistatın antiretroviral etkinliği yoktur; potent CYP3A inhibitörü olup kombine edildiği diğer ilaçların etkisini güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

### 2.7.6. Antiretroviral tedavinin genel özellikleri

Herhangi bir tedavi geçmişi olmayan HIV ile enfekte bireyin tedavisinde iki ya da daha fazla sınıftan en az iki, tercihen üç ilaçlı kombinasyonlar kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavisi ile daha güçlü bir viral baskılama sağlanabilmekte, ilaçların aditif veya sinerjistik etkilerinden yararlanabilmekte, aynı anda HIV yaşam döngüsünün



farklı basamakları durdurulabilmekte ve dirençli mutantların seçilmesi önlenmektedir. Viral yükü baskılamada ve/veya HIV ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmada en etkili ve en az toksik kombinasyonlar birçok karşılaştırmalı klinik çalışmada irdelenip belirlenmiştir. Bu araştırmalara istinaden belkemiğini 2 NRTİ'nin (içlerinden biri FTC ya da 3TC) oluşturduğu ARV rejiminde, bu kombinasyona üçüncü ajan olarak İNİ veya Pİ/r veya Pİ/c veya NNRTİ'nin eklenmesi önerilmiştir (2NRTİ + İNİ veya /Pİ/c veya Pİ/c veya NNRTİ).<sup>73,74</sup> DHHS ve EACS başta olmak üzere tüm rehberlerde genellikle tedavileri ilk seçenek, alternatif ve diğer (DHHS) tedaviler olarak üç grupta belirtilmiştir.<sup>74-76</sup> İlk seçenekte önerilen tedaviler sürekli virolojik etkinliği kanıtlanmış, tedaviyi kullanan bireyler tarafından iyi tolere edilen, yan etki oranı düşük kombinasyonları kapsamaktadır. Alternatif seçenekler ise ancak belirli koşullarda kullanılabilen, kullanımını destekleyen verilerin daha az olduğu ilaçları içermektedir. Diğer seçeneklerde ise virolojik etkinliği görece olarak daha düşük, karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen verilerin kısıtlı olduğu, kısmen yan etkisi daha çok olan, belirli koşullarda kullanılabilen, diğer ilaç gruplarıyla etkileşim potansiyeli daha yüksek veya tablet yükü fazla olan kombinasyonlar yer almaktadır.<sup>74</sup> EACS rehberinin ART önerileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

### 2.7.7. İlk seçenek tedaviler

İlk seçenek tedavide İNİ temelli ya da Pİ temelli rejimler önerilmektedir.<sup>74-76</sup>

**İNİ temelli rejim:** Tenofovir ile birlikte emtrisitabin(Tenofovir/emtrisitabin) kombinasyonuna, dolutegravir ve raltegravirden biri veya kobisistat ile kombine edilen elvitegravir eklenmesi şeklinde uygulanır.

**Pİ temelli rejim:** Tenofovir ve emtrisitabin kombinasyonuna ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir eklenmesi şeklinde oluşturulan kombinasyonlardır.

**NNRTİ temelli rejim:** DHHS'de ilk seçenekte yer almamakla birlikte EACS ve BHIVA'da tenofovir/emtrisitabin + rilpivirin kombinasyonu ilk tercih tedavilerde önerilmektedir.

**Tablo 3.**Antiretroviral tedavi seçenekleri.

| <b>Önerilen Tedaviler</b>   | <b>Alternatif Tedaviler</b>  |
|---|--|
| <b>İNİ temelli</b><br>-ABC/3TC + DTG *(AI)<br>-TDF/FTC + DTG (AI)<br>-TDF/FTC/EVG/c* (AI)<br>- TAF/FTC/EVG/c* (AI)<br>-TDF/FTC + RAL (AI)   | <b>NNRTİ temelli</b><br>-EFV/TDF/FTC*(BI)<br>-RPV/TDF/FTC*(BI)   |
| <b>Pİ temelli</b><br>- TDF/FTC + DRV/r (AI)   | <b>Pİ temelli</b><br>-ATV/c/TDF/FTC(BI)<br>-ATV/r + TDF/FTC(BI)<br>-DRV/c veya DRV/r + ABC/3TC(DRV/r BII;<br>DRV/c BIII)<br>-DRV/c + TDF/FTC (BII) |
| <b>Diğer tedaviler</b>  |  |
| <b>İNİ temelli</b><br>- ABC/3TC + RAL (CII)   |  |
| <b>NNRTİ temelli</b><br>- ABC/3TC + EFV (CI)  |  |
| <b>Pİ temelli</b><br>-ATC/c veya ATV/r + ABC/3TC(ATV/r CI; ATV/c CII)<br>-ABC/3TC(CI) + LPV/r<br>-TDF/FTC + LPV/r (CI)<br>TDF veya ABC kullanılmadığında diğer seçenekler<br>-DRV/r + RAL (CI)<br>-3TC + LPV/r (CI) |  |

3TC: lamivudin; ABC: abakavir; ATV/c: kobisistat ile güçlendirilmiş atazanavir; ATV/r: ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir; DRV/c: kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir; DRV/r: ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir; DTG:dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG/c/TDF/FTC:elvitegravir/kobisistat/tenofovir/emtrisitabin; FTC: emtrisitabin; İNİ: integras inhibitörü; KrKL: kreatinin klirensi; LPV/r: ritonavir ile güçlendirilmiş lopinavir; NNRTİ: non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü; NRTI: nükleozid revers transkriptaz inhibitörü; Pİ: proteaz inhibitörü; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirin; TAF= tenofovir alafenamid; TDF: tenofovir disoproksil fumarat.

\*Tek tablet formülasyonu olan kombinasyonlar

## **2.7.8. Günümüzde kullanılan antiretroviral ilaçların özellikleri**

### **2.7.8.1. NRTİ sınıfı ilaçlar**

Naif hastada tedavinin belkemiğini oluşturan FTC veya 3TC'yi içermesi koşuluyla ikili kombinasyonlarda kullanılırlar.<sup>74</sup>

**Tenofovir disoproksil fumarat:** İlerleyen veya daha önceden olmaksızın yeni meydana gelen renal fonksiyon bozukluğu TDF ile ilişkilendirilebilir.<sup>77,78</sup> Renal

fonksiyon bozukluğu serum kreatinin düzeyinde yükselme, proteinüri, hipofosfatemi, glikozüri ve akut tubuler nekroz ile karakterizedir. İleri evre HIV enfeksiyonu, uzun süreli ART, düşük vücut ağırlığı, kadın cinsiyet, ileri yaş, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı ve öncesinde renal fonksiyon bozukluğu risk faktörleri arasında yer almaktadır.<sup>73,79,80</sup> Kobisistat ya da ritonavir ile güçlendirilmiş (Pİ veya EVG) tedavi seçeneklerinin kullanıldığı durumlarda renal fonksiyon bozukluğu riskinde artış olduğu gösterilmiştir.<sup>78,81</sup> TDF kullanacak hastanın kreatinin klirensi 60 ml/dakika'nın altında ise TDF içermeyen farklı bir rejim önerilmektedir. Osteopeni veya osteoporoz tüm NRTİ'lerin kullanımı ile görülse de TDF ile daha fazla olduğu gösterilmiştir. TDF'ye kıyasla daha az yan etkiye neden olan Tenofovir alafenamid(TAF), Kasım 2015'te FDA tarafından EVG/cobi/ TAF/FTC tek tablet rejimi formülasyonu ile onay almıştır. TAF'ın hücre içi düzeyi yüksek, plazma düzeyi düşük olduğundan TDF ile kıyaslandığında yan etki oranı daha düşük ancak virolojik etkinliği benzerdir.

**Abakavir:** Abakavir içeren rejim başlanan hastaların yaklaşık %5-8'inde abakavire karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiği görülmüştür. Aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirme riski HLA-B\*5701 pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir.<sup>82,83</sup> Bu reaksiyon ölümcül seyredebileceğinden HLA-B\*5701 pozitif olan olgulara abakavir başlanmamalıdır.<sup>84</sup> Bunun yanı sıra, ABC kullanımı ile miyokard infarktüsü (Mİ) gelişme riski arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. FDA tarafından yürütülen 26 çalışmanın kapsandığı metaanalizde ABC'nin MI riskini arttırdığı yönünde bir bulgu saptanmamıştır.<sup>85</sup> D.A.D çalışması sonuçlarına göre altta yatan kardiyak risk faktörleri olan hastalarda son 6 ay içinde veya mevcut zamanda ABC kullanımı Mİ riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır.<sup>86</sup>

### 2.7.8.2. Integraz inhibitörü sınıfı ilaçlar

Bu gruptaki ilaçları belkemiği tedavisine eklenen üçüncü ilaç olarak da adlandırabiliriz. Proteaz inhibitörleri ve efavirenz ile kıyaslandığında lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin anlamlı düzeyde olmadığı gösterilmiştir.<sup>73</sup>

**Dolutegravir:** Kullanan bireyler tarafından genellikle iyi tolere edilir. İNİ'ler arasında direnç genetik bariyeri en yüksek olan ilaçtır. En sık rastlanan yan etkiler baş ağrısı ve uykusuzluktur. Kreatininin böbreklerden salınımını azalttığı için glomerüler fonksiyon bozulmadan serum kreatinin düzeyi yükselebilir.<sup>74</sup>

**Raltegravir:** Miyozit ve rabdomiyolize sebebiyle kreatin kinaz yüksekliği seviyelerinde artış görülebilir.<sup>74</sup>

**Elvitegravir ve kobisistat kombinasyonu:** Kobisistat serum kreatinin düzeyini glomerüler fonksiyonu bozmadan yükseltebilir. Bunu sebebi kreatininin renal sekresyonunu inhibe etmesidir.<sup>74</sup>

### 2.7.8.3. Proteaz inhibitörleri sınıfı ilaçlar

Bu gruptaki ilaçlar da belkemiği tedavisine eklenen üçüncü ilaç olarak adlandırılabilirler. Direnç bariyeri yüksek olan ilaçlardır.<sup>87</sup>

**Darunavir:** LPV ile kıyaslandığında daha az sıklıkta ishale sebep olduğu görülmektedir.<sup>87</sup>

**Atazanavir:** Gastrointestinal sisteme ait yan etkiler gelişebilir. En belirgin yan etkisi iktirli ya da iktersiz indirek hiperbilirubinemidir. Söz konusu bilirubin yüksekliği geri dönüşümü olan bir klinik tablodur. Ayrıca karaciğer enzimlerinde herhangi bir yükselme söz konusu değildir. Nefrotoksisite, nefrolitiaziz ve kolelitiaziz gibi klinik durumlar da bildirilmiştir.<sup>87</sup>

**Lopinavir:** İshale ek olarak insülin direnci, kan lipid seviyelerinde yükselme, sık rastlanan diğer yan etkilerdir.<sup>87</sup> Mİ riskini hafif düzeyde arttırdığı, Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) çalışma grubunun yaptığı araştırma sonuçlarıyla gösterilmiştir.<sup>88</sup>

### 2.7.8.4. NNRTİ sınıfı ilaçlar

Direnç açısından genetik bariyeri düşük olan ilaçlardır. Yine bu gruptaki ilaçlar da belkemiği tedavisine eklenen üçüncü ilaçlar olarak nitelendirebiliriz. Etravirin haricindeki diğer ilaçlarda tek bir mutasyonla dahi direnç gelişimi söz konusu olabilir.<sup>87</sup>

**Efavirenz:** Depresif durum, baş ağrısı, baş dönmesi, anormal rüyalar, sanrılar gibi santral sinir sistemi(SSS) ile ilişkili yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkiler, birkaç hafta içerisinde gerileyebileceği gibi uzun vadeli hafif düzeyde nöropsikiyatrik yan etkiler şeklinde de seyredebilir. EFV, LDL kolesterol ve trigliserid yüksekliğine yol açabilir. Döküntü ve hepatotoksisite gelişebilir.<sup>87</sup>

**Rilpivirin:** İyi tolere edilen moleküller arasındadır. EFV ile kıyaslandığında SSS ilişkili yan etkiler, döküntü ve dislipidemi daha az sıklıkta görülmektedir.<sup>87</sup>

### 2.7.9. Antiretroviral tedavi seçimi

Olgular bireysel olarak ele alındığında, ilaç seçimi yapılırken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır: Primer ARV direnç sonucu, tedavi öncesi HIV-RNA ve CD4 düzeyi, ilaçların genetik bariyer direnci, yan etki profili, ilaç-ilaç etkileşimi, gebelik ya da gebelik potansiyeli, HLA-B\*5701 testi, komorbidite varlığı, hastanın tercihi ve uyum potansiyeli, kullanım kolaylığı (ilaç yükü, doz aralığı, tek tablet) ve maliyet. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirildiğinde alternatif seçenekte yer alan bir kombinasyon belirli bir hasta için ilk seçenek haline gelebilir.<sup>73,74</sup> Belirli durumlarda ART seçimi Tablo 4’te özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Özel klinik durumlarda antiretroviral tedavi önerileri.

