

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**HIV(+) HASTALARDA KARDİOVASKÜLER RİSKİ**  
**BELİRLEMEDE CIMT (KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI)**  
**TESTİNİN TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selin ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL**

**İZMİR**

**HAZİRAN-2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince aldığımız eğitimin kalitesini arttırmaya çalışan, hem mesleğe hem hayata dair bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve aynı zamanda tez danışmanım olarak tezimin tamamlanmasında özen ve sabırla bana destek olan kliniğimiz eğitim sorumlusu sayın hocam Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL'a,

Hem uzmanlık eğitimi hem yaşama ilişkin her konuda samimiyetle bilgi ve tecrübelerini paylaşıp, insana zor zamanında yuvasında olduğu hissini yaşatan değerli eğitim görevlileri; Uzm. Dr. İlknur Vardar'a ve Uzm. Dr. Serap URAL' a,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışma ortamımı renkli ve samimi kılan kliniğimiz değerli uzmanları; Uzm. Dr. Sibel EL' e, Doç Dr. Figen KAPTAN AYDOĞMUŞ' a, Doç. Dr. Nesrin AKBAŞ TÜRKER' e, Uzm. Dr. Bahar KOPRAMAN ÖRMEN' e, Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK 'a, Uzm. Dr. Suna ÖĞÜCÜ DURĞUN' a ve Uzm. Öğr. Görevlisi Salih Atakan NEMLİ' ye,

Tez çalışmamın radyolojik görüntüleme işlemini titizlik ve özveriyle yapan ve bu süreçte beni destekleyen hastanemiz Radyoloji Bölümü'nden Uzm. Dr. Bilge BİRLİK'e,

Gece gündüz birlikte çalıştığımız, asistan hekim arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize,

Sevgi ve özveriyle beni büyüten, bana her zaman rahat çalışma ortamı yaratan, bu yolda beni destekleyen anne ve babama, sevgili kardeşime,

Kendisi de bu yollardan geçmiş biri olarak her yardıma ihtiyacım olduğunda yanımda olan, sürekli fikir alışverişinde bulunduğum, mesleğinde ve özel hayatında vicdanı ve dürüstlüğüne takdir ettiğim, sevgi ve saygıyla bağlı olduğum eşim Emre'ye,

Ve burada adını saymadığım emeği geçen, yolumun kesiştiği herkese sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışması sıkıntılı günlerimde bana mucize olarak geliveren, kalbimi ve dünyamı aydınlatan ışığım, gün güneşim kızım Nehir'e ithaf olunur.

Selin Özdemir

İzmir-2019

# İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
İçindekiler	II
Şekiller ve Tablolar	III
Kısaltmalar	IV - V - VI
<b>1.GİRİŞ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1.AIDS Tarihçesi	2
2.1.1 Dünyada ve Ülkemizde AIDS	3
2.2 HIV Enfeksiyonunun Kliniği	4
2.3 HIV Enfeksiyonu Tedavisi	7
2.3.1 Tedavi Seçenekleri	8
2.3.2 Güncel Rehberler Eşliğinde Tedavi Önerileri	9
2.4 HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	13
2.4.1 Antiretroviral İlaç Gruplarının Lipid Seviyeleri Üzerine Etkisi	14
<b>3.MATERYAL-METOT:</b>	16
3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Hasta Grupları	16
3.2 CIMT Ölçümü	18
3.3 İstatiksel Analiz	18
<b>4.BULGULAR</b>	19
<b>5.TARTIŞMA</b>	29
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	36
<b>7.ÖZET</b>	37
<b>8.SUMMARY</b>	38
<b>9.KAYNAKLAR</b>	38

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Hasta gruplarına göre CIMT ortanca değerleri

## TABLolar

**Tablo-1:** CDC HIV Sınıflaması

**Tablo-2:** CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri

**Tablo 3:** FDA Tarafından Onaylanmış HIV/AIDS Tedavisinde Kullanılan İlaç Grupları ve Listesi

**Tablo 4:** Daha Önce Tedavi Kullanmamış HIV Pozitif Erişkinler İçin Tedavi Önerileri

**Tablo 5:** Daha Önce Tedavi Kullanmamış HIV Pozitif Erişkinler İçin İlk Seçilecek Karma Rejim DHSS Rehberi

**Tablo 6:** Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

**Tablo 7:** Çalışma ve kontrol grubunun biyofiziksel özellikleri

**Tablo.8:** Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar ölçüm verileri

**Tablo.9:** Çalışma ve Kontrol Gruplarının CIMT Ölçüm Verileri

**Tablo 10:** HIV(+) hasta grubunun hastalığa ilişkin verileri

**Tablo 11:** Subklinik ateroskleroz varlığına göre HIV(+) hastaların biyofiziksel özellikleri ve sosyal alışkanlık verileri

**Tablo 12:** Subklinik Ateroskleroz varlığına göre grupların laboratuvar verileri

**Tablo 13:** Subklinik Ateroskleroz varlığına göre grupların kardiyovasküler hastalık risk skorlamalarıyla olan ilişkisi

**Tablo 14:** HIV tanısı alma süreleri, tedavi süreleri ve tedavide kullanılan ilaç grupları

## KISALTMALAR

**ABC:** Abakavir

**ACC/AHA:** Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği

**ACC/AHA KVHRS:** Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği  
Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru

**AIDS:** Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**ART:** Antiretroviral Tedavi

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ATV:** Atazanavir

**AZT, ZDV:** Azidotimidin, Zidovudin

**BIC:** Bictegravir

**c:** Kobisistat

**CD:** Cluster of Differentiation, Başkalaşım Kümesi

**CDC:** Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Ve Önleme Merkezi

**CIMT :** Karotis İntima Media Kalınlığı

**CMV:** Sitomegalovirüs

**CRP:** C-Reaktif Protein

**D:A:D:** Data Collection On The Adverse Effects Of Anti-HIV Drugs,

Uluslararası Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerini Toplama Grubu

**D:A:D KVHRS:** Uluslararası Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerini Toplama Grubu  
Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru

**d4T:** Stavudin

**ddC:** Zalsitabin

**ddI:** Didanozin

**DHHS:** U.S. Department Of Health And Human Services, Amerikan Sağlık Ve İnsan Servisleri

**DLV:** Delavirdin

**DM:** Diabetes Mellitus

**DOR:** Doravirin

**DRV:** Darunavir

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DTG:** Dolutegravir

**EFV:** Efavirenz

**EKG:** Elektrokardiyogram

**ELİSA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**ETV:** Etravirin

**EVG:** Elvitegravir

**FDA:** U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

**FPV:** Fosamprenavir

**FRS-KVH-10:** Framingham 10 Yıllık Genel Kardiyovasküler Hastalık Risk Skoru

**FTC:** Emtrisitabin

**HAART:** Highly Active Antiretroviral Treatment, Yüksek Etkinlikli Antiretroviral Tedavi

**HCV:** Hepatit C Virüsü

**HDL-k:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

**HIV:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

**HIV RNA:** Viral Yük, hasta serumunun mililitresinde saptanan HIV ribonükleik asit kopya sayısı

**HLA:** Human Leukocyte Antigen, İnsan Lökosit Antijeni

**HT:** Hipertansiyon

**HTLV:** T-Lenfotropik Retrovirüs

**IDV:** İndinavir

**INSTI:** İntegraz İnhibitörleri

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalık

**LAV :**Lymphadenopathy Associated Virus

**LDL-k:** Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

**LPV/r:** Lopinavir/Ritonavir

**MI:** Miyokard Enfarktüsü

**MVC:** Maravirok

**NNRTI:** Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

**NRTI:** Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

**NVP:** Nevirapin

**PI:** Proteaz İnhibitörleri

**PGL:** Persistan Generalize Lenfadenopati

**RAL:** Raltegravir

**RPV:** Rilpivirin

**RTV, r:** Ritonavir

**SQV:** Sakinavir

**T.C.:**Türkiye Cumhuriyeti

**T20:** Enfuvirtid

**TAF:** Tenofovir Alafenamid Fumarat

**TDF:** Tenofovir Disoproksil Fumarat

**TK:** Total Kolesterol

**TPV:** Tipranavir

**UNAIDS:** The Joint United Nations Programme On HIV/AIDS, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

**3TC:** Lamivudin

## GİRİŞ

Günümüzde HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte hastaların tedavisinde kullanılan yeni kuşak antiretroviral tedavi (ART) seçenekleri ile hastaların yaşam süreleri uzamış, bununla birlikte iyi yönetilmediği takdirde mortalite nedeni olabilecek kronik sorunlar ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalara göre HIV ile enfekte bireyler normal bireylerden daha fazla komorbiditeyle karşı karşıya kalmakta ya da aynı komorbidite nedenleriyle 10 yıl daha önce karşılaşmaktadırlar (1). Bu kronik durumların başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (2). HIV enfeksiyonu taşıyan bireyler aterosklerozis oluşumu ve miyokardiyal infarktüs gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar (3). HIV(+) hastalarda aterosklerozisin patogenezinde; HIV(+) bireylerin sahip olduğu sosyal riskler, HIV enfeksiyonunun neden olduğu sürekli inflamasyon ve kullanılan ART'nin yan etkileri bu ilişkiyi açıklamakta bize yardımcı olmaktadır (4, 5). HIV(+) hastalarda tedaviden bağımsız dislipidemi; LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) düzeylerinde düşme ve trigliserid (TG), VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerinde artışla ortaya çıkabilir. Tedavi sonrası ise TG, total kolesterol ve LDL düzeylerinde artma görülebilir (6). Lipid metabolizmasındaki bu değişiklikler de aterosklerotik damar hastalıklarının HIV ile enfekte bireylerde normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmesine zemin hazırlamaktadır (6).

HIV (+) hasta takibinde kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede; normal popülasyon için hazırlanmış; hastanın özgeçmiş, sosyal risk faktörleri, sürekli kullandığı ilaçlar, sistolik kan basıncı ve kolesterol değerleri göz önüne alınarak hesaplanan Framingham risk skoru (FRS-KVH-10), Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği kardiyovasküler hastalık risk skoru (ACC/AHA KVHRS) ve yalnız HIV ile enfekte kohortun verileri derlenerek geliştirilen Uluslararası Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerini Toplama Grubu kardiyovasküler hastalık risk skoru (D:A:D-KVHRS) kullanılmaktadır. Bu risk skorları geliştirildikleri hasta gruplarından farklı etnik, genetik ve çevresel faktörlere sahip hasta gruplarında denendiğinde belirlenen riskin gerçekte görülen kardiyovasküler olaylardan daha fazla ya da daha az olduğu literatürde birçok çalışmayla gösterilmiştir (7).



Kardiyovasküler hastalık riskini ve aterosklerozisi önceden belirlemede kullanılan eforlu EKG (elektrokardiyogram), myokardiyal perfüzyon sintigrafisi, koroner bilgisayarlı tomografi angiografisi, konvensiyonel koroner angiografinin yanı sıra CIMT (karotis intima media kalınlığı) ölçümü yönteminin de ekonomik, noninvaziv ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8, 9).

Kardiyovasküler riski belirlemek, antiretroviral tedavi seçiminde, yaşam değişiklikleri için önlem almada ve gerektiğinde hiperkolesterolemi tedavisi planlamada önemlidir. Bu çalışmada bir Eğitim Araştırma/Üniversite hastanesinde takip edilen HIV(+) hastaların CIMT ölçümleri ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilerek kardiyovasküler hastalık açısından taşıdıkları riskin ortaya konması amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.AIDS Tarihçesi**

İlk edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) *Pneumocystis carinii* (*P. jiroveci*, PCP) pnömonisi saptanan 5 genç homoseksüel erkek hastada Haziran 1981 de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bildirilmiştir (10). Yine aynı yıl içinde sağlıklı olduğu düşünülen 29 homoseksüel olguda da HIV ile ilişkili kaposi sarkomu tanımlanmıştır (11). Fransa'da 1983'de lenfadenopatisi olan genç bir hastadan 'lenfadenopati ilişkili virüs' ü (lymphadenopathy associated virus: LAV) izole edildi. (12). Yine aynı yıl Amerika'da AIDS etkeni izole edildi buna T lenfositlere olan tropizm göstermesi nedeniyle 'insan T-lenfotrop virüs' (human T lymphotropik virus 3: HTLV3) adı verildi (13). Her iki araştırmacı grubu 1984'te ortak bir toplantı yaparak buldukları virüslerin birbirleriyle eşleşen virüsler olduğunu açıkladılar. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi, elektron mikroskopisinde retrovirüslerin lentivirüs alt grubuna ait olduğu gösterilen bu virüsü 'insan immün yetmezlik virüsü' (human immunodeficiency virus:HIV) olarak isimlendirmiştir. İlk saptandığı hasta gruplarının homoseksüel bireyler olması üzerine cinsel tercihe özgü bir hastalık olarak düşünülen bu sendrom, çok kısa

zamanda damar içi ilaç kullanan ve kan transfüzyonu yapılan her iki cinsten olguların da bildirilmesiyle kamuoyundan hakettiği önemi almıştır .

Uluslararası Gıda ve İlaç Uygulamaları Kurumu (US Food and Drug Administration,FDA) 1985'te kanda HIV antikorlarını saptayan ilk ticari ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testine onay verdi ve CDC transfüzyon kanlarının taranması konusunda bir kılavuz yayınladı (14).