| Özel Klinik Durum                         | Öneriler  |
|---|---|
| CD4<200 hücre/mm <sup>3</sup>             | RPV temelli rejimler<br>DRV/r + RAL kullanılması önerilmez<br>HIV-RNA>100.000 kopya/ml<br>RPV bazlı rejimler<br>DRV/r + RAL<br>ABC/3TC + EFV veya ATV/r önerilmez   |
| HLA-B*5701 (+) olan hastalar              | ABC kullanılmamalı  |
| Direnç durumu bilinmeyen hastalar         | NNRTİ içeren kombinasyonlar kullanılmamalı  |
| Glomerüler filtrasyon hızı(GFR)<60 ml/dak | TDF/FTC içeren rejimlerden kaçınılmalı<br>HLA-B*5701(-) hastalarda ABC/3TC kullanılabilir<br>HIV-RNA>100.000 kopya/ml ise ABC/3TC + EFV veya ATV/r önerilmez<br>GFR <50 mL/dak ise ABC/3TC önerilmez<br>HIV-RNA<100.000 kopya/ml ve CD4 >200 hücre/mm <sup>3</sup> ise<br>DRV/r + RAL<br>veya LPV/r + 3TC<br>Bunların dışında GFR’ye göre TDF dozu ayarlanabilir. |
| Nöropsikiyatrik hastalığı olanlar         | EFV içeren kombinasyonlardan kaçınılmalı  |
| HIV ilişkili demans tablosu olan hastalar | EFV’den kaçınılmalı, Beyin-omurilik sıvısına(BOS) iyi geçişi nedeniyle de<br>DRV ve DTG içeren temelli rejimler kullanılması önerilmektedir   |
| Osteoporoz                                | TDF’den kaçınılmalı, HLA-B*5701(-) olanlarda ABC/3TC kullanılmalı   |
| Yüksek kardiyovasküler hastalık riski     | ABC ve LPV/r içerikli kombinasyonlar kullanılmamalıdır  |
| Hiperlipidemi                             | PI/r, ABC, EFV, EVG/c kullanmaktan kaçınılmalı  |

### 2.7.10. Komorbid durumu olmayan hastalar

Bu hasta grubunda klinik çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda ilk planda İNİ temelli rejimler önerilmektedir. HLA-B\*5701 testinin yapılmasına gerek olmadığından ve ayrıca güvenilirlik ve tolerans verileri de yeterli olduğundan tedavinin omurgası olarak ilk planda tenofovir/emtrisitabin tercih edilebilir. Ancak HLA-B\*5701 (-) olan hastalarda nefrotoksisite ve/veya kemik mineral yoğunluğu ile ilgili kaygılar mevcutsa abakavir/lamuvudin ilk tercihte yer alır.<sup>73</sup>

### 2.7.11. Komorbid durumu olan hastalar

Tahmini GFR (eGFR)<60ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan olgular: Tenofovire bağlı gelişebilecek nefrotoksisite olasılığı nedeniyle eğer hastalar HLA-B\*5701 (-) ise abakavir/lamivudin içeren ARV rejim tercih edilir. Ancak kronik hepatit B koenfeksiyonlu hastalarda eGFR 50 ila 59 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> aralığında ise hepatit B virüsüne etkisi nedeniyle tenofovir/emtrisitabin yine de ilk seçenek ARV olarak tercih edilebilir.<sup>73</sup>

HLA-B\*5701 (+) olgular: Bu hasta grubunda abakavir kontrendike olduğu için tenofovir içeren ARV tercih edilir. Zidovudin ve lamuvudin içeren ARV ikinci bir alternatif olsa da diğer nükleozid analogu kombinasyonlarıyla kıyaslandığında daha az etkili ve yan etki oranı yüksek olduğundan genellikle tercih edilmemektedir.<sup>73</sup>

**Kardiyovasküler hastalık:** Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan ya da riski yüksek olan hastalarda abakavir, lopinavir, indinavir ya da fosamprenavir içeren rejimlerden kaçınılmalıdır.<sup>74</sup>

**Osteoporoz:** Hasta HLA-B\*5701 (-) ise tenofovir içeren rejimlerden kaçınılır.<sup>74</sup> Ancak HLA-B\*5701 pozitifliği durumunda tenofovir içeren rejimler NRTİ içermeyen rejimlere tercih edilir.<sup>73</sup>

**Gebelik:** Gebelerde ve gebe kalması potansiyel olan hastalarda teratojenik etkileri olduğu bilinen ARV ilaçları (örn; efavirenz) tedavide tercih edilmemelidir.<sup>72,74</sup> Gebelerde tedavi ayrı bir bölümde ele alınacaktır.

**Diğer komorbid durumlar:** Komorbiditeleri nedeniyle ilaç kullanan hastalarda, ART’de kullanılan ilaçlarla hastaların kullandıkları ya da kullanacakları ilaçlar arasında gelişebilecek etkileşimler mutlaka irdelenmelidir.

**Nükleozid analoglarının kullanılmadığı durumlar:** Hasta NRTİ grubundan

ilaçları tedavi kullanamayacak durumda ise (örneğin böbrek yetmezliği ve HLA-B\*5701 pozitif olan hasta) ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir + raltegravir ya da ritonavir ile güçlendirilmiş lopinavir+lamivudin tedavide tercih edilebilir.<sup>74-76</sup>

## 2.8. HIV/AIDS ve enflamasyon

HIV enfeksiyonu sırasında başlangıçta immün sistemin T helper(TH) 1 hücreleri üzerinden oluşturduğu yanıt virüsü baskılasa da, zaman içerisinde yanıtın TH2'ye dönerek insan vücudunda birçok sistemde kalıcı hasarlara sebep olabilmektedir. Yine aynı şekilde başlangıçta olan IL-2 hakimiyeti AIDS tablosu geliştikten sonra yerini IL-10' a bırakır.IL-10'un baskılayıcı bir mediatör olması sebebiyle de sitotoksik T hücrelerinde fonksiyon kaybına neden olmaktadır.<sup>89</sup> C-reaktif protein(CRP), IL-6, monosit kemoatraktan protein-1(monocyte chemoattractant protein-1;MCP-1), serum amiloid A(SAA) ve fibrinojen seviyelerinin HIV enfeksiyonunda yüksek seyretmektedir.<sup>90</sup> IL-6 ve MCP-1 köpük hücrelerinin oluşumunda yer alan makrofajların bölgeye kemotaksisini yaparak aterosklerozun oluşma aşamasında önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.<sup>90-94</sup>

## 2.9. Oksidatif stres

Oksidatif stresi kısaca oksidan ve antoksidan kapasiteler arasındaki dengesizlik olarak kısaca tarif edebiliriz. Serbest oksijen radikalleri; yaşam süreleri kısa olan dış orbitalarında en az bir elektron alabilecek yapıda olan bağımsız kimyasal moleküllerdir.<sup>95</sup> Diğer moleküllerle reaksiyonlara girerek daha stabil yapılar oluştururlar.<sup>95</sup> Serbest radikaller normal metabolik yollar veya diğer faktörler tarafından üretilebilir.<sup>96</sup> Serbest radikaller organizma içinde moleküler oksijenden türetilmiştir. Bunlardan bazıları superoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksittir.<sup>97,98</sup> Bu serbest radikallerin üretimi arttığında ve/veya hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları zayıfladığında hücre içinde yer alan temel makromolekülleri bozarak hücre ölümüne sebep olurlar.<sup>99</sup> Serbest oksijen radikalleri zararlı enflamatuvar yanıtta, ikincil doku hasarında ve/veya apoptoziste artış göstermektedir.<sup>100,101</sup> Serbest oksijen radikalleri birçok kronik hastalığın patogeneğinde yer almaktadır (kanser, Parkinson hastalığı, tip 2 diyabetes mellitus(DM), ateroskleroz, kalp krizi, orak hücreli anemi, vitiligo gibi). Vasküler endotelde LDL okside olduğundan kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stres ön plana çıkmaktadır.

İskemik olaylarda da hipoksiyi takiben ortaya çıkan reperfüzyon hasarında oksidatif stres rol oynamaktadır. Bu durum inme ve kalp krizinde mevcuttur.<sup>102</sup> Kısa süreli oksidatif stres ürünlerindeki artış mitohormesis adı verilen bir süreç ile yaşlanmadan koruyucu etki oluşturmaktadır.<sup>103</sup> Hastalıkların tedavisi amacıyla antioksidan desteğinde bulunma konusunda anlaşma birliği yoktur.<sup>104</sup> En çok çalışılan hücre içi antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidazdır. Antioksidan özelliği olan diğer enzimler paraoksonaz, glutatyon-S transferaz ve aldehit dehidrogenazdır.<sup>105</sup> Vücuttaki demir, bakır, krom, vanadyum ve cobalt gibi metallerin indirgenme veya diğer bir metalle birleşme reaksiyonları serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri tarafından katalize edilmektedir.<sup>106</sup> Immün sistem tarafından patojenlerin öldürülmesinde serbest radikallerin ölümcül etkileri kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları süperoksit, nitrik oksit, ve bunların reaktif ürünü olan peroksinitrittir.<sup>107</sup> Total oksidan status (TOS) plazma ve vücut sıvılarında yer alan tüm oksidatif stres ürünlerinin etkisini yansıtır.<sup>108,109</sup>

## 2.10. HIV ve oksidatif stres

HIV/AIDS'teki bu oksidatif stres hem virusun yapmış olduğu inflamasyon hem de antiretroviral tedavilerin lipid metabolizmasındaki yapmış olduğu anormallikler sebebiyle ortaya çıkmaktadır.<sup>110-114</sup> Klinik olarak HIV enfeksiyonu hücre içi ve sistemik glutatyon seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir.<sup>115,116</sup> Glutatyon seviyelerindeki bu düşüş, hem antioksidan mekanizmaların verimliliğini azalmasına hem de oksidatif stres ürünlerinin üretiminin artmasına neden olmaktadır.<sup>117,118</sup>

HIV'e ait genlerden sentez edilen transaktivatör(Tat) proteini oksidatif strese sebep olmaktadır.Farelerde yapılan bir çalışmada b-aktin promoterleri tarafından kodlanan Tat proteininin hepatositler ve eritrositler içerisindeki glutatyon seviyelerini azalttığı saptanmıştır.<sup>119</sup> Flores ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir in vitro çalışmada Tat proteinin süperoksit dismutaz-2 enziminin üretimini de baskıladığı gösterilmiştir.<sup>120</sup>

Raidel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir in vitro çalışmada Tat protein sentezinin kardiyak miyositlerdeki mitokondrial hasar ve kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>121</sup> Kalpteki bu patoloji aynı çalışmada, mitokondriyal DNA'daki hasarlanmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

HIV ile enfekte bireylerde oksidatif stresin nükleus faktör kB(NF-kB)'i aktive ederek viral replikasyon hızını artırdığı belirtilmiştir.<sup>122,123</sup> Bunun aksine glutatyonun



antioksidan bir mekanizmada rol oynadığı göz önüne alınıp bakıldığında NF- $\kappa$ B'yi inhibe edip virusun çoğalmasını baskıladığından söz edilmiştir.<sup>124</sup>

### 2.11. Paraoksonaz (PON) enzimi

İnsanlardaki paraoksonaz gen ailesinin paraoksonaz-1 (PON-1), paraoksonaz-2 (PON-2), paraoksonaz-3 (PON-3) olmak üzere üç adet enzim üyesi bulunmaktadır.<sup>125</sup> PON-1 temel olarak HDL ile ilgilidir. Bu enzimin küçük bir miktarı VLDL ve postprandial şilomikronlar ile etkileşim halindedir. PON -1'in organofosfataz, arilesteraz ve laktonaz aktivitesi mevcuttur ayrıca beraberinde farklı maddeleri hidrolize edebilir. PON-1 enziminin antiaterojenik özelliği mevcuttur.<sup>125</sup> Antiaterojenik özellik PON-1'in HDL'yi ve LDL'yi oksidasyondan uzak tutması ve biyolojik aktivitesi olan okside lipid ve lipoproteinlerin arterial duvarda yok edilmesi ile sağlanmaktadır.<sup>126-128</sup> PON-2 ve PON-3, PON-1'e göre daha az çalışılmıştır. PON-2 hücre içinde yer alan protein ekspresyonunda görev almaktadır. PON-2 HDL ve LDL ile ilişkili değildir.<sup>129,130</sup> PON-2'nin antioksidan özellikleri vardır. Hücre içi oksidatif strese ve hücre tarafından yapılan LDL oksidasyonundan hücreyi korur. PON-3 PON-1 gibi HDL ye bağlanmaktadır fakat PON-1 kadar yüksek düzeylerde değildir. Ayrıca bu enzimlerin hepsinin antioksidan özellikleri mevcuttur.<sup>125</sup> PON-1'in antioksidan özelliği, sahip olduğu iki katalitik aktivite bölgesinden ileri gelmektedir. Bunlardan biri hidrolitik aktiviteden diğeri antioksidan aktiviteden sorumludur.

PON-1, PON-2, PON-3 messenger RNA'ları böbrek, karaciğer, akciğer, ince bağırsaklar, plasenta, dalak, mide ve testisler gibi değişik dokularda yer almaktadır. Ayrıca PON-2 messenger RNA'sı arterial duvarın hücrelerinde yer almaktadır. Bunlar damar endoteli, damar düz kası ve makrofajlardan oluşmaktadır.<sup>129</sup>

Serumdaki PON-1 aktivite ve konsantrasyonu büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>131</sup> Farklı genetik faktörler, promotor ve kodlama bölgesindeki polimorfizmler ve farklı non-genetik faktörlerin hepsi birden PON-1 aktivite ve konsantrasyonunu etkilemektedir.