### **2.2.1 Dünyada ve Ülkemizde AIDS**

Bileşmiş Milletler HIV/AIDS Programı'nın (UNAIDS, The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) Temmuz 2018'de yayımladığı son verilere göre; 2017 yılında dünya genelinde HIV ile yaşayan insan sayısı 36,9 milyon (31.1 milyon–43.9 milyon), yeni tanı alan HIV enfeksiyonu 1,8 milyon (1,8 milyon-2,4 milyon) olup HIV nedeniyle hayatını kaybeden insan sayısı ise 940 000 (670 000-1,3 milyon) olarak bildirilmiştir. Yine UNAIDS'in raporuna göre 36,9 milyon HIV(+) bireyin 1,8 milyonu çocuk (<15 yaş) ve 18,2 milyonu kadındır. Bu raporda 2017 yılında çocuklarda saptanan yeni HIV enfeksiyonu 180 000'dir. Buna göre 2010 yılından bu yana çocuklarda 1,4 milyon yeni HIV enfeksiyonunun önüne geçilmiştir fakat programın 2018 yılı için belirlediği; çocuklarda yeni HIV enfeksiyonunun eliminasyonu hedefine ulaşılmasının zor olduğu da raporda vurgulanmıştır (15).

Ülkemizde ilk HIV bildirimini iki hastada 1985 yılında yapılmıştır (16). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın istatistiksel verilerine göre 1985 yılından 1 Kasım 2018 tarihine kadar doğrulaması yapılan 18557 HIV (+) kişi ve 1736 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %79,6'sı erkek, %20,4'ü kadın olup %15,3'ü yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-34 yaş aralığıdır. Bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, vakaların %49,6'sının cinsel yolla bulaşmakta olduğu, cinsel yolla bulaştığı bildirilen bu vakaların %71'inin bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca, vakaların %1,3'ünün bulaşma yolu damar içi madde kullanımı olup %48,3'ünün bulaş yolu bilinmemektedir. Yıllar itibariyle bildirilen vaka sayılarında artış izlenmektedir. 2011 yılında HIV pozitif kişi sayısı 673 iken, 2017 yılında bu sayı dört katından daha fazla

artış göstererek HIV pozitif kişi sayısı 3029 olmuştur. 2018 yılı Kasım ayı itibari ile bu sayı 2122'dir (17).

## 2.2 HIV Enfeksiyonunun Kliniği

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) Retroviridae ailesinin Lentivirüs genusuna aittir. HIV-1 ve HIV-2 olarak birbirine biyolojik olarak benzeyen iki alt gruba ayrılır. HIV-1, HIV-2'ye göre dünya üzerinde de daha yaygındır ve AIDS'e ilerleme olasılığı daha yüksektir (18). HIV'e maruz kalmanın yolu, alınan viral doz, hastanın immünogenetik zemini ve eş zamanlı geçirilen enfeksiyonlar bulaşma olasılığını etkiler. HIV-1 ile enfekte hastaların kanında günler içinde hızla virüs sayısı yükselir. Yüksek viral titre ve yaygın hastalık, lenfoid sistemi ve merkezi sinir sistemini hedef alır (19). 'Akut retroviral sendrom' veya 'akut HIV enfeksiyonu' denen genellikle 4 haftadan kısa süren bu tabloda; makulopapuler raş, ateş, miyalji ve lenfadenopati yer alır. Çeşitli hastalıklarda karşımıza çıkabilen ve sebat etmeyen bu belirtiler nedeniyle hastaların çok azı akut retroviral sendrom fazında tanı alabilir. Erken enfeksiyon döneminde semptomların olması ve 14 günden uzun sürmesi enfeksiyonun AIDS'e hızlı ilerleyeceğine işaret edebilir. Erken HIV enfeksiyonu dönemi ve sonrasında, sitotoksik CD8 lenfositler, viral yükü düşürmede ve CD4 hücrelerin yıkımını engellemede önemli rol oynarlar (20). Genellikle bu fazı takip eden birkaç yıl süren asemptomatik klinik evrenin ardından ortaya çıkan HIV ile ilişkili semptom ve hastalıklar CDC tarafından kategori B ve kategori C olarak sınıflandırılmıştır. CD4 seviyesine ve kliniğe göre CDC tarafından yapılan HIV evrelemesi aşağıda verilmiştir (Tablo 1-2).

**Tablo-1 -CDC HIV Sınıflamas (21)**

CD4 Hücre Sayımına Göre Kategoriler	Klinik Kategoriler		
	A	B	C
a	Asemptomatik,Akut	Semptomatik A	AIDS
b	HIV veya PGL	veya C değil	Tanımlayıcı Hastalıklar
1			
0(1) $\geq 500$ hücre/ $\mu$ L	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/ $\mu$ L	A2	B2	C2
(3) $< 200$ cells/ $\mu$ L	A3	B3	C3
2			
PGL: Persistan Generalize Lenfadenopati			

**Tablo-2-CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri (21)**

<b>Kategori A :</b> <b>Asemptomatik HIV enfeksiyonu</b>  Asemptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati
<b>Kategori B :</b> <b>Semptomatik HIV enfeksiyonu</b>  Basiller anjiyomatöz Orofaringeal kandidiyaz Tedaviye az yanıt veren vulvovajinal kandidiyaz Servikal displazi/karsinoma in situ Konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal, kilo kaybı gibi) Oral tüylü lökoplaki Herpes zoster enfeksiyonu (en az iki epizod, birden fazla dermatomda) İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tubo-ovaryen apseyle komplike olan ) Periferel nöropati

**Kategori C :  
AIDS tanımlayıcı hastalıklar**

Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazı  
Özofageal kandidiyaz  
Sitomegalovirus enfeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç)  
Sitomegalovirus retiniti (görme kaybıyla birlikte)  
HIV'e bağlı ensefalopati  
Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni ya da özofajit  
Disemine ya da akciğer dışı histoplazmoz  
Kronik intestinal isosporiyaz (>1 ay)  
Kaposi sarkomu  
Disemine ya da akciğer dışı koksidiyoidomikoz  
Akciğer dışı kriptokok enfeksiyonu  
Kronik intestinal kriptosporidiyoz (> 1 ay)  
Burkitt lenfoması  
İmmünoblastik lenfoma  
Primer santral sinir sistemi lenfoması  
Disemine *Mycobacterium avium intracellulare* kompleksi ya da *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu  
İdentifiye edilemeyen diğer *Mycobacterium* türlerinin enfeksiyonu  
*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi  
Yineleyen pnömoniler (yılda ikiden fazla)  
Progresif multifokal lökoensefalopati  
Yineleyen *Salmonella* sepsisi  
Tüberküloz  
Kraniyal toksoplazmoz  
HIV tükenmişlik sendromu  
İnvaziv serviks kanseri

B kategorisindeki semptomlar AIDS tanımlamakta kullanılmaz, fakat immün sistemde yetmezlik açısından dikkat uyandırıcıdır ve bu semptomlar ortaya çıktığında CD4 hücre sayıları 500' ün altına inmeye başlamıştır. CD4 hücrelerinin 8-10 yıl içinde 200 hücre/ $\mu$ L altına inmesiyle kategori C de gruplanan semptomların görüldüğü AIDS tablosu ortaya çıkar. *Pneumocystis Jiroveci* pnömonisi en sık karşılaşılan AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyondur (22). CD4 sayıları 50 hücre/mikrolitrenin altına indiğinde tablo ileri evre HIV enfeksiyonu kabul edilir. *M. avium* enfeksiyonları ve CMV retiniti genellikle bu evrede görülür. Tedavisiz takip edilen hastalarda bu tablo 2-4 yıl gibi kısa bir sürede ölümle sonuçlanır (23).

HIV'nün vücuda girişinden kısa süre sonra viral yük düzeyi [viral yük; hasta serumunun mililitresinde saptanan HIV ribonükleik (HIVRNA) asit kopya sayısıdır] en yüksek seviyeye ulaşır , immün sistemin olaya katılmasıyla bu değer %1'lik

düşme görülür. Bu yeni HIV-RNA düzeyine ‘viral yük eşik değeri’ ismi verilir. Yapılan araştırmalarda bu değeri hastalığın ilerleyişi açısından belirleyici olarak saptanmıştır (24, 25). Eşik değeri yüksekliğine virüsün hedef hücresi olan CD4+ T lenfosit sayısındaki hızlı düşüş de eşlik etmektedir. Erken dönemde CD4 sayıları ne kadar çok düşerse hastalığın o oranda hızlı seyir göstereceğinden bahsedilebilir (23).

İnsan immün yetmezlik virüsüne karşı serokonversiyonda oluşan antikorların saptanması kullanılan tanı yöntemine göre değişebilmekle birlikte genellikle ilk 6 ay içinde pozitifleştiği bildirilmiştir. Laboratuvar alanındaki ilerlemeler ve 4. kuşak ELISA testlerinin kullanılmaya başlaması ile bu süre 2-4 haftaya kadar düşürülebilmektedir. Tanı için istenen anti HIV antikor testlerinin negatif olması enfeksiyonu dışlamaya yetmeyebilir. Klinik olarak akut HIV enfeksiyonu düşünülen durumlarda, mümkünse p-24 antijeni içeren antikor testleri (4. kuşak immünolojik testler) kullanılmalıdır. Bu testler negatif sonuçlanırsa, bir- iki hafta sonra tekrar edilmesi, ya da viral yük araştırılması uygundur (26).

İlk 6 ay tamamlandıktan sonra hastalığın kronik dönemi başlar. Kronik dönemde hastada genellikle yakınma olmaksızın persistan jeneralize lenfadenopati muayene bulgusu ile karşılaşılabilen ilk asemptomatik evre karşımıza çıkar. Asemptomatik dönem boyunca lenfoid dokuda viral replikasyon ve viral yıkım sürmekte, ancak periferik kanda viral yük, nisbeten sabit bir seviyede tutulabilmektedir. Dönemin başlarında yaklaşık 800 kopya / $\mu$ L civarında olan CD4 hücreleri yavaş ama devamlı bir şekilde ve yılda ortalama 50 kopya civarında düşmeye devam eder (30-90 kopya/ yıl) (27).

### **2.3 HIV Enfeksiyonu Tedavisi**

HIV enfeksiyonu tedavisinin amacı HIV’e bağlı morbidite, mortaliteyi azaltmak, hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmesini sağlamak ve bulaşı engellemektir (28). İlk nükleozid analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan azidotimidinin (AZT) bulunmasıyla tedavi serüveni başlamıştır. AZT'nin sağkalıma etkisinin yeterli olmadığı kısa zamanda anlaşılmış ve daha sonra zidovudine (ZDV) geliştirilmiştir. Ardından yine NRTI olan üç preparat : zalcitabine (ddC), didanosine (ddI) ve

stavudine (d4T) geliştirilmiştir (29). Sitidin analogu olan lamivudinin (3TC) geliştirilmesiyle iki NRTI'nın kombinasyonu kullanılmış ama bu konuda yapılan çalışma raporlarında virüsün baskılanması için tek başına veya kombinasyona eklenerek kullanılacak yeni ilaç gruplarına ihtiyaç duyulmuştur (30). İlk proteaz inhibitörü olan sakinavir (SQV) 1995'te, ilk nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan nevirapin ise (NVP) FDA tarafından 1996'da onaylandı. Bir yıl sonra ise yine bir proteaz inhibitörü olan indinavirin kullanıma girmesiyle yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (Highly active antiretroviral therapy, HAART) stratejisi HIV tedavisinde tanımlandı (17). Tedavide bu etkili tutumun benimsenmesiyle AIDS özellikle gelişmiş ülkelerde, 25-44 yaş aralığındaki ölümlerin başta gelen nedeni olmaktan çıkmış, kronik bir hastalık halini almıştır (31). Bununla birlikte yıllar içinde, antiretroviral tedavideki ilaçların sürekli kullanılması gerekliliği, çok sayıda ve gün içinde çok kez tablet alınması, kullanıma başladıktan kısa süre sonra ve yıllar sonra oluşturdukları yan etkiler ve tüm bunların tedaviye uyumu etkilemesi sorun haline gelmiştir (32). Bu nedenlerle yakın zamana dek kılavuzlarda antiretroviral tedaviye hemen başlanmaması, CD4<200 hücre/µl olana kadar beklenmesi önerilmekteydi. Yeni ilaç grupları ve günde tek tablette bir araya getirilmiş rejimler kullanılmaya başlanıldığı günümüzde ise tedaviye başlama kararının hastalığın evresinden bağımsız olarak verilmesi önerilmekte, kişinin tedaviye uyum olasılığı, eşlik eden kronik hastalıkları, yaşı gibi kişisel faktörlere göre bireye özgü tedavi seçimi yapılmaktadır (33).

### **2.3.1 Tedavi Seçenekleri**

ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı (DHHS), Avrupa Klinik AIDS Derneği (EACS), İngiliz HIV Derneği (BHIVA) rehberleri ve DSÖ tanı almış tüm HIV pozitif olgularda, CD4 hücre sayısına bakılmaksızın ART başlanmasını önermektedir (34-36). Tedavinin acilen başlanması gereken durumlar ise aşağıda belirtilmiştir (35) :

- Gebelik
- AIDS'i tanımlayıcı durum
- Akut fırsatçı infeksiyonlar
- CD4+ T lenfosit sayısı < 200/mm<sup>3</sup>
- HIV'le ilişkili nefropati
- Akut HIV infeksiyonu
- Hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu
- Hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış HIV/AIDS tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının listesi aşağıdaki tabloda görülmektedir (37). (Tablo- 3)

### **2.3.2 Güncel Rehberler Eşliğinde Tedavi Önerileri**

Günümüzde benimsenmiş yaklaşımda CD4 hücre sayısına bakılmaksızın HIV enfeksiyonu tanısı konulduğu andan itibaren tedaviye başlanması önerisi TEMPRANO ve START adında iki randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. TEMPRANO çalışmasında HIV1 veya HIV2 ile enfekte olan ve CD4 hücre sayısı <800 hücre/mikrolitre olan hastalar 30 ay takip edilmiş, primer sonlanım noktası olarak; HIV tanımlayıcı hastalık, HIV ile ilişkili olmayan kanserler, AIDS ilişkili olmayan bakteriyel hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı ölüm olarak tanımlanmıştır. Erken ART başlanan grupta ART ertelenen gruba göre ölüm ve ciddi olaylar anlamlı oranda daha az görülmüştür (38). START çalışmasında ise CD4 hücre sayısı >500 / mikrolitre olan 4685 HIV pozitif hasta alınmış, primer