Trans-doymamış yağlar ve etlerden pişirilen yemeklerde yüksek miktarda okside lipidler yer almaktadır ve bunlar PON-1 aktivitesini azaltmaktadır. Diğer taraftan oleik asit içeren zeytin yağları PON-1 aktivitesini arttırmaktadır. Antioksidanların (vitamin C, E ve  $\beta$ -karoten) PON-1 aktivitesi üzerindeki etkileri net değildir. Bazı çalışmalarda

yararlı etkiler saptansa da bazılarında herhangi bir etki saptanmamıştır. Bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Alkol içeren içecekler (kırmızı şarap, bira gibi) PON -1 aktivitesini ve konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bunu alkolün HDL ve apo-A1 üzerindeki arttırıcı etkisine bağlamaktadırlar. Fakat bazı çalışmalarda alkol ile PON-1 aktivitesi üzerinde belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Sigara içenlerde PON-1 aktivitesi ve konsantrasyonu içmeyenlere göre daha düşüktür. Çevresel toksinler (organofosfatlar, iyonize radyasyon vb) PON-1 aktivitesini azaltıcı yönde etkilemektedir.<sup>132-135</sup>

Yaşlanma PON-1 aktivitesini etkilemektedir. Doğumdan sonra enzim aktivitesi çok düşüktür. Altı veya on beş aylık süre zarfında enzim aktivitesi normal erişkin yaştaki düzeye ulaşır. Ve erişkin yaş dönemi boyunca sabit kalır. Daha sonra yaşlılık döneminde progresif olarak azalır.

PON-1 aktivitesindeki değişim farklı patolojik durumlara yol açmaktadır. Düşük PON-1 aktivitesi; tip1 DM, tip 2 DM ve hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir. PON-1 aktivitesinin azalması insülin direnci, yüksek serum kolesterolü ve inflamasyonla ilişkilidir.<sup>135</sup>

### **2.12. HIV ve Paraoksonaz-1(PON-1) enzimi**

HIV ile enfekte bireylerde HDL seviyelerinde düşüş olmaktadır.<sup>136</sup> Bu lipid metabolizmasındaki değişiklikler hastadaki anti-enflamatuar, anti-oksidan ve anti-enfektif yanıtları etkilemektedir.<sup>137,138</sup> PON-1'in aktivitesi HIV enfeksiyonunda azalmış olarak karşımıza çıkar.Sözü edilen HIV enfeksiyonu ve azalmış olan PON-1 aktivitesi son yıllarda yapılan çalışmalarda da saptanmıştır.<sup>139</sup>

### **2.13. HIV ve kardiyovasküler hastalıklar**

Dünya genelinde yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, HIV ile yaşayanlarda, HIV ile enfekte olmayan olgulara göre belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur.<sup>140-143</sup> Bazı çalışmalarda HAART rejimlerininin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığına dair bulgular da yer almaktadır.<sup>144</sup> PI ve NNRTI grubu ARV ilaçlardan alan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin lipit metabolizmasında bozulmayla birlikte belirgin ölçüde arttığı bildirilmiştir.<sup>145</sup> HIV ile enfekte bireyleri HAART kullanımına göre değerlendiren 2006 yılında İsviçre'de

yapılan bir kohort çalışması sonuçlarına göre, hiç kullanmamış olanlara göre HAART alan bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin ve lipid metabolizmasındaki bozuklukların daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>146</sup> Bu kohorta 2013 yılında ilave olarak PI veya üçlü NRTI içerikli tedavi kullanan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyonun riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir.<sup>147,148</sup> Tam olarak kardiyovasküler hastalık riskindeki bu artışa sebep olan mekanizmalar anlaşılmasa da, ARV ilaçların lipid metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin, ayrıca HIV'in kendisinin de neden olduğu kronik inflamasyonun ve buna cevap olarak immün sistemin sürekli aktivasyonunun bu durumu tetiklediği düşünülmektedir.<sup>147</sup>



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2015- Ocak 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine başvuran HIV ile enfekte olan toplam 72 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 59'u erkek 13'ü kadın idi. Çeşitli nedenlerden dolayı 9 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

#### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri:**

- Kontrol vizitine gelmeyen ve takiplerini aksatan hastalar.
- HAART için verilen ilaçları düzenli kullanmayan hastalar.
- Takibi sırasında exitus olan hastalar

#### **3.1. HIV ile enfekte bireylerin değerlendirmesi**

Enfekte bireyler poliklinik kontrolleri esnasında HIV ile enfekte olduğu western blot yöntemi ile doğrulamaları yapıldıktan sonra seçildi. Hastaların anamnezleri alındı. Tüm takip boyunca hastaların fizik muayeneleri kaydedildi, kan tetkikleri yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksi, kilo (kg)/ boy<sup>2</sup> (metre) formülü ile hesaplandı.

Bireyler toplam 2 kez değerlendirildi. Her değerlendirme arası 9 ay olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar toplam 9 ay boyunca gözlemlendi. Hastalar ilk gelişlerinde ve 9. ay kontrollerinde verilen ilaçlar ile ilgili olası yan etkiler ve tedavilerin takibi ile ilgili olan parametreler istenerek tetkik edildi. İstenen tetkikler arasında tam kan sayımı, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, HDL, LDL, TG, total kolesterol, AST, ALT, CD4, CD8, HIV-RNA yer almaktadır. Ayrıca hastalardan her gelişlerinde PON-1 ve total oksidan status (TOS) için ekstra kan örneği alındı. Bireylerin ilk başvurusu sırasında, kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk hesaplama skoru olan D.A.D. ve Framingham skorları da <http://www.chip.dk/Tools> adlı web adresinden hesaplanarak kaydedildi. D.A.D. skoru ile karşılaştırılabilmesi açısından, Framingham skorlarından 5 yıllık riski hesaplayan skor veri olarak kaydedildi.

Bireylerin takibi boyunca bu hastaların antiretroviral tedavi kombinasyonlarına herhangi bir antiretroviral ilaç veya ilaç kombinasyonu eklenmesi veya çıkarılması yapılmadı.

### **3.2. Biyokimya tetkikleri**

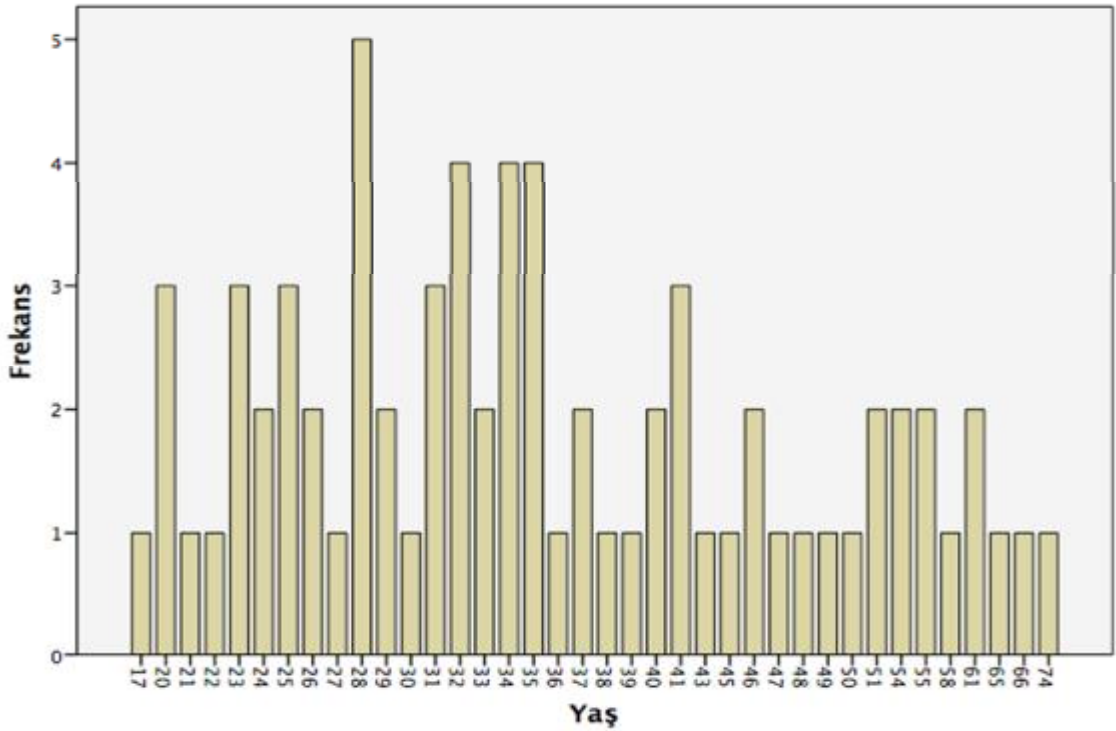
Açlık Kan Glukozu, AST, ALT, BUN, kreatinin, total protein, albumin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid Roche Modüler DPP cihazı ile çalışılmıştır.. CBC coulter teknik yöntemi ile Beckman LH-780 cihazı ile çalışılmıştır. Total oksidant status ve paraoxonase -1 enzim aktivitesi serumda fotometrik yöntem ile otomatik cihazlarda çalışılmıştır.

### **3.4. İstatistik**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum – maksimum) olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Bağımsız grupların karşılaştırmasında normal dağılıma uyduğu durumlarda Student T testi, normal dağılıma uymayan durumlarda karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ise Ki-kare veya Fischer Exact testleri kullanıldı. PON, TOS, değerleri için ilk geliş ve 9. ay değerlerinin karşılaştırmasında ise Paired Samples T testi kullanıldı. PON, TOS ile DAD ve Framingham skorları arasında ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 72 adet HIV ile enfekte birey alındı. Çalışmaya alınan bireylerin 59 (%81,9)'u erkek ve 13 (%18,1)'ü kadındı. Çalışmaya katılan tüm HIV ile enfekte bireylerin yaş ortalaması  $36,82 \pm 12,66$  (18-74) olarak saptandı. Ağırlıklı olarak yeni tanı alan bireylerin yaş aralığının 20-35 olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Erkeklerin yaş ortalaması  $36,80 \pm 12,80$  (20-74), kadınların ise  $36,92 \pm 12,54$  (18-61) olarak hesaplandı.



Şekil 3. HIV ile enfekte olguların yaşa göre dağılımı.

Olguların 28 (%38,8)'i evli, 9 (%12,5)'u dul veya boşanmış, 35 (%48,6)'i ise hiç evlenmemişti. Erkeklerde evlilerin sayısı 41, bekarların sayısı 12, dul veya boşanmışların sayısı ise 7 olarak belirlendi. Kadınların ise 10'u evli, 2'si dul veya boşanmış, 1'i ise bekar (Tablo 5).

**Tablo 5.** HIV ile enfekte bireylerin medeni durumları.

|                       | <b>Sayı</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|-------------|----------|
| <b>Bekar</b>          | 35          | 48,6     |
| <b>Evli</b>           | 28          | 38,8     |
| <b>Dul / Boşanmış</b> | 9           | 12,5     |
| <b>Toplam</b>         | 72          | 100      |

Çalışmaya dahil edilen HIV ile enfekte bireylerin eğitim durumları Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** HIV ile enfekte bireylerin eğitim durumları.

|                                 | <b>Erkek (n:59)</b> | <b>Kadın (n:13)</b> | <b>Toplam (%) (n:72)</b> |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Eğitimi yok / bilinmiyor</b> | 2                   | 2                   | 4 (5,5)                  |
| <b>İlkokul</b>                  | 1                   | 1                   | 2 (2,8)                  |
| <b>Ortaokul</b>                 | 3                   | 2                   | 5 (6,9)                  |
| <b>Lise</b>                     | 22                  | 6                   | 28 (38,8)                |
| <b>Yüksek okul</b>              | 10                  | 1                   | 11 (15,2)                |
| <b>Lisans</b>                   | 19                  | 1                   | 20 (27,7)                |
| <b>Doktora / Yüksek lisans</b>  | 2                   | -                   | 2 (2,8)                  |

Meslek gruplarına göre dağılımlarına baktığımızda 10 (%13,9)'u işsiz, 15 (%20,8)'i işçi, 13 (%18,0)'ü memur, 6 (%8,3)'sı şoför, 3 (%4,2)'ü mühendis, 5 (%6,9)'i öğrenci, 7 (%9,7)'si turizm sektörü çalışanı, 11 (%15,3)'i ev hanımı, 2 (%2,8)'si ise sağlık çalışanı olduğu gözlenmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7.** HIV ile enfekte bireylerin meslek gruplarına göre dağılımı.

|                        | <b>Erkek (n:59)</b> | <b>Kadın (n:13)</b> | <b>Toplam (%) (n:72)</b> |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>İşçi</b>            | 15                  | -                   | 15 (20,8)                |
| <b>Memur</b>           | 13                  | -                   | 13 (18,0)                |
| <b>Ev hanımı</b>       | -                   | 11                  | 11 (15,3)                |
| <b>İşsiz</b>           | 9                   | 1                   | 10 (13,9)                |
| <b>Turizmci</b>        | 7                   | -                   | 7 (9,7)                  |
| <b>Şoför</b>           | 6                   | -                   | 6 (8,3)                  |
| <b>Öğrenci</b>         | 5                   | -                   | 5 (6,9)                  |
| <b>Mühendis</b>        | 3                   | -                   | 3 (4,2)                  |
| <b>Sağlık çalışanı</b> | 1                   | 1                   | 2 (2,8)                  |
| <b>Toplam</b>          | 59                  | 13                  | 72 (100)                 |

Olası HIV bulaş yolları açısından risk faktörleri incelendiğinde sıklık sırasına göre; 29 bireyde görülen diş tedavisi öyküsü %40,3 oran ile ilk sırada yer almaktadır. Sonrasında sırasıyla ameliyat öyküsü 27 (%37,5), 21 (%29,1) bireyde heteroseksüel cinsel ilişki öyküsü, 17 (%23,6) bireyde homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki öyküsü, 5 (%6,9) bireyde tatuaj öyküsü, 2 (%2,8) bireyde kan/kan ürünleri transfüzyon öyküsü, 2 (%2,8)'sinde ise damar içi madde kullanımı öyküsü mevcut olduğu izlenmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8.** HIV ile enfekte bireylerin bulaş yolları açısından risk faktörleri.

| <b>Risk faktörü</b>                          | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--|-------------|------------------|
| <b>Diş tedavisi öyküsü</b>                   | 29          | 40,3             |
| <b>Operasyon öyküsü</b>                      | 27          | 37,5             |
| <b>Heteroseksüel cinsel ilişki</b>           | 21          | 29,1             |
| <b>Homoseksüel / biseksüel cinsel ilişki</b> | 17          | 23,6             |
| <b>Tatuaj öyküsü</b>                         | 5           | 6,9              |
| <b>Damar içi madde kullanımı</b>             | 2           | 2,8              |
| <b>Kan / kan ürünleri transfüzyonu</b>       | 2           | 2,8              |



Bireylerin seksüel tercihleri sorgulandığında; %75,1'i heteroseksüel, %6,9'u biseksüel, %18'i homoseksüel olduğunu ifade etti. (Tablo 9) Erkeklerin %6,8'i biseksüel, %22'si homoseksüel olduğunu belirtti.