**Tablo 3-FDA Tarafından Onaylanmış HIV/AIDS Tedavisinde Kullanılan İlaç Grupları ve Listesi (37)**

RTI	NNRTI	PI	INSTI	CCR5 koreseptör antagonistleri	Füzyon inhibitörleri
Abakavir (ABC) Didanozin (ddI) Stavudin (d4T) Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) Tenofovir alafenamid (TAF) Emtrisitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Zalsitabin (ddC) Zidovudin (ZDV, AZT)	Delavirdin(DLV) Efavirenz (EFV) Etravirin (ETV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Doravirin (DOR)	Amprenavir (APV) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) İdinavir (IDV) Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV, r) Sakinavir (SQV) Tipranavir (TPV)	Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Bictegravir (BIC)	Maravirok (MVC)	Enfuvirtid (T20)
<b>Kombinasyon formülasyonları</b>					
Elvitegravir+kobisistat+emtrisitabin+tenofovir disoproksil fumarat(EVG/c/FTC/TDF)					
Elvitegravir + kobisistat + emtrisitabin + tenofovir alafenamid (EVG/c/FTC/TAF)					
Bictegravir+ tenofovir alafenamid + Emtrisitabin (BIC/TAF /FTC)					
Emtrisitabin + rilpivirin + tenofovir alafenamid (FTC/RPV/TAF)					
Emtrisitabin + tenofovir alafenamid (FTC/TAF)					
Efavirenz+lamivudin+ tenofovir disoproksil fumarat (EFV/3TC/TDF)					
Doravirin+ tenofovir disoproksil fumarat + lamivudin (DOR/TDF/3TC)					
Doravirin+ tenofovir alafenamid + lamivudin (DOR/TAF/3TC)					
Abakavir + lamivudin (ABC/3TC)					
Abakavir + dolutegravir + lamivudin (ABC/DTG/3TC)					
Abakavir + lamivudin + zidovudin (ABC/3TC/ZDV)					
Tenofovir disoproksil fumarat + emtrisitabin (TDF/FTC)					
Tenofovir disoproksil fumarat + emtrisitabin + efavirenz (TDF/FTC/EFV)					
Tenofovir disoproksil fumarat + emtrisitabin + rilpivirin (TDF/FTC/RPV)					
Tenofovir disoproksil fumarat +lamivudin (3TC/TDF)					
Zidovudin + lamivudin (ZDV/3TC)					
Atazanavir + kobisistat (ATV/c)					
Darunavir etanolat + kobisistat (DRV/c)					
Darunavir etanolat+kobisistat+ emtrisitabin + tenofovir alafenamid (DRC/c/FTC/TAF)					

sonlanım noktası olarak HIV'e bağılı ciddi olaylar, HIV'e bağılı olmayan ciddi olaylar ve herhangi bir nedenle ölüm olarak belirlenmiştir. Hastalar erken tedavi başlanan ve acil ART başlamayı gerektirecek durum veya CD4<350 h/mikrolitre olana kadar ertelenen grup olarak ikiye ayrılmıştır.Yaklaşık 3 yıl sürdürülen çalışmada primer sonuçlar erken tedavi başlanan grupta diğ er gruba göre %50 daha az saptanmıştır (39) .

Avrupa Klinik AIDS Derneğinin (EACS), Ekim 2018'de yayımladığı rehberde önerilen, alternatif ve diğ er tedavi rejimleri olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-4).

**Tablo 4- Daha Önce Tedavi Kullanmamış HIV Pozitif Erişkinler İçin Tedavi Önerileri (34)**

<b>ÖNERİLEN REJİMLER</b>
<b>2 NRTI + INSTI</b> ABC/3TC/DTG TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL
<b>2 NRTI + NNRTI</b> TAF/FTC/RPV veya TDF/FTC/RPV (Ancak CD4 sayısı >200 hücre/ mm <sup>3</sup> ve HIV RNA <100,000 kopya/mL ise kullanılmalıdır.)
<b>2 NRTI + PI/r veya PI/c</b> TAF/FTC veya TDF/FTC + DRV/c veya + DRV/r
<b>ALTERNATİF REJİMLER</b>
<b>2 NRTI + INSTI</b> ABC/3TC + RAL  TAF/FTC/EVG/c veya TDF/FTC/EVG/C
<b>2 NRTI + NNRTI</b> ABC/3TC + EFV (Sadece HIV RNA <100,000 kopya/ mL olanlarda) TDF/FTC/EFV

<b>2 NRTI + PI/r veya PI/c</b> ABC/3TC + ATV/c veya + ATV/r (Sadece HIV RNA <100,000 kopya/ mL olanlarda) TAF/FTC veya TDF/FTC + ATV/c veya ATV/r ABC/3TC + DRV/c veya + DRV/r
<b>DİĞER KOMBİNASYONLAR</b>
RAL + DRV/c veya + DRV/r (Sadece CD4 sayısı >200 hücre/ mm <sup>3</sup> ve HIV RNA <100,000 kopya/mL olanlarda.) DTG+3TC

**Tablo-5 Daha Önce Tedavi Kullanmamış HIV Pozitif Erişkinler İçin İlk Seçilecek Karma Rejim, DHHS Rehberi (35)**

<b>ÖNERİLEN BAŞLANGIÇ REJİMLER</b>
<b>INSTI+ 2NRTI</b> DTG/ABC/3TC -sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda (AI) DTG + TAF/FTC (AII) veya DTG + TDF/FTC (AI) BIC/TAF/FTC RAL + TAF/FTC (BII) veya RAL + TDF/FTC (AI)
<b>BAZI KLİNİK DURUMLARDA ÖNERİLEN BAŞLANGIÇ REJİMLER</b>
<b>GÜÇLENDİRİLMİŞ PI + 2NRTI</b> DRV/r (AI ) veya DRV/c(AII) +TDF/FTC veya TAF/FTC ATV/r veya ATV/c +TDF/FTC veya TAF/FTC (BI) DRV/r veya DRV/c +ABC/3TC sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda (BII) ATV/r(CI) veya ATV/c (CII) +ABC/3TC sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda ve HIV RNA <100.000 kopya/mL olanlarda

<b>NNRTI + 2NRTI</b>	
DOR/TDF/3TC (BI)	DOR/TAF/3TC (BIII)
EFV + TDF/FTC (BI)	EFV + TDF/TAF (BII)
RPV + TDF/FTC veya TAF/FTC (BI)	sadece CD4 sayısı >200 hücre/ mm <sup>3</sup> ve HIV RNA <100.000 kopya/mL olanlarda
<b>INSTI + 2NRTI</b>	
EVG/c/TAF/FTC (BI) veya EVG/c/TDF/FTC (BI)	
RAL + ABC/3TC (CII)	sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda ve HIV RNA <100,000 kopya/mL olanlarda

Amerikan Sağlık ve İnsan Servisleri'nin (DHHS, U. S. Department of Health and Human Services) "HIV-1 ile enfekte erişkin ve adölesan antiretroviral tedavi rehberi" Ekim 2018'de güncellenmiştir. Tedavi seçenekleri güncellemede 'Önerilen' ve 'Bazı Klinik Durumlarda Önerilen Başlangıç Rejimler' olarak iki grupta yukarıda özetlenmiştir (Tablo-5).

#### **2.4.HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi**

HIV enfeksiyonunun daha etkin bir şekilde tedavi edilmeye başlanmasıyla HIV'e bağlı morbidite ve mortalite azalmış , kronik hastalıklara bağlı ölüm oranları artmıştır. Bu kronik nedenlere bağlı ölümlerin başında da kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelmektedir. HIV(+) hastalarda miyokard enfarktüsü görülme oranı HIV(-) bireylere göre 1,5 kat artmıştır (40, 41).

HIV(+) hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörleri olan hipertansiyon, sigara, insülin direnci ve hiperkolesterolemiye normal popülasyona göre daha sık rastlanır. Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, periferik

arter hastalığı ve böbrek fonksiyonlarında bozulma HIV ile enfekte olan bireyler arasında daha belirgindir (42).

Antiretroviral tedavi başlanmadan da HIV enfeksiyonunun kendisi lipid metabolizmasında değişiklikler yapar. Hastalığın erken evrelerinde total kolesterol, LDL ve HDL plazma konsantrasyonları düşer, ilerleyen evrelerde de TG seviyelerinde bir artış saptanır. HIV proteinlerinden NEF , HDL oluşumunda kilit rol oynayan geriye lipid taşıma sisteminde inhibitör etkisiyle değişikliklere neden olurken, gp120 proteiniyle birlikte hücre yüzey adezyon moleküllerinin üretimini destekleyerek lökosit göçünü ve adezyonunu ve trombosit agregasyonunu artırır (43, 44). HIV enfeksiyonun erken evresinde aktive olan immün sistem lipid peroksidasyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Antioksidan mekanizmaların supresyonu ve inflamatuvar ürünlerin artışı da aterosklerotik hastalık gelişimine neden olur (45).

HAART, lipodistrofi, insülin direnci, merkezi adipozite, dislipidemi, artmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile karakterize şekilde, lipid metabolizmasının metabolik komplikasyonları üzerinde ciddi ve olumsuz yan etkilere neden olabilir. HAART aynı zamanda trigliserid açısından zengin lipoproteinlerin ve doku lipazının hidrolizini bozar ve periferik yağ asidi tuzağına müdahale eder. Bu etkilerin tümü, yağ asitlerinin ana transkripsiyonel sterol düzenleyici eleman bağlama proteini ile etkileşimine bağlı olabilir. Bununla birlikte, HAART tedavisini kullanan bireylerde dislipidemi varlığı, mutlaka lipodistrofi ve / veya belirgin insülin direncine eşlik etmez, bu da adı geçen bozukluklara karışan mekanizmaların bağımsız olduğunu düşündürür (46).

#### **2.4.1. Antiretroviral İlaç Gruplarının Lipid Seviyeleri Üzerine Etkisi**

##### **Proteaz İnhibitörleri**

Proteaz inhibitörleri ilaç grubunun her bir üyesinin özelliğine göre değişmekle birlikte bu ilaçların hiperkolesterolemi ve insülin metabolizması bozukluğu yaptığı

bildirilmiştir. PI alan hastalarda artmış MI riskinin bu ilaçların yol açtığı dislipideminin bir sonucu olmakla birlikte indükledikleri inflamasyon ve koagülasyonun da payı olduğu raporlanmıştır (47).

RTV kullanımıyla özellikle ciddi seviyelere ulaşabilen hipertrigliseridemi sık görülür. HIV ile enfekte olmayan olgularda yapılan çalışmalarda ritonavire lopinavirin eklenmesi trigliserid ve LDL-k artışını alevlendirmezken, TK/HDL-k oranını etkilemeksizin TK ve HDL-k seviyelerindeki yükselmeyi daha da arttırmıştır (48).

Ritonovirle güçlendirilmiş lopinavir ve darunavir tedavisi alan hasta gruplarının karşılaştırıldığı ARTEMİS çalışmasında 48. haftada, total kolesterol ve trigliseritteki artışlar, lopinavir grubunda darunavir grubuna göre daha yüksek bulunmuş (49).

Atazanavirin diğer PI alan hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında lipid seviyelerine daha az olumsuz etkisi olduğu bildirilmiş (50).

### **Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri:**

HIV tedavisinde tedavinin omurgasını oluşturmak için en çok kullanılan TDF birlikte FTC veya 3TC' nin lipid seviyeleri üzerine etkisinin araştırıldığı 2267'lik HIV ile enfekte olguyu kapsayan bir gözlemsel kohort çalışmasında TDF diğer NRTI ile karşılaştırıldığında daha düşük TK, LDL-k ve trigliserid seviyeleriyle ilişkili bulunmuş, ancak HDL-k üzerine herhangi bir yararı olmadığı tespit edilmiştir (51)

Tenofovir disoproksil fumaratın ile yeni kullanıma giren tenofovir alafenamid (TAF) başlanan hastaların lipid seviyelerinin 48 hafta izlendiği randomize bir çalışmada total kolesterol /HDL oranı değişmeden, TAF; TK, LDL-k ve HDL-k düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur (52).

### **Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri**

NNRTI grubu ilaçların diğer ilaç grupları ile karşılaştırıldığında lipid profili üzerine olumsuz etkileri daha azdır (53). Rilpivirin ve efavirenzin karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalarda total kolesterol, TG ve LDL artışı rilpivirin kolunda daha azdır (54, 55).

Nevirapin ise total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerini artırırken HDL-k düzeyini de artırdığından kardiyovasküler yan etki açısından nötr özelliğe sahiptir (56).

### **İntegraz İnhibitörleri:**

İntegraz inhibitörlerinin lipid metabolizması üzerine etkilerini irdeleyen bir derlemede elvitegravirin ve güçlendirilmiş atazanavirin tenofovir embsitirabin ile kombine edildiği karşılaştırmada her iki kombinasyonun lipid seviyeleri ve kolesterol oranları üzerine etkisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (57). EFV temelli rejimlerle karşılaştırıldığında TK, HDL-k ve LDL-k seviyelerindeki değişikliğin EVG/c/TDF/FTC tedavisiyle daha az olduğu saptanmıştır (58).

Dolutegravir ve raltegravirin yan etkileri benzer olup lipid seviyeleri üzerine belirgin olumsuz etkileri gösterilmemiştir (59, 60).