**Tablo 9.** HIV ile enfekte bireylerin seksüel tercihleri.

|                      | <b>Erkek (n:59)</b> | <b>Kadın (n:13)</b> | <b>Toplam (%) (n:72)</b> |
|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>Heteroseksüel</b> | 42                  | 12                  | 54 (75,1)                |
| <b>Homoseksüel</b>   | 13                  | -                   | 13 (18,0)                |
| <b>Biseksüel</b>     | 4                   | 1                   | 5 (6,9)                  |

Bireylerin %48,6'sı sigara, %31,9'u alkol kullanıyordu (Tablo 10). Erkeklerde sigara kullanım oranı %57,6 iken kadınlar ise %23,1 oranında sigara kullanıyorlardı. Alkol kullanımını ise erkeklerde %37,2; kadınlarda %7,7 olarak gözlemlendi.

**Tablo 10.** HIV ile enfekte bireylerin sigara ve alkol alışkanlıkları.

|                    | <b>Sigara, n (%)</b> | <b>Alkol, n (%)</b> |
|--------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Kullanıyor</b>  | 37 (48,6)            | 23 (31,9)           |
| <b>Kullanmıyor</b> | 35 (51,4)            | 49 (68,1)           |
| <b>Toplam</b>      | 72 (100)             | 72 (100)            |

Kliniğimize başvuran bireylerin başvuru sebepleri arasında en fazla oranın, % 63,9 ile herhangi bir şikayeti olmadan bir tarama testi sonucu kliniğimize yönlendirilen gruba ait olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 11) Olguların 23 (% 39)'ünde yurtdışına seyahat öyküsü mevcuttu. Seyahat öyküsü olan bireylerin tamamı erkekti. Kadınlarda yurt dışına seyahat öyküsü yoktu. Kadınların 10 (%76,9)'u kliniğimize eşinin veya cinsel partnerinin HIV ile enfekte olduğunu öğrenmesi sonucu başvurduğunu belirtmiştir.

**Tablo 11.** HIV ile enfekte bireylerin başvuru sebepleri

|               | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|---------------|-----------------|------------------|
| <b>Tarama</b> | 46              | 63,9             |
| <b>Klinik</b> | 26              | 36,1             |
| <b>Toplam</b> | 72              | 100              |

HIV ile enfekte bireylerin başvuru sırasındaki klinik semptomları Tablo 12’de belirtilmiştir. Olguların kliniğe başvurma sebepleri arasında fırsatçı enfeksiyon ve malignite bulunmamaktadır.

**Tablo 12.** HIV ile enfekte bireylerin sırasındaki klinik semptomları.

| <b>Semptomlar</b>        | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------------------------|-----------------|------------------|
| <b>Halsizlik</b>         | 7               | 27,3             |
| <b>Kilo kaybı</b>        | 6               | 23,1             |
| <b>İshal</b>             | 3               | 11,5             |
| <b>Lenfadenopati</b>     | 3               | 11,5             |
| <b>Uzamış enfeksiyon</b> | 4               | 15,4             |
| <b>Genital verrü</b>     | 2               | 7,7              |
| <b>Kraniyal kitle</b>    | 1               | 3,8              |
| <b>Toplam</b>            | 26              | 100              |

Toplam 5 (%6,9) olgunun yeni veya eski DM tanısı aldığı belirlendi. Diyabeti olan bireylerin hepsi erkekti. Kadın hastaların hiçbirinde DM saptanmadı (Tablo 13). DM olgularının tümü Tip 2 DM hastasıydı. Olgu grubunda 4 (%5,6) bireyin hipertansiyon (HT) hastalığı vardı. Bunlardan 3 (%5,1)’ü erkek 1 (%7,7)’i kadındı (Tablo 13). Erkeklerin 4 (%6,8)’ünde, kadınların 1 (%7,7)’inde olmak üzere toplam 5 (%6,9) bireyde koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü mevcuttu (Tablo 13). KAH öyküsü olan hastaların 1 (%20)’inde koroner artere stent uygulaması öyküsü vardı. Bir olguda koroner arter by-pass öyküsü mevcuttu. Kalan 3 (%60) hasta KAH için medikal tedavi almaktaydı.

**Tablo 13.** HIV ile enfekte bireylerde kronik hastalık oranı.

|                                       | <b>Erkek (%)</b><br><b>(n:59)</b> | <b>Kadın (%)</b><br><b>(n:13)</b> | <b>Toplam (%)</b><br><b>(n:72)</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>Diyabetes Mellitus tanısı olan</b> | 5 (8,5)                           | -                                 | 5 (6,9)                            |
| <b>Hipertansiyon tanısı olan</b>      | 3 (5,1)                           | 1 (7,7)                           | 4 (5,5)                            |
| <b>Koroner arter hastalığı olan</b>   | 4 (6,8)                           | 1 (7,7)                           | 5 (6,9)                            |

Kadın hastalardan 1 (%7,7)'i astım hastası olduğunu belirtmiştir. Erkek popülasyonda ise astım hastası olan birey saptanmamıştır.

Yetmiş iki HIV ile enfekte bireyin 68 (%94,4)'üne standart erişkin dozlarında antiretroviral tedavi başlandı. Dört (%5,6) birey tetkik aşamasında iken henüz tedavi başlanmadan eksitus oldu. Tedavi rejimi poliklinikte takip eden hekim tarafından, hastaya ait bireysel özellikler dikkate alınarak seçilmiş ve bu seçime çalışma dahilinde müdahalede bulunulmamıştır. HIV ile enfekte bireylere başlanan HAART rejimleri Tablo 14'de verilmiştir.

**Tablo 14.** HIV ile enfekte bireylere başlanan antiretroviral tedavi rejimleri.

|                              | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|------------------------------|-----------------|------------------|
| <b>TDF/FTC/EVG/c</b>         | 42              | 61,8             |
| <b>TDF/FTC + EFV</b>         | 12              | 17,6             |
| <b>TDF/FTC + LPV/r</b>       | 6               | 8,8              |
| <b>TDF/FTC + DTG</b>         | 6               | 8,8              |
| <b>TDF/FTC + RAL</b>         | 1               | 1,5              |
| <b>3TC/AZT + LPV/r + DTG</b> | 1               | 1,5              |
| <b>Toplam</b>                | 68              | 100              |

**EVG/c/TDF/FTC:**elvitegravir/kobisistat/tenofovir/emtrisitabin, **3TC:** lamivudin; **DTG:**dolutegravir; **EFV:** efavirenz;; **FTC:**emtrisitabin; **LPV/r:** ritonavir ile güçlendirilmiş lopinavir; **RAL:** raltegravir; **TDF:** tenofovir disoproksil fumarat.

Olgu grubunun tanı aldıkları sırada kronik olarak kullandıkları ilaçlar incelendiğinde; 59 (%81,9) bireyde HIV ile enfekte oldukları tanısını aldıkları sırada herhangi bir kronik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Bireylerin 5 (%6,9)'i metformin kullanmaktaydılar. Hastalardan 2 (%2,8)'si amlodipin, 2 (%2,8)'si asetil salisilik asit (ASA), 2 (%2,8)'si metoprolol, 1 (%1,4)'i amlodipin ve valsartan içeren kombinasyon,

1 (%1,4)'i östradiol ve noretisteron kombinasyonu içeren hormon replasman preparatı ve 1 (%1,4)'i de salbutamol kullandığı bilgisini vermişlerdir (Tablo 15).

**Tablo 15.** HIV ile enfekte bireylerde kronik ilaç kullanım oranı.

|                               | <b>Erkek, n:59 (%)</b> | <b>Kadın, n:13 (%)</b> | <b>Toplam, n:72 (%)</b> |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>İlaç kullanımı yok</b>     | 47 (79,7)              | 11 (84,6)              | 58 (80,5)               |
| <b>Metformin</b>              | 5 (8,5)                | -                      | 5 (6,9)                 |
| <b>Amlodipin</b>              | 2 (3,4)                | -                      | 2 (2,8)                 |
| <b>Metoprolol</b>             | 2 (3,4)                | -                      | 2 (2,8)                 |
| <b>Amlodipin+valsartan</b>    | -                      | 1 (7,7)                | 1 (1,4)                 |
| <b>Aspirin (ASA)</b>          | 2 (3,4)                | -                      | 2 (2,8)                 |
| <b>Östradiol+noretisteron</b> | 1 (1,7)                | -                      | 1 (1,4)                 |
| <b>Ventolin</b>               | -                      | 1 (7,7)                | 1 (1,4)                 |
| <b>Toplam</b>                 | 59(100)                | 13 (100)               | 72 (100)                |

Tüm HIV pozitif bireylerin tanı anında HIV-RNA düzeyleri bir çok kılavuzda da tedavi rejimini belirlemede klinik karar düzeyi olarak kabul edilen 100.000 kopya/ml olarak belirlendiğinde hastaların büyük çoğunluğunun HIV-RNA düzeyinin 100.000 kopya/ml'nin altında olduğu gözlenmiştir. (Tablo 16).

**Tablo 16.** HIV ile enfekte bireylerin başlangıç HIV-RNA seviyeleri.

| <b>HIV-RNA (kopya/ml)</b> | <b>Sayı</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|---------------------------|-------------|------------------|
| <b>&lt;100.000</b>        | 52          | 72,2             |
| <b>≥100.000</b>           | 20          | 27,8             |

İlk başvuru sırasında bireylerin CD4+ T lenfosit sayısı ortalama olarak  $385,6 \pm 267,8$  (8-1628) hücre/mm<sup>3</sup> olarak belirlendi. (Tablo 17).

**Tablo 17.** HIV ile enfekte bireylerin başlangıç ve dokuzuncu aydaki HIV-RNA, CD4 ve CD8 T lenfosit düzeyi ortalama değerleri.

|   | <b>Tedavi Öncesi (n:72)</b> | <b>Tedavinin 9. Ayında (n:63)</b> |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>HIV-RNA (kopya/ml)</b>                     | 513.722±1.975.812           | 123,7±817,4                       |
| <b>CD4+ T lenfosit (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | 385,6±267,8                 | 649,5±296,7                       |
| <b>CD8+ T lenfosit (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | 1036,4±548,0                | 938,3±390,1                       |

HIV pozitif bireyler yaşa göre 39 yaş ve altı ile 40 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası CD4, CD8 ve HIV-RNA düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesindeki ortalama CD4 düzeyleri karşılaştırıldığında genç grupta anlamlı yüksek bulunmuştur.(p=0,013) (Tablo 18 )

**Tablo 18.** HIV (+) bireylerde yaşa göre ortalama başlangıç CD4, CD8 ve HIV-RNA düzeyi.

|                         | <b>CD4 (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>CD8 (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>HIV-RNA (kopya/ml)</b> |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Yaş&lt;40 (n:49)</b> | 442,43±279,71                     | 1039,02±514,43                    | 506423±1994101            |
| <b>Yaş≥40 (n:23)</b>    | 278,96±210,19                     | 1031,60±617,49                    | 527444±1981673            |
| <b>P değeri</b>         | 0,013                             | 0,957                             | 0,966                     |

Cinsiyete göre başlangıç ortalama CD4, CD8 sayıları ve HIV-RNA düzeyleri değerlendirildiğinde ortalama CD4 düzeyleri kadınlarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,049). Ortalama CD8 ve HIV-RNA düzeylerinde anlamlı fark belirlenmemiştir (hepsi için p>0,05) (Tablo 19).

**Tablo 19.** HIV (+) bireylerde cinsiyete göre ortalama CD4, CD8 ve serum HIV-RNA düzeyi.

|                     | <b>CD4 (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>CD8 (hücre/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>HIV RNA (kopya/ml)</b> |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Erkek (n:59)</b> | 356,78±220,16                     | 1027,17±539,70                    | 457990±1821157            |
| <b>Kadın (n:13)</b> | 516,77±409,42                     | 1078,54±605,75                    | 766659±2642498            |
| <b>P değeri</b>     | 0,049                             | 0,762                             | 0,614                     |

Bireylerin başvuru anında tetkik edilen lipit profilleri değerlendirilmiştir. HIV ile enfekte olguların tanı sırsındaki lipit düzeylerine göre dağılımı Tablo 20'de verilmiştir. Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit için klinik karar düzeylerinin

üzerinde olması kötü prognoz sebebi iken, HDL kolesterolün klinik karar düzeyinin altında olması kötü prognoz nedeni olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 20.** HIV ile enfekte bireylerin tanı sırasında lipit parametreleri.

|                         | <b>Klinik karar düzeyi altı, n (%)</b> | <b>Klinik karar düzeyi üstü, n (%)</b> | <b>Toplam, n (%)</b> | <b>Ortalama (mg/dl)</b> |
|-------------------------|--|--|----------------------|-------------------------|
| <b>Total kolesterol</b> | 69 (95,8)                              | 3 (4,2)                                | 72 (100)             | 160,4±44,8              |
| <b>HDL kolesterol</b>   | 52 (72,2)                              | 20 (27,8)                              | 72 (100)             | 32,3±9,8                |
| <b>LDL kolesterol</b>   | 66 (91,7)                              | 6 (8,3)                                | 72 (100)             | 97,3±39,2               |
| <b>Trigliserit</b>      | 57 (79,2)                              | 15 (20,8)                              | 72 (100)             | 153,1±109,4             |

\*Klinik karar düzeyi; total kolestrol için 240 mg/dl, HDL için 37 mg/dl, LDL için 160 mg/dl, trigliserit için ise 200 mg/dl'dir.<sup>149</sup>

Bireylerin bilgileri “Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections” kuruluşuna ait web adresine girilerek D:A:D ve Framingham isimli 5 yıllık kardiyovasküler risk skorları hesaplandı. Bireylerin 5 yıllık kardiyovasküler hastalık riski D:A:D skoruna göre ortalama olarak %8,23±12,07 (0,12-41,44) olarak hesaplandı. Framingham skoruna göre ise 5 yıllık kardiyovasküler hastalık riski ortalama olarak %7,87±14,11 (0-51,41) olarak hesaplandı (Tablo 21). D:A:D ve Framingham skorları ile ortalama serum PON ve TOS seviyeleri korelasyon açısından değerlendirildi. Ancak anlamlı bir fark saptanamadı.

**Tablo 21.** HIV (+) bireylerin D:A:D ve Framingham kardiyovasküler risk skorları.

|                   | <b>En düşük değer (%)</b> | <b>En yüksek değer (%)</b> | <b>Ortalama (%)</b> |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>D:A:D</b>      | 0,12                      | 41,44                      | 8,23                |
| <b>Framingham</b> | 0                         | 51,41                      | 7,87                |

HIV ile enfekte bireylerden, biri tanı anında diğeri ise tedavinin 9. ayında olmak üzere alınan ikişer adet serum örneklerinden çalışılan PON-1 ve TOS düzeyleri değerlendirildi; tedavi öncesi PON-1, 72 bireyin tamamında, tedavinin dokuzuncu ayında bakılan PON-1 düzeyi ise 63 bireyin serumunda çalışılmıştır. Tedavi öncesi ve

tedavinin 9. ayında çalışılan örneklerde ortalama PON-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,477$ ). Aynı şekilde bireylerden başvuru anında alınan 72 serum örneğinden 4 tanesinde TOS teknik nedenlerden dolayı çalışılmamıştır. Tedavi öncesinde alınmış 68 serumda çalışılan ortalama TOS düzeyi ile tedavinin dokuzuncu ayında alınan 63 serum örneğinde bakılan ortalama TOS düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,613$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22.** HIV (+) olguların ortalama PON-1 ve TOS düzeyi.

|                    | <b>Tedavi öncesi</b> | <b>Tedavinin 9. ayında</b> | <b>P değeri</b> |
|--------------------|----------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>PON-1(U/L)</b>  | 1,41±1,30 (n:72)     | 1,28±1,07 (n:63)           | 0,477           |
| <b>TOS(μmol/L)</b> | 15,32±7,23 (n:68)    | 14,73±5,98 (n:63)          | 0,613           |

Çalışmaya alınan olgular, 39 yaş ve altı ile 40 yaş ve üzeri olacak şekilde yaşa göre iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların serum ortalama PON-1 ve TOS düzeyleri tedavi öncesi ve tedavinin dokuzuncu ayında alınan kan örneklerinde kıyaslandı (Tablo 23,24).

Alkol kullanım öyküsüne göre olguları 2 gruba ayırıp ortalama serum PON-1 ve TOS düzeyleri değerlendirildiğinde; iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayında ortalama serum PON-1 ve TOS değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 23,24). Olguları aynı şekilde sigara kullanım öyküsüne göre iki gruba ayırıp ortalama serum PON-1 ve TOS değerleri değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamda fark çıkmamıştır (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 23,24).

HIV ile enfekte bireyleri DM, HT tanısı olup olmamasına göre iki gruba ayırıp tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayındaki ortalama serum PON-1 ve TOS düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 23, 24).

Olgu grubunu serum total kolesterolü klinik karar düzeyi olan 240mg/dl ve üzeri ile 239 mg/dl ve altı olarak iki gruba ayırdığımızda iki grup arasında tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayındaki PON-1 ve TOS düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 23,24). Serum HDL kolesterolü klinik karar düzeyi olan 37 mg/dl ve üzeri ile 37 mg/dl ve altı olarak, serum trigliserit klinik karar düzeyi olan 200 mg/dl ve altı ile 200 mg/dl ve üzeri olacak şekilde gruplara ayırdığımızda da yine

gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayındaki PON-1 ve TOS düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 23, 24).

**Tablo 23.** HIV pozitif bireylerde tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayında ortalama serum PON-1 düzeyi.

|                                  |                                | Tedavi Öncesi<br>PON-1 (U/L) | Tedavinin 9.<br>Ayında<br>PON-1 (U/L) | P değeri |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Yaş                              | Yaş<40 (n:42)                  | 1,48±1,32                    | 1,38±1,02                             | 0,660    |
|                                  | Yaş≥40 (n:21)                  | 1,28±1,29                    | 1,09±1,15                             | 0,525    |
| Cinsiyet                         | Erkek (n:52)                   | 1,56±1,32                    | 1,36±1,09                             | 0,371    |
|                                  | Kadın (n:11)                   | 0,80±1,09                    | 0,95±0,95                             | 0,577    |
| CD4 hücre sayısı                 | CD4<200 (n:17)                 | 1,10±1,20                    | 1,32±1,11                             | 0,588    |
|                                  | CD4≥200 (n:46)                 | 1,53±1,34                    | 1,26±1,06                             | 0,205    |
| Alkol öyküsü                     | Alkol (+) (n:18)               | 1,30±1,27                    | 1,14±0,98                             | 0,716    |
|                                  | Alkol (-) (n:45)               | 1,42±1,31                    | 1,34±1,10                             | 0,512    |
| Sigara öyküsü                    | Sigara (+) (n:31)              | 1,30±1,27                    | 1,14±0,98                             | 0,716    |
|                                  | Sigara (-) (n:32)              | 1,42±1,31                    | 1,34±1,10                             | 0,512    |
| Diyabetes<br>Mellitus tanısı     | DM tanısı (+) (n:5)            | 1,24±1,25                    | 0,57±0,95                             | 0,796    |
|                                  | DM tanısı (-) (n:58)           | 1,39±1,30                    | 1,33±1,06                             | 0,172    |
| Hipertansiyon<br>tanısı          | HT tanısı (+) (n:4)            | 0,80±0,90 (n:4)              | 1,70±1,47                             | 0,355    |
|                                  | HT tanısı (-) (n:59)           | 1,42±1,31                    | 1,26±1,05                             | 0,497    |
| Serum total<br>kolesterol düzeyi | Total kolesterol≥240<br>(n:3)  | 0,10±0,00                    | 1,06±1,67                             | 0,079    |
|                                  | Total kolesterol<240<br>(n:60) | 1,44±1,29                    | 1,29±1,05                             | 0,720    |
| Serum HDL<br>kolesterol düzeyi   | HDL kolesterol<37<br>(n:46)    | 1,34±1,26                    | 1,35±1,08                             | 0,676    |
|                                  | HDL kolesterol≥37<br>(n:17)    | 1,49±1,38                    | 1,10±1,04                             | 0,407    |
| Serum trigliserit<br>düzeyi      | Trigliserit≥200                | 1,31±1,39 (n:15)             | 1,45±0,98 (n:14)                      | 0,809    |
|                                  | Trigliseri<200                 | 1,40±1,27 (n:57)             | 1,23±1,09 (n:49)                      | 0,519    |
| Tedavi                           | TDF/FTC/EVG/c<br>(n:38)        | 0,88±0,93                    | 0,71±0,76                             | 0,730    |
|                                  | TDF/FTC + EFV<br>(n:10)        | 1,24±1,18                    | 1,14±1,15                             | 0,859    |
|                                  | TDF/FTC + LPV/r<br>(n:12)      | 1,61±1,40                    | 1,42±1,09                             | 0,464    |
|                                  | TDF/FTC + DTG<br>(n:6)         | 1,53±1,33                    | 1,68±1,00                             | 0,763    |

Aldıkları HAART rejimlerine göre sınıflandırılan bireylerin tedavi öncesi ve tedavinin dokuzuncu ayındaki ortalama serum PON-1 düzeyi kendi arasında, ortalama serum TOS düzeyi de aynı şekilde kendi aralarında kıyaslanmıştır. Bu analize göre;



TDF/FTC/EVG/c kombinasyonunu alan bireylerde söz konusu tedavi öncesi ve tedavinin dokuzuncu ayındaki ortalama serum PON-1 ve TOS düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,537). Aynı şekilde TDF/FTC + EFV (p=0,270), TDF/FTC + LPV/r (p=0,480) ve TDF/FTC + DTG (p=0,730) kombinasyonlarının hiçbirinde tedavi öncesi ve tedavinin dokuzuncu ayındaki serum ortalama PON-1 ve TOS düzeyi arasında anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 23,24). TDF/FTC + RAL ve 3TC/AZT + DTG + LPV/r kombinasyonunu alan bireylerin eksitus olması nedeniyle tedavinin dokuzuncu ayındaki düzeyi olmadığından kıyaslama yapılamamıştır.

**Tablo 24.** HIV pozitif bireylerde tedavi öncesi ve tedavinin 9. ayında ortalama serum TOS düzeyi.

|                               |                             | Tedavi Öncesi TOS ( $\mu\text{mol/L}$ ) | Tedavinin 9. Ayında TOS ( $\mu\text{mol/L}$ ) | P değeri |
|-------------------------------|-----------------------------|---|---|----------|
| Yaş                           | Yaş<40 (n:39)               | 15,84±6,68                              | 15,20±5,99                                    | 0,656    |
|                               | Yaş≥40 (n:2)                | 14,36±8,23                              | 13,85±6,01                                    | 0,808    |
| Cinsiyet                      | Erkek (n:51)                | 15,68±7,37                              | 15,54±5,78                                    | 0,919    |
|                               | Kadın (n:12)                | 13,73±6,62                              | 11,10±5,75                                    | 0,310    |
| CD4 hücre sayısı              | CD4<200 (n:17)              | 14,54±8,92                              | 13,41±4,72                                    | 0,667    |
|                               | CD4≥200 (n:43)              | 15,63±6,53                              | 15,25±6,39                                    | 0,769    |
| Alkol öyküsü                  | Alkol (+) (n:18)            | 16,10±7,93                              | 15,37±8,33                                    | 0,511    |
|                               | Alkol (-) (n:45)            | 14,75±7,69                              | 15,03±5,98                                    | 0,858    |
| Sigara öyküsü                 | Sigara (+) (n:31)           | 16,10±7,93                              | 15,37±8,33                                    | 0,511    |
|                               | Sigara (-) (n:32)           | 14,75±7,69                              | 15,03±5,98                                    | 0,858    |
| Diyabetes Mellitus tanısı     | DM tanısı (+) (n:5)         | 14,82±11,35                             | 15,19±7,50                                    | 0,919    |
|                               | DM tanısı (-) (n:58)        | 12,74±4,87                              | 15,29±6,77                                    | 0,463    |
| Hipertansiyon tanısı          | HT tanısı (+) (n:4)         | 5,86±6,82                               | 15,75±7,45                                    | 0,012    |
|                               | HT tanısı (-) (n:59)        | 8,31±8,11                               | 15,47±6,48                                    | 0,069    |
| Serum total kolesterol düzeyi | Total kolesterol≥240 (n:3)  | 9,84±9,79                               | 15,41±7,63                                    | 0,226    |
|                               | Total kolesterol<240 (n:60) | 13,03±10,05                             | 15,23±6,56                                    | 0,581    |
| Serum HDL kolesterol düzeyi   | HDL kolesterol<37 (n:46)    | 14,52±7,89                              | 16,84±7,2                                     | 0,270    |
|                               | HDL kolesterol≥37 (n:17)    | 14,97±6,60                              | 15,54±7,03                                    | 0,767    |
| Serum trigliserit düzeyi      | Trigliserit≥200             | 10,31±6,14                              | 16,31±7,67                                    | 0,011    |
|                               | Trigliserit<200             | 13,68±4,77                              | 15,54±7,10                                    | 0,363    |
| Tedavi                        | TDF/FTC/EVG/c (n:36)        | 20,65±9,93                              | 29,87±5,34                                    | 0,730    |
|                               | TDF/FTC + EFV (n:10)        | 16,90±7,78                              | 13,87±3,99                                    | 0,270    |
|                               | TDF/FTC + LPV/r (n:11)      | 13,62±5,76                              | 14,48±6,33                                    | 0,537    |
|                               | TDF/FTC + DTG (n:5)         | 15,83±9,74                              | 13,15±5,76                                    | 0,480    |