## **3.MATERYAL-METOT:**

### **3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Hasta Grupları**

Bu çalışma HIV pozitif hastaların kardiyovasküler hastalık riskini araştırmak amacıyla kesitsel, prospektif ve kontrollü olarak tasarlandı. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi-Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen HIV(+) , 18-60 yaş aralığında 52 hasta ve polikliniğe farklı nedenlerle başvuran HIV(-) , bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler çalışmaya alınarak hasta ve kontrol çalışma grupları oluşturuldu.

Çalışmanın dışlanma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

- 18 yaşından küçük olmak, 60 yaşından büyük olmak
- Aktif fırsatçı enfeksiyon varlığı
- Otoimmün hastalık
- Tip 2 Diyabetes Mellitus
- Kronik Böbrek Yetmezliği, Akut Böbrek Yetmezliği
- Hamilelik

Hastaların poliklinik başvurularındaki vizitlerinde çalışmada kullanılacak klinik bilgileri ile diyet ve spor alışkanlıkları sorgulandı, sistolik/diastolik kan basıncı ve bel çevreleri ölçüldü, tamamlayıcı laboratuvar tetkikleri istendi. Haftada  $\geq 2$  gün ve  $\geq 20$  dk egzersiz yapılması durumunda 'egzersiz alışkanlığı var' olarak kabul edildi. Hastalar diyet alışkanlığı durumu için ise yoğun karbonhidrat tüketimi varlığı, yoğun yağlı yiyecek tüketim varlığı, fast-food tüketim alışkanlığı varlığı ve tuz tüketim alışkanlığına (çok tuzlu / az tuzlu /tuzsuz) göre puanlandırıldı, toplam 9 puan üzerinden 8'in altında puan alanlar 'kötü diyet alışkanlığı'; 8 ve 9 alanlar 'iyi diyet alışkanlığı' olarak kategorize edildi. Olguların boy ve ağırlık değerleri kaydedilerek hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirmesinde 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> normal ağırlık, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> fazla kilolu , 30 kg/m<sup>2</sup> ve üstü obez olarak kategorize edildi. HIV 'e bağlı risk faktörleri CD4 sayısı, viral yük, hastalığın süresi, antiretroviral tedavinin tipi ve süresi araştırılarak kaydedildi. Hastaların Framingham risk skoru, ACC/AHA kardiyovasküler risk skoru hesaplandı.

Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul komitesinden 22.02.2017 tarihli 49 nolu karar numarasıyla onam alındı.



### 3.2 CIMT Ölçümü

Aterosklerotik lezyonlar ve aterom plağı; intima ve altında meydana gelen, içeriğini vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanmasının yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün ürünlerin de oluşturduğu fokal lezyonlar olarak tanımlanır (61). Aterom plakta lipidler ve makrofajlar, T lenfosit ve bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmı oluştururken; düz kas hücreleri subendotelial bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir kapsül oluştururlar(62). Bu bilgiler ışığında karotis intima medianın kalınlık ölçümü gerçekleştirildi. Karotis intima medianın ultrasonografik değerlendirilmesi, yüksek çözünürlüklü B-mode USG (Applio 300 Ultrason ve 11L4 lineer prob, Toshiba) ile hastanemizin radyodiagnostik bölümünde aynı uzman radyolog tarafından ve hastaların hangi gruba ait oldukları bilgisi paylaşılmadan yapıldı. Karotis intima media kalınlığı ölçümü yapılırken hastaların sırtüstü uzanmaları istendi ve baş pozisyonlarını 45 derece kontra-laterale ayarlamaları sağlandı. Ölçüm damar lümeninin longitudinal olarak uzun ekseninde, ana karotis arterin bifurkasyon proksimalinde, posterior duvarda ve plak olmayan kısımdan yapıldı. CIMT lümeneye bakan ekojen çizgiden media-adventisya sınırının olduğu ekojen alana dek olan intima-media mesafesi ölçülerek hesaplandı. Ölçüm manuel olarak sağ ve soldan üç kez yapıldı, bu ölçümlerin ortalaması alındı. Çalışmaya katılan hastalarda CIMT>0,9 mm(63) veya aterom plak varlığı ‘subklinik ateroskleroz’ ve ‘kardiyovasküler hastalık açısından riskli hasta’ olarak kabul edildi. CIMT>1,5 mm olması, lümeneye uzanan  $\geq 0,5$  mm ekojeniteler, uzanan damarda komşuluğundaki karotis intima media kalınlığının %50'sini aşan ve lümeneye uzanım gösteren ekojeniteler aterom plak olarak tanımlandı. (64)

### 3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmada yer alan verilerin bir araya getirilmesi ve istatistiksel analizi için “IBM SPSS v21 program paketi kullanıldı.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Student t testi, normal dağılmayan değişkenler ve sıralı değişkenlerin incelenmesinde Mann-

Whitney U testi, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sonucu  $p < 0.05$  olan değer anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Çalışmaya Mart 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran, takipleri yapılan HIV pozitif hasta grubundan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 55 hasta kabul edildi, 3 hasta çalışmanın gereği olan CIMT ölçüm testini yaptırmadığı için çalışma dışı bırakıldı ve 52 HIV(+) ve 52 HIV(-) kontrol hastasının verileri değerlendirildi.

#### 4.1.1. Demografik Veriler

HIV(+) çalışma grubunun yaş ortalaması  $43,3 \pm 9,9$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $43 \pm 10,2$  bulundu. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,61$ ). Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinin de %30,7'si (n:16) kadın, %69,3'ü erkekti (Tablo-6).

**Tablo-6-Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri**

	HIV(+)	HIV(-)
<b>Yaş ortalaması <math>\pm</math>SD</b>	43,3 $\pm$ 9,9	43 $\pm$ 10,2
<b>Cinsiyet</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kadın (%)</b>	16 (%30,7)	16 (%30,7)
<b>Erkek (%)</b>	36 (%69,3)	36 (%69,3)

#### 4.1.2. Biyofiziksel Ölçüm Verileri

HIV(+) hastaların hesaplanan vücut kitle indeksi ortalaması  $26 \pm 5,4$ , ortanca değeri 24,5; kontrol grubundaki hastaların VKİ ortalaması  $27,1 \pm 3,7$ , ortanca değeri 26,2 olarak bulundu. VKİ'ne göre normalin ( $>24,9$  kg/m<sup>2</sup>) üzerinde değere sahip hastalar (obez ve fazla kilolu) çalışma grubunun %46,2'sini (n:24), kontrol grubunun ise %65,3 'ünü (n:34) oluşturmaktaydı. Bel çevresi ortalaması HIV(+) hasta grubunda  $93,5 \pm 12,7$  iken kontrol grubunda  $88 \pm 12,9$  idi. Sistolik ve diastolik kan basıncı çalışma grubunda sırasıyla  $115,7 \pm 8,8$ ,  $75,5 \pm 8,5$ , kontrol grubunda  $115,6 \pm 15$  ve  $75, \pm 10$  bulundu (Tablo 7).