Tedavi öncesinde ve sonrasında bakılan ortalama serum PON-1 düzeyi cinsiyete göre kıyaslandı. Serum PON-1 düzeyi hem tedavi öncesi hem de tedavinin 9. ayında erkeklerde bir miktar yüksek saptansa da istatistiksel anlamda farklı bulunmadı (hepsi için  $p>0,05$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25.** HIV (+) bireylerde cinsiyete göre ortalama serum PON-1 düzeyi.

|                 | <b>Tedavi öncesi<br/>PON-1 (U/L)</b> | <b>Tedavinin 9.ayındaki<br/>PON-1 (U/L)</b> |
|-----------------|--------------------------------------|---|
| <b>Erkek</b>    | 1,52±1,30 (n:59)                     | 1,36±1,09 (n:52)                            |
| <b>Kadın</b>    | 0,75±1,06 (n:13)                     | 0,95±0,95 (n:11)                            |
| <b>P değeri</b> | 0,051                                | 0,242                                       |

Cinsiyete göre tedavi öncesi ortalama serum TOS seviyelerini değerlendirdiğimizde kadınlarda daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ( $p=0,965$ ) Tedavinin 9. ayındaki ortalama serum TOS değerlerine bakıldığında ise erkeklerde kadınlara kıyasla anlamlı yükseklik gözlenmiştir ( $p=0,037$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26.** HIV (+) bireylerde cinsiyete göre serum TOS düzeyi.

|                 | <b>Tedavi öncesi<br/>TOS (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> | <b>Tedavinin 9. Ayındaki<br/>TOS (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b> |
|-----------------|---|---|
| <b>Erkek</b>    | 15,15±7,70 (n:56)   | 15,97±6,64 (n:51)   |
| <b>Kadın</b>    | 15,26±8,23 (n:12)   | 11,52±5,68 (n:12)   |
| <b>P değeri</b> | 0,965   | 0,037   |

## 5. TARTIŞMA

HIV/AIDS'i; son yıllarda yüksek hızla artış göstermesi nedeniyle giderek önem kazanmış olup, tedavi ve komplikasyon yönetimi konusunda bir çok yenilikler ihtiva eden bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilebilir. HIV/AIDS'te oksidatif stresin etkisi 1990'lı yıllardan beri tartışılan fakat son yıllarda da çok daha fazla bilim dünyasının ilgisini çekmiş bir konu olmuştur. Yapılan literatür taramasında HIV/AIDS ve oksidatif stres ile ilgili ilk makale 1992 yılında yayınlandığı gözlenmiştir.<sup>150</sup>

Türkiye genelinde 2015 yılı içerisinde toplam 1651 HIV/AIDS vakasının %16,8'i kadın, % 83,2'si erkek iken bizim çalışmamızda da benzer şekilde kadınların oranı %18,1; erkeklerin oranı ise %81,9 olarak saptanmıştır.<sup>30</sup> Ülkemizin kültürel yapısı ve toplumun yaşayış biçimi göz önüne alındığında kadınların genelde tek eşli olması, erkeklerde çok eşliliğin daha fazla olması ayrıca hastaların bir kısmını homoseksüel erkeklerin oluşturması, hastalığın erkeklerde daha sık görülmesinin sebebini açıklayabilir.

Bizim çalışmamızda kadın hastaların %84,6'sının ev hanımı olduğu saptanmıştır. Çelikbaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak 27 kadın hastanın 24'ünün ev hanımı olduğu gözlenmiştir.<sup>151</sup> Bu durumda ülkemizdeki HIV ile enfekte olan kadın hastalara genel olarak virüsün kocalarından bulaştığını söyleyebiliriz.

HIV enfeksiyonunun en sık görüldüğü yaş aralığı Türkiye genelinde 25-29 olarak gözlenmiştir.<sup>30</sup> Bizim çalışmamızda yeni tanı alan HIV ile enfekte bireylerin yaş aralığı en fazla 20-35 olarak saptanmıştır. Bu genç-orta yaş grubunda hastalığın daha fazla görülmesinin sebebi bu genç nüfusun cinsel yönden diğer yaş aralığındaki popülasyonlara göre daha aktif olması şeklinde açıklanabilir.

Ülkemiz genelinde HIV enfeksiyonu olgularının yarısında bulaş cinsel yolla olup, bu vakaların 2/3'ü heteroseksüel cinsel ilişki olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup> Bizim çalışmamızda cinsel yolla bulaş oranı %53,1; bu olguların ise 3/4'ü heteroseksüel cinsel ilişki olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda olgularımızın 46 (%63,9)'sına laboratuvar taraması sırasında tanı konulurken 26 (%36,1)'sına ise klinik semptomlar ile başvurması üzerine tanı konmuştur. Ertunç ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise HIV/AIDS olgularının

%81,7'si tarama sırasında, %18,3'ü ise klinik semptomlar ile başvuru anında tanı aldığı belirtilmiştir.<sup>152</sup>

Hastalarımızın %72,2'sinin başvuru sırasındaki HIV-RNA düzeyleri 100.00 kopya/ml'nin altında saptanmıştır. Kaya ve ark.'nın çalışmasında; hastalarının %47'sinde, Karaosmanoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise hastalarının %60'ında ilk HIV-RNA düzeyi 100.000 kopyanın altında olduğu belirtilmiştir.<sup>153,154</sup> Başvuru sırasındaki HIV-RNA düzeylerinin büyük kısmının 100.000 kopya/ml'nin altında olmasını hastaların genellikle asemptomatik dönemde tanı alması ile açıklayabiliriz. Çünkü akut retrovirel sendrom döneminde pik yapan HIV-RNA düzeyleri bu dönem geçtikten sonra düşer ve uzun süre bu seviyede seyreder. AIDS dönemi başlayınca da tekrar yükselmeye başlar.<sup>155,156</sup>

Alp ve ark. yapmış olduğu çalışmada başvuru anında ortalama CD4 sayısı 256 hücre/mm<sup>3</sup> olduğu bulunmuştur.<sup>157</sup> Ancak bizim çalışmamızda ise tanı anında hesaplanan mutlak CD4 sayısı 385,6 hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Bu farkı yine bizim çalışmamızdaki olguların büyük kısmının asemptomatik dönemde olmasına dayandırabiliriz. Ayrıca çalışmamızdaki 40 yaş altı olan hasta grubunun CD4 sayıları 40 yaş ve üzeri olan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.(p=0,013) Bu yüksekliğin genç grubun tarama testlerine daha kolay ulaşması , HIV/AIDS risk faktörleri ve bulaş yolları açısından daha bilgili olması sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların başlangıç CD4 sayılarını cinsiyetlerine göre kıyaslama yaptığımızda ise kadınlarda erkeklere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. (p=0,049) Bu farkı kadınların genelde eşleri aracılığıyla enfekte olduklarına ve eşlerine tanı konduğu sırada kadınlara tanı konulduğuna dayandırabiliriz.

Markowicz ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 73 HIV ile enfekte hastanın D.A.D. ve Framingham 5 yıllık kardiyovasküler hastalık riski skorlaması karşılaştırılmıştır. Söz konusu çalışmada tanı anında hastaların ortalama D.A.D. skorları %10,4; Framingham skorları ise ortalama %8,3 olarak bulunmuştur.<sup>158</sup> Çalışmamızda ise hastaların ortalama D.A.D. skorları %8,23; Framingham skorları ise ortalama %7,87 olduğu gözlenmiştir. Bergersen ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 64 hastada hesaplanan 10 yıllık Framingham kardiyovasküler hastalık risk skoru ortalaması %6,3 olarak bulunmuştur.<sup>159</sup> Düşük olan bu kardiyovasküler hastalık riski skorları hastaların genel olarak genç yaşta olmaları ve henüz herhangi bir HAART rejimi

kullanmamaları ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda oksidatif stres belirteci olarak baktığımız TOS seviyeleri tedavi öncesi dönemde genel populasyonda 15,32  $\mu\text{mol/L}$ , tedavinin dokuzuncu ayında 14,73  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuş olup bu iki değer arasında fark anlamlı bulunmamıştır. Mandas ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada reaktif oksijen metabolitlerini (d-ROMs) ortalama 6,2 yıl süresince HAART alan (n=86) ve HAART almayan (n=30) HIV ile enfekte hastalarda kıyaslamışlardır. Bu iki hasta grubundan tedavi alanlarda d-ROMs seviyesi ortalama  $366,1 \pm 68,8 \text{ U/mL}$  iken tedavi almayanlarda ise  $322,1 \pm 41,2 \text{ U/mL}$  olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. (p=0,038)<sup>160</sup>

Oksidatif stresin proteinler üzerine etkisini gösteren belirteçlerden biriside protein karbonilleridir(PK).<sup>161</sup> Hücre zarının yapısında bol miktarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehit(TBARs)'dir.<sup>162</sup> Ngondi ve ark. tarafından yapılan çalışmada yine HAART almayan (n=65) ve alan (n=85) iki hasta grubu arasında oksidatif stres durumunu kıyaslama amacıyla PK ve TBARs seviyelerine bakılmıştır. PK açısından değerlendirildiğinde tedavi almayan grupta ( $1,34 \pm 0,98 \text{ nmol/mg protein}$ ) tedavi alan gruba ( $0,84 \pm 0,90 \text{ nmol/mg protein}$ ) göre daha yüksek oranlarda bulunmuş ve anlamlı olarak kabul edilmiştir. (p<0,0001) TBARs seviyeleri kıyaslandığında ise tedavi alan grupta ortalama değer  $6,28 \pm 1,3 \mu\text{mol/l}$  iken, tedavi almayan grupta  $4,2 \pm 0,77 \mu\text{mol/l}$  olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. (p<0,0001)<sup>163</sup>

TOS değerlerine cinsiyetlere göre baktığımızda tedavinin 9. ayında bakılan TOS değerlerinin kadınlarda erkeklere oranla anlamlı sayılabilecek kadar daha düşük olduğu gözlenmiştir. (p=0,037) Çalışmamızın aksine Mandas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise d-ROMs seviyelerinin erkeklerde hem HAART alan hem de HAART almayan gruplarda kadınlara kıyasla daha düşük olduğu saptanmış ve anlamlı kabul edilmiştir. (p<0,0001)<sup>160</sup>

Çalışmamızda TOS değerlerini lipid metabolizmasında bozukluk olanlar ve olmayanlar şeklinde ayırdığımız iki grupta kıyasladık. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durumu lipid profili bozuk olan hasta sayısının (n=3) oldukça az olması ile açıklayabiliriz.

TOS değerlerini HAART rejimlerine göre kıyasladığımızda ise yine TDF/FTC/ EVG/c, TDF/FTC + EFV, TDF/FTC + LPV/r ve TDF/FTC + DTG rejimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,8) Mandas ve ark. tarafından yapılan çalışmada yine bizim çalışmamızdaki gibi yine HAART rejimleri arasında oksidatif stres markırı olan d-ROMs seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,6)<sup>160</sup>

Dolaşımda bulunan HDL, PON'nun taşıyıcısı olarak görev alır. İnsanlarda serum arilesteraz ve paraoksonaz aktivitesi aynı enzim tarafından katalizlenir. PON antioksidan potansiyele sahiptir ve bundan dolayı, hem makrovasküler hem de mikrovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynayabilir.<sup>164</sup> Estrojenlerin lipid metabolizması üzerine olan etkisi enzimatik yolla olabilir ve burada PON önemli rol oynayabilir. PON'un lipoproteinler üzerine etkisi olduğu da ileri sürülmektedir.<sup>164</sup> PON'un HDL ile ilişkili olduğu ve PON'un HDL'nin işlevini yerine getirmesine yardımcı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.<sup>165</sup>

Bir çok çalışmada serum paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinin HIV/AIDS tanısı olan hastalarda azaldığı gösterilmiştir.<sup>166-169</sup>

Çalışmamızda genel populyasyonda tedavi ncesi (1,41±1,30 U/L) ve tedavinin dokuzuncu ayında (1,28±1,07 U/L) bakılan PON-1 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. (p=0,47) 40 yaşın altında olanlar ile 40 yaş ve üzerinde olanlar şeklinde iki farklı grup yapıp bakıldığında da yine PON değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.(p=0,501) Bobin-Dubigeon ve ark. tarafından yapılan multisentrik prospektif çalışmada 1-4 yıl arasında HAART alan 269 HIV ile enfekte hastanın serum PON-1, CRP, IL-6 ve SAA seviyelerini metabolik sendromu (MS) olanlar (n=49) ile MS'u olmayanlar (n=220) şeklinde iki grup arasında kıyaslandıklarında; CRP (p=0,0016) ve IL-6 (p=0,0322) değerleri MS olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PON-1 (p=0,0133) ve SAA (p=0,0303) değerleri ise anlamlı olarak MS'u olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur.<sup>169</sup> Bizim alışmamızdaki anlamlı bir farkın olmamasının sebebi hastaların 9 aylık tedavi süreci sonunda almış olduğumuz ikinci PON-1 seviyelerini etkileyecek kadar uzun süreli tedavi almamaları olduğu dşnlmektedir.

Çalışmamızda EFV içeren ya da içermeyen rejimler arasında PON-1 aktivitesi açısından yapmış olduğumuz değerlendirmede HAART rejimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak Pereira ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada 25

HAART (600 mg EFV içeren) alan hastalar ile 21 tedavisiz hasta grubunu 3 aylık tedavi sürecinden sonra kıyasladıklarında; PON-1 aktivitesini EFV içeren HAART rejimi alan hasta grubunda tedavi almayan hasta grubuna kıyasla daha yüksek olarak gözlemlemişlerdir. ( $p=0,019$ )<sup>168</sup> Üç aylık süre içerisinde PON-1 aktivitelerindeki bu anlamlı farkın sebebini çalışmadaki iki farklı grubun birbirinden ırk,yaş ve cinsiyet olarak farklılık göstermesi ile açıklayabiliriz. Ayrıca bu çalışmanın mali destekçilerinden birinin EFV içeriği olan ilaç üreten Merck Sharp and Dohme ilaç şirketinin olması da akıllara birçok soru getirmektedir. EFV ile yapılmış bir başka çalışmada ise Weiß ve ark. EFV'nin oksidatif stresi artırmasıyla ilişkili olarak damar endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini in vitro göstermişlerdir.<sup>170</sup> Yine Jamaluddin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EFV molekülünün reaktif oksijen ürünlerinin artırması yoluyla vasküler endotel hücrelerin mitokondrial DNA (mtDNA)'sına hasar verdiği ve bu nedenle de vasküler permeabiliteyi artırdığı saptanmıştır.<sup>171</sup>

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Tedavi öncesi ortalama CD4 sayısı 39 yaş ve altı grupta anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. (p=0,013)
2. Tedavi öncesi ortalama CD4 sayısı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek çıkmıştır. (p=0,049)
3. D:A:D ve Framingham skorları ile ortalama serum PON ve TOS seviyeleri korelasyon açısından değerlendirildi. Ancak anlamlı bir fark saptanamadı.
4. HIV/AIDS hastalarının sayısında önemli oranda artış olduğu dikkat çekmektedir. Tanı alan bu hastaların dışında toplumda tanı almamış olan çok sayıda HIV ile enfekte birey olduğu tahmin edilmektedir. Halk sağlığı açısından kitlesel taramaların artırılması gerekmektedir. Ayrıca adölesan çağda bireylere HIV/AIDS ile ilgili eğitimler verilmelidir.
5. Hastalarımızın mesleklerine bakıldığında şoför, turizm çalışanı ve yurtdışında çalışan işçilerin ön planda olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle bu meslek gruplarından bir hasta ile hekim olarak karşılaştığımızda HIV/AIDS'I aklımıza getirmemiz gerekmektedir.
6. HAART seçimi açısından henüz HIV/AIDS hastaları ağırlıklı olarak genç nüfustan meydana geldiği için bir sıkıntı yaşamamaktayız. Ancak ilerleyen yıllarda HIV/AIDS hasta popülasyonu yaşlandıkça ve komorbiditeler geliştikçe yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç duyulacaktır. Bu nedenler araştırmaların bu yönde olması gerektiği düşünülmektedir.
7. Oksidan ve antioksidan belirteçlerle yapmış olduğumuz bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farkın olmayışı ikinci serum örneğin 9 ay gibi kısa bir tedavi süresinden sonra alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Aynı hastaların ve hatta daha geniş hasta gruplarında ileriki bir zamanda daha uzun süre tedavi almış olarak bu ölçümlerin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.



## KAYNAKLAR

1. **Torres, R. A., & Lewis, W.** Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Laboratory investigation*, **2014**;94(2), 120-128.
2. **Çobanoğlu N.** Ölümcül Olabilen Bulaşıcı Hastalıklarla İlgili Tıbbi Araştırmalarda Etik. Ankara: Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık; **2009**:29-33.
3. **Oyefara JL.** Sociology of HIV/AIDS Pandemic in Nigeria. *Developing Country Studies* **2013**;3(1):117-22.
4. **Louwagie J, McCutchan FE, Peeters M, Brennan TP, Sanders-Buell E, Eddy GA, et al.** Phylogenetic analysis of gag genes from 70 international HIV-1 isolates provides evidence for multiple genotypes. *AIDS* **1993**;7(6):769- 80.
5. **Williams G, Stretton TB, Leonard JC.** Cytomegalic inclusion disease and pneumocystis carinii infection in an adult. *Lancet* **1960**;2(7157):951-5.
6. **Williams G, Stretton TB, Leonard JC.** AIDS in 1959 *Lancet* **1983**;2(8359):1136.
7. **Corbitt G, Bailey AS, Williams G.** HIV infection in Manchester, 1959. *Lancet* **1990**;336(8706): 51.
8. **Ergör G, Serdar B.** HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. Ünal S, editör. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **1998**. 7-21.
9. Centers for Disease Control (CDC). "Pneumocystis pneumonia-Los Angeles." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1981**;30(21):250-2.
10. **Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J, Ragaz A, et al.** Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1981**;30(25):305-8.
11. **Tümer A, Ünal S.** HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. Uzun Ö, Ünal S, editörler. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; **2002**:903-13.
12. Centers For Disease Control (CDC). Revision of the Case Definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for National Reporting- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1985**;34(25):373-5.
13. Centers For Disease Control (CDC). Revision of the Case Definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1987**;36:82-94.
14. Centers For Disease Control (CDC). Impact of the Expanded AIDS Surveillance Case Definition on AIDS Case Reporting-United States, First Quarter, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1993**;42(16):308-10.
15. A timeline of AIDS. <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/aids-timeline/>.
16. **Bove JR.** Joint statement on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related to transfusion. *Transfusion* **1983**;23(2):87-8.
17. Centers For Disease Control (CDC). Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): report of inter-agency recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **1983**;32(8):101-3.

18. **Erensoy S.** HIV ve AIDS. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, editörler. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; **2004**:223-43.
19. **Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* **1983**;220(4599):868-71.
20. **Hirsch MS, Curran J.** Human Immunodeficiency Viruses. *Fields Virology* **1996**; 2: 1953-75.
21. **Curran JW, Jaffe HW.** AIDS: the Early Years and CDC's Response. *MMWR / Supplements*. **2011**;60(04):64-9.
22. **Worobey M, Telfer P, Souquiere S, Hunter M, Coleman CA, Metzger MJ, et al.** Island biogeography reveals the deep history of SIV. *Science* **2010**; 329(5998):1487.
23. **Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al.** Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pantroglydotes troglodytes*. *Nature* **1999**;397(6718):436-41.
24. **Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ, Shepherd J, Robb M, et al.** HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS* **2009**; 23(18):2479-84.
25. **Yılmaz G, Midilli K, Turkoglu S, Bayraktaroğlu Z, Kuşucu AM, Ozkan M, et al.** Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis* **2006**;10(4):286-90.
26. **Sayan M, Kumbasar Karaosmanoğlu H, Mete B, Gündüz A, Aydın O, Yemişen M, et al.** Molecular epidemiological analysis of HIV-1 pol gene sequences isolated in Istanbul, Turkey. *Mikrobiyol Bul* **2013**;47(1):87-97.
27. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), & Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS update. *Geneva, Switzerland*:**2016**.
28. Central of Disease Control (CDC). The global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2006**;55(31):841-4.
29. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2013; vol 25. Published February **2015**. [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/g-l/hiv\\_surveillance\\_report\\_vol\\_25.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/g-l/hiv_surveillance_report_vol_25.pdf).
30. Türkiye'de bildirilen HIV/AIDS vakalarının yıllara göre dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı) <https://www.thsk.gov.tr/guncel/haberler/198-bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-haberler/dunya-aidsgunu.html?highlight=YToxOntpOjA7czo0OiJoaXYiO30=> erişim zamanı mart **2017**.
31. **Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, MacKiman D, MacQueen K, Buchbinder SP.** Percontact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* **1999**;150(3):306-11.
32. **Nicolosi A, Corrêa Leite ML, Musicco M, Arici C, Gavazzeni G, Lazzarin A.** The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Epidemiology* **1994**;5(6):570-5.
33. **Seidlin M, Vogler M, Lee E, Lee YS, Dubin N.** Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. *AIDS* **1993**; 7(9):1247-54.

34. **Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL, et al.** Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet* **2012**; 380(9839):367-77.
35. **Siegrried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J.** Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**;(2):CD003362.
36. **Kibira SP, Sanoy IF, Daniel M, Atuyambe LM, Makumbi EF.** A comparison of sexual risk behaviours and HIV seroprevalence among circumcised and uncircumcised men before and after implementation of the safe male circumcision programme in Uganda. *BMC Public Health* **2016**;16(1):7.
37. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *BMJ* **1992**; 304(6830):809-13.
38. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, **2013**. UNAIDS Geneva. [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,850\\_53,en.asp](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,850_53,en.asp) (Accessed on December 09, 2013).
39. **Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, et al.** Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* **1995**; 333(26):1721-5.
40. **Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al.** Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pantrogodytes troglodytes*. *Nature* **1999**;397(6718):436-41.
41. Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS. The Gap Report. September **2014** [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf) (Accessed on May 20, 2015).
42. Global update on the health sector response to HIV, 2014. WHO, July **2014**. <http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2014/en/>.
43. **Freed EO, Martin AM.** Human Immunodeficiency Viruses: Replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; **2013**. p.1503-56.
44. **Griffith BF, Campbell S, Caliendo AM.** Human immunodeficiency viruses. In: Versalovic J, Carroll KC, Guido F, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC, USA: ASM Press; **2011**. p.1302-22.
45. **Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et.al.** A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* **2009**;15(8):871-2.
46. **Cicala C, Arthos J, Fauci AS.** HIV-1 envelope, integrins and co-receptor use in mucosal transmission of HIV. *J Transl Med* **2011**;9 Suppl 1:S2.
47. **Campbell EM, Hope TJ.** HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* **2015**;13(8):471-83.
48. **Coffin J, Swanstrom R.** HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2013**;3(1):a012526.
49. **Killian MS, Levy JA.** HIV/AIDS: 30 years of progress and future challenges. *Eur J Immunol* **2011**;41(12):3401-11.

50. Klatt EC. Pathology of AIDS. 25<sup>th</sup> ed. Savannah: Mercer University; 2014. p.10-22.
51. Fauci AS, Lane HC. (Gökengin D, çev.ed.). İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virusu Hastalığı: AIDS ve AIDS ile İlişkili Rahatsızlıklar. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., eds. (Biberoğlu K, çev. ed.) Harrison's principles of internal medicine Türkçe. 1. baskı. İstanbul: Nobel; 2013. p.1137-204.
52. Lackner AA, Lederman MM, Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(9):a007005.
53. Draenert R. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, ed. HIV 2015/2016. Hamburg: *Medizin Focus Verlag*; 2015:22-45.
54. Pierson T, McArthur J, Siliciano RF. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. *Annu Rev Immunol* 2000;18:665-708.
55. Walker BD, Yu XG. Unravelling the mechanisms of durable control of HIV-1. *Nat Rev Immunol* 2013;13(7):487-98.
56. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(10):702- 9.
57. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001;7(9):379-81.
58. Walker BD, Chakrabarti DS, Moss B, Paradis TJ, Flynn T, Durno AG, et al. HIV specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature* 1987;328(6128):345-8.
59. Addo MM, Yu XG, Rathod A, Cohen D, Eldridge RL, Strick D, et al. Comprehensive epitope analysis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) specific T-cell responses directed against the entire expressed HIV-1 genome demonstrate broadly directed responses, but no correlation to viral load. *J Virol* 2003;77(3):2081-92.
60. Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, Price DA, Gostick E, Adams WC, et al. PD-1 is a regulator of virus specific CD8+ T cell survival in HIV infection. *J Exp Med* 2006;203(10): 2281-92.
61. Février M, Dorgham K, Rebollo A. CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis. *Viruses* 2011;3(5):586-612.
62. Jones RB, Ndhlovu LC, et al. Tim-3 expression defines a novel population of dysfunctional T cells with highly elevated frequencies in progressive HIV-1 infection. *J Exp Med* 2008, 205: 2763-2779.
63. Harari A, Petitpierre S, Vallelian F, Pantaleo G. Skewed representation of functionally distinct populations of virus-specific CD4 T cells in HIV-1-infected subjects with progressive disease: changes after antiretroviral therapy. *Blood* 2004;103(3):966-72.
64. Angin M, Kwon DS, Streeck H, Wen F, King M, Rezai A, et al. Preserved function of regulatory T cells in chronic HIV-1 infection despite decreased numbers in blood and tissue. *J Infect Dis* 2012;205(10):1495-500.
65. 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* 2008;112(7):2826-35.

66. Ferre AL, Hunt PW, Critchfield JW, Young DH, Morris MM, Garcia JC, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood* 2009;113(17):3978-89.
67. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, et al. Persistence of HIV in gut associated lymphoid tissue despite long term antiretroviral therapy. *JID* 2008;197(5):714-20.
68. Yukl SA, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;202(10): 1553-61.
69. Miedema F, Hazenberg MD, Tesselaar K, van Baarle D, de Boer RJ, Borghans JA. Immune activation and collateral damage in AIDS pathogenesis. *Front Immunol* 2013;4: 298.
70. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-55.
71. Loke P, Favre D, Hunt PW, Leung JM, Kanwar B, Martin JN, et al. Correlating cellular and molecular signatures of mucosal immunity that distinguish HIV controllers from noncontrollers. *Blood* 2010;115(15):e20- 32.
72. Hoffmann C. Overview of Antiretroviral Agents. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2105/2016. 2015. 1<sup>st</sup> ed. Hamburg: *Medizin Fokus Verlag*; 2015. p.68-115.
73. Bartlett JG, Sax PE. Selecting antiretroviral regimens for the treatment naive HIV infected patient. UpToDate version 10.0.
74. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
75. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 8.0 October 2015. <http://www.eacso-society.org/Guidelines.aspx>.
76. British HIV Association Treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015. <http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>.
77. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003;36(8): 1070-3.
78. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;42(2):283-90.
79. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One* 2013;8(12): e80242.
80. Moore R, Keruly J, Gallant J. Tenofovir and renal dysfunction in clinical practice. Presented at: 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA.; 2007.
81. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(3):278-83.

82. **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. *Clin Infect Dis* **2008**;46(7):1111-8.
83. **Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al.** No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2012**;61(4):441-7.
84. **Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, et al.** Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS*. **2002**;16(16):2223-2225.
85. **Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al.** HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* **2008**;358(6):568-79.
86. **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 multicohort collaboration. *Lancet* **2008**;371(9622):1417-26.
87. **Meteb B.** "Antiretroviral Tedavi." *Turkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics* 9.1 **2016**: 101-107.
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):318-30.
89. **Spickett G, Dalglish AG.** Cellular immunology of HIV-infection. *Clinical and experimental immunology*, **1988** 71(1), 1.
90. **Yudkin, J. S., Juhan-Vague, I., Hawe, E., Humphries, S. E., Di Minno, G., Margaglione, M., ... & Mohamed-Ali, V.** Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. *Metabolism*, **2004**: 53(7), 852-857.
91. **Stone SF, Price P, Keane NM, Murray RJ, French MA.** Levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor are increased in HIV patients with a history of immune restoration disease after HAART. *HIV Med.* **2002**;3:21-27.
92. **Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group.** Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* **2008**;5:e203.
93. **Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka AK.** IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol.* 2000;1:510-514. 5.Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* **2006**;86:515-581.
94. **Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y.** Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: from inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators Inflamm.* **2012**;2012:693083.
95. **Reiter RJ.** Oxidative process and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* **1995**; 9: 526-533.

96. **Henricks PAJ, Nijkamp FP.** Reactive oxygen species as mediators in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. **2001**; 14:409-421.
97. **Freeman BA, Crapo JD.** Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria. *J Biol Chem* **1981**; 256:10986.
98. **Winslow RM.** Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion* **2013**; 53:42.
99. **Fridovich I.** Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol* **1998**; 201:1203.
100. **Waxman AB, Einarsson O, Seres T, et al.** Targeted lung expression of interleukin-11 enhances murine tolerance of 100% oxygen and diminishes hyperoxia-induced DNA fragmentation. *J Clin Invest* **1998**; 101:1970.
101. **Mantell LL, Lee PJ.** Signal transduction pathways in hyperoxia-induced lung cell death. *Mol Genet Metab* **2000**; 71:359.
102. **Nijs J, Meeus M, De Meirleir K.** "Chronic musculoskeletal pain in chronic fatigue syndrome: recent developments and therapeutic implications.". *Man Ther*, **2006**:11 (3): 187–91.
103. **Gems D, Partridge L.** "Stress-response hormesis and aging: "that which does not kill us makes us stronger" *Cell Metab*, **2008**:7 (3): 200–3.
104. **Meyers DG, Maloley PA, Weeks D.** "Safety of antioxidant vitamins". *Arch. Intern. Med*, **1996**:156 (9):925–35.
105. **Hardin SC, Larue CT, Oh MH, Jain V, Huber SC.** Coupling oxidative signals to protein phosphorylation via methionine oxidation in Arabidopsis. *Biochem J*, **2009**:422(2):305–312.
106. **Pratviel, Genevieve** "Chapter 7. Oxidative DNA Damage Mediated by Transition Metal Ions and Their Complexes". In Astrid Sigel, Helmut Sigel and Roland K. O. Sigel. *Interplay between Metal Ions and Nucleic Acids. Metal Ions in Life Sciences 10.* Springer, **2012**:201–216.
107. **Nathan C, Shiloh MU.** "Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens" *Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**:97 (16): 8841–8.
108. **Erel O.** A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* **2004**:37(4):277–85.
109. **Erel O.** A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* **2005**:38(12):1103–11.
110. **Lewis W, Copeland WC, Day B.** Mitochondrial DNA Depletion, Oxidative Stress and Mutation: Mechanisms of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Toxicity. *Laboratory Investigation*. **2001**; 81:777–790.
111. **Lewis W, Day BJ, Copeland WC.** Mitochondrial toxicity of nrti antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov*. **2003**; 2:812–822
112. **Macho A, Castedo M, Marchetti P, et al.** Mitochondrial dysfunctions in circulating T lymphocytes from human immunodeficiency virus-1 carriers. *Blood*. **1995**; 86:2481–2487.
113. **Pace GW, Leaf CD.** The role of oxidative stress in HIV disease. *Free Radic Biol Med*. **1995**; 19:523–528.

- 114. Walmsley SL, Winn LM, Harrison ML, et al.** Oxidative stress and thiol depletion in plasma and peripheral blood lymphocytes from HIV-infected patients: toxicological and pathological implications. *Aids*. **1997**; 11:1689–1697.
- 115. Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, et al.** Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet*. **1989**; 2:1294–1298.
- 116. Staal FJ, Ela SW, Roederer M, et al.** Glutathione deficiency and human immunodeficiency virus infection. *Lancet*. **1992**; 339:909–912.
- 117. Pervaiz S, Clement MV.** Hydrogen peroxide-induced apoptosis: oxidative or reductive stress? *Methods Enzymol*. **2002**; 352:150–159.
- 118. Rajasekaran NS, Connell P, Christians ES, et al.** Human alpha B-crystallin mutation causes oxido reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell*. **2007**; 130:427–439.
- 119. Choi J, Liu RM, Kundu RK, et al.** Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 Tat-transgenic mice. *J Biol Chem*. **2000**; 275:3693–3698.
- 120. Flores SC, Marecki JC, Harper KP, et al.** Tat protein of human immunodeficiency virus type 1 represses expression of manganese superoxide dismutase in HeLa cells. *Proc Natl Acad Sci*. **1993**; 90:7632–7636.
- 121. Raidel SM, Haase C, Jansen NR, et al.** Targeted myocardial transgenic expression of HIV Tat causes cardiomyopathy and mitochondrial damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2002**; 282:H1672–H1678.
- 122. Israel N, Gougerot-Pocidalo MA.** Oxidative stress in human immunodeficiency virus infection. *CMLS* **1997**;53:864–70.
- 123. Greenspan HC, Aruoma O.** Could oxidative stress initiate programmed cell death in HIV infection? A role from plant derived metabolites having synergistic antioxidant activity. *Chem Biol Interact* **1994**;143:145–8.
- 124. Sharon LW, Louise MW, Maureen LH, Jack PV, Peter GW.** Oxidative stress and thiol depletion in plasma and peripheral blood lymphocytes from HIV-infected patients: toxicological and pathological implications. *AIDS* **1997**;11:1689–97.
- 125. Marija Grdić Rajkovic, Lada Rumora, Karmela Barisic.** The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochemia Medica* **2011**;21(2):122-30.
- 126. Draganov DI, La Du BN.** Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* **2004**;369:78-88.
- 127. Aviram M.** Introduction to the serial review on paraoxonases, oxidative stress, and cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* **2004**;37:1301-3.
- 128. Su ND, Hung ND, Cheon-Ho P, Ree KM, Dai-Eun S.** Oxidative inactivation of lactonase activity of purified human paraoxonase 1(PON1). *Biochim Biophys Acta* **2009**;1790:155-60.
- 129. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST.** The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* **2005**;38:153-63.
- 130. Li HL, Liu DP, Liang CC.** Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases. *J Mol Med* **2003**;81:766-79.



131. **Deakin SP, James RW.** Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* **2004**;107:435-47.
132. **Durrington PN, Mackness B, Mackness MI.** The hunt for nutritional and pharmacological modulators of paraoxonase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2002**;22:1248-50.
133. **Marchegiani F, Marra M, Olivieri F, Cardelli M, James RW, Boemi M, Franceschi C.** Paraonase 1: genetics and activities during aging. *Rejuvenation Res* **2008**;11:113-27.
134. **Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE.** Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* **2005**;69:541-50.
135. **Mackness B, Durrington PN, Mackness MI.** The paraoxonase gene family and coronary heartdisease. *Curr Opin Lipidol* **2002**;13:357-62.
136. **Rose H, Woolley I, Hoy J, et al.** HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs. the effect of treatment. *Metabolism* **2006**;55:90-5.
137. **Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC.** Highdensity lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol* **2005**;46:1792-8.
138. **Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al.** Anti-inflammatory HDL becomes proinflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest* **1995**;96:2758-67.
139. **Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferré N, Marsillach J, Aragonès G, Camps J.** Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis*, **2007**;194(1), 175-181.
140. **Soliman EZ, Sharma S, Arastéh K, Wohl D, Achhra A, Tam- bussi G, et al.** Baseline cardiovascular risk in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* **2015**;16 Suppl 1:46-54.
141. **Zhou DT, Kodogo V, Chokuona KF, Gomo E, Oektedalen O, Stray-Pedersen B.** Dyslipidemia and cardiovascular disease risk pro les of patients attending an HIV treatment clinic in Harare, Zimbabwe. *HIV AIDS (Auckl)* **2015**;7:145-55.
142. **Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al.** Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune De c Syndr* **2003**;33:506-12.
143. **Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al.** Ischemic heart disease in HIV-infect- ed and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* **2007**;44:1625-31.
144. **Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AI, Visseren FL, Arends JE.** Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovas- cular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med* **2016**;17:289-97.
145. **Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud 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**;17:1179-93.
146. **Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al.** Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* **2006**;7:404-10.

147. Uysal S, Başoğlu M. T., Boydak B, Gökengin D. HIV hastalarında dislipidemi ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017;45(2).
148. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, et al. Risk of cardiovascular events and blood pressure control in hypertensive HIV-infected patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:396–404.
149. Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma Derneği, “Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu” 2016:19-23.
150. Baruchel, Sylvain, and Mark A. Wainberg. "The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus." *Journal of leukocyte biology* 52.1, 1992: 111-114.
151. Celikbas A, Ergonul O, Baykam N, Eren S, Esener H, Eroğlu M, Dokuzoguz B. Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 2008;7(1), 42-45.
152. Ertunc B, Kaya S, Koksali I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. *The Eurasian Journal of Medicine*, 2016;48(3), 157.
153. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, et al. HIV/AIDS’li 36 olgunun retrospektif analizi. *Klinik Dergisi* 2011;24(1):11-6.
154. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Nazlican O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*. 2011;12(2):104-8.
155. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997; 278:58.
156. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, et al. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1998;128(8):613.
157. Alp E, Bozkurt I, Doganay M. Epidemiological and clinical characteristics of HIV/AIDS patients followed-up in Cappadocia region: 18 years experience. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(1):125-36.
158. Markowicz, S., Delforge, M., Necsoi, C., & De Wit, S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case-control study: comparison of the D: A: D and Framingham equations. *Journal of the International AIDS Society*, 2014;17(4).
159. Bergersen B. M, Sandvik L, Bruun J. N, Tonstad S. Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2004;23(8), 625-630.
160. Mandas A, Iorio E. L, Congiu M. G, Balestrieri C, Mereu A, Cau, D, Curreli N. Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. *BioMed Research International*, 2009.
161. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. AGE's and carbonyl stress: potential pathogenic factors of long-term ureamic complications. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15(suppl 2):S7-10.
162. Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: source, Biochemistry and role in human disease. *American Journal of Medicine* 1991;S114-122.

- 163.Ngondi J. L, Oben J, Forkah D. M, Etame L. H, Mbanya D.** The effect of different combination therapies on oxidative stress markers in HIV infected patients in Cameroon. *AIDS research and therapy*, **2006**:3(1), 19.
- 164.Mackness MI, Durrington PN, Ayub A.** Low serum paraoxonase: a risk factor for atherosclerotic disease. *Chemico-Biological Interactions* **1999**, 119- 120:389-397.
- 165.Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al.** Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function. *J Clin invest* **1998**, 101: 1881- 1590.
- 166.Veloso S, Peraire J, Vilades C, Lopez-Dupla M, Escote X, Olona M, Vidal F.** Pharmacogenetics of the metabolic disturbances and atherosclerosis associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Current pharmaceutical design*, **2010**:16(30), 3379-3389.
- 167.Parra S, Marsillach J, Aragonés G, Beltrán R, Montero M, Coll B,Camps J.** Paraoxonase-1 gene haplotypes are associated with metabolic disturbances, atherosclerosis, and immunologic outcome in HIV-infected patients. *Journal of Infectious Diseases*, **2010**:201(4), 627-634.
- 168.Pereira S. A, Batuca J. R, Caixas U, Branco T, Delgado-Alves J, Germano I, Monteiro E. C.** Effect of efavirenz on high-density lipoprotein antioxidant properties in HIV-infected patients. *British journal of clinical pharmacology*, **2009**: 68(6), 891-897.
- 169.Bobin-Dubigeon C, Biron C, Volteau C, Piroth L, Biron A, Perré P, Bard J. M.** Short communication: paraoxonase 1 (PON1) in French HIV-infected patients under antiretroviral therapy: relationship with the metabolic syndrome and inflammation. *AIDS research and human retroviruses*, **2013**:29(12), 1571-1574.
- 170.Weiß M, Kost B, Renner-Müller I, Wolf E, Mylonas I, Brüning A.** Efavirenz causes oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy in endothelial cells. *Cardiovascular toxicology*, **2016**:16(1), 90-99.
- 171.Jamaluddin M. S, Lin P. H, Yao Q, Chen C.** Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis*, **2010**:208(1), 104-111.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Mehmet Akif BOZKURT  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 12.10.1985/ Adıyaman  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Huzurevleri Mah. 77126 Sok. Arcadia Apt.  
No:2/29 Çukurova/Adana  
**Telefon** : 0 (554) 891 20 37  
**E-Mail** : [mehmetakifbozkurt@hotmail.com](mailto:mehmetakifbozkurt@hotmail.com)  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi (2009)  
**Görev Yeri** : Çukurova Üniversitesi  
**Yabancı Dili** : İngilizce