**Tablo-7- Çalışma ve kontrol grubunun biyofiziksel özellikleri**

	<b>HIV (+)</b> <b>n:52</b>	<b>HIV (-)</b> <b>n:52</b>
<b>VKİ(kg/m<sup>2</sup>)Ortalama±SD</b>	$26 \pm 5,4$	$27,1 \pm 3,7$
<b>Ortanca (min-mak)</b>	24,5 (18,6-44,5)	26,2 (19,9-35)
<b>Fazla kilolu-obez hasta(%)</b>	24 (%46,2)	34 (%65,4)
<b>Bel çevresi (cm) Ortalama±SD</b>	$93,5 \pm 12,7$	$88,4 \pm 12,9$
<b>Kanbasıncı (mmHg) Ortalama±SD</b>		
<b>Sistolik kan basıncı</b>	$115,7 \pm 8,8$	$115,7 \pm 8,8$
<b>Diastolik kan basıncı</b>	$75,5 \pm 8,5$	$75,5 \pm 8,5$

#### 4.1.3 Çalışma ve Kontrol Grubunun Diyet ve Egzersiz Alışkanlıkları

HIV(+) hastalarda kötü diyet alışkanlığı %78,8 (n:41) , kontrol grubunda %65,4 (n:34) olarak saptandı. HIV(+) hastalarda kötü beslenme alışkanlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,12). Egzersiz alışkanlığı ise

HIV(+) hastalarda %38,5 (n:20), kontrol grubunda %15,4 (n:8) olup, HIV(+) hastalarda istatistiksel olarak artmıştı (p=0,014)

#### 4.1.4 Çalışma ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

Her iki grup için laboratuvar verilerinin ortalama ve ortanca değerleri Tablo 8 'de verildi. HIV(+) hastalarda kreatinin ortalamaları  $0,84 \pm 0,13$  mg/dl iken, kontrol grubunda  $0,78 \pm 0,13$  mg/dl bulundu. HIV(+) hasta grubunda kreatinin değerlerinde saptanan bu artış istatistiksel açıdan anlamlıydı (p:0,005). Kan lipid ölçümlerinden trigliserid ve HDL-k ortalaması HIV(+) hasta grubunda sırasıyla  $177,7 \pm 94$  ve  $42,1 \pm 9,3$  iken, kontrol grubunda  $142 \pm 77$  ve  $48,5 \pm 10,5$  bulundu. İki grup arasında saptanan trigliserid ve HDL-k değerleri için anlamlı fark saptandı (sırayla p=0,03 ve p=0,001). Bununla uyumlu olarak hesaplanan TG/HDL oranında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0,006).

**Tablo-8- Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar ölçüm verileri**

Laboratuvar ölçümleri	HIV (+)	HIV (-)	P değeri
<b>AKŞ (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama <math>\pm</math>SD</b>	95,8 $\pm$ 19	97,6 $\pm$ 13	0,59
<b>Ortanca (min-mak)</b>	94 (73-116)	96,5 (73-139)	
<b>ÜRE (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama <math>\pm</math>SD</b>	12,62 $\pm$ 3,36	13,31 $\pm$ 4,1	0,67
<b>Ortanca (min-mak)</b>	13 (5-22)	12 (8-29)	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama <math>\pm</math>SD</b>	0,84 $\pm$ 0,13	0,78 $\pm$ 0,13	0,005*
<b>Ortanca (min-mak)</b>	0,81 (0,64-1,29)	0,73 (0,54-1,25)	
<b>AST (IU/ml)</b>			
<b>Ortalama <math>\pm</math>SD</b>	20,48 $\pm$ 6,5	21,79 $\pm$ 9,13	0,88
<b>Ortanca (min-mak)</b>	20 (13-51)	19 (9-50)	

<b>ALT (IU/ml)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	24,75±16,9	29,63±27,23	0,27
<b>Ortanca (min-mak)</b>	19 (9-101)	22,5(10-188)	
<b>CRP (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	0,25 ±0,3	0,23±0,24	0,57
<b>Ortanca (min-mak)</b>	0,15 (0,02-1,44)	0,17 (0,02-0,9)	
<b>TK (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	201,9±47,1	197,5±39,4	0,6
<b>Ortanca (min-mak)</b>	196 (124-313)	200,5 (112-84)	
<b>TG (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	177,7±94	142±77	0,03*
<b>Ortanca (min-mak)</b>	139,5 (49-370)	124 (39-409)	
<b>LDL (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	123±42,3	124±36,1	0,97
<b>Ortanca (min-mak)</b>	122,5 (61-277)	120 (50-197)	
<b>HDL (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama ±SD</b>	42,1±9,3	48,5±10,5	0,001*
<b>Ortanca (min-mak)</b>	41,5(22-62)	47 (25-74)	
<b>TG/HDL oranı</b>	4,65±3,2	3,18±2,1	0,006*

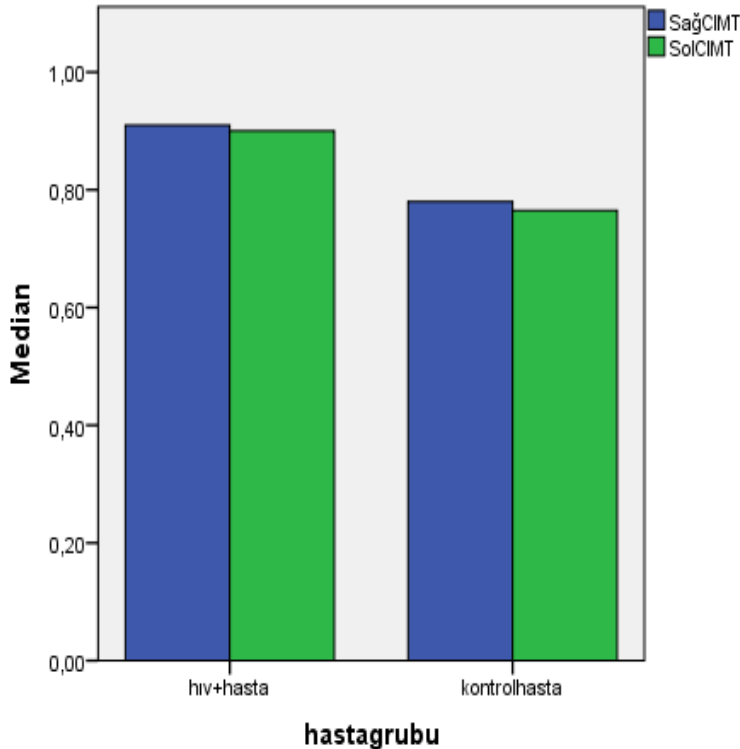
#### 4.1.5 Çalışma ve Kontrol Grubunun CIMT Verileri

HIV pozitif hastalarda sağ karotis intima media kalınlığı ölçüm ortalaması 0,85 mm ±0,16 ve ortanca değeri 0,905 mm (0,5-1,36) , sol CIMT ortalaması 0,87 mm ±0,19 ortancası 0,90 mm (0,5-1,39) bulundu. Kontrol grubunda ise sağ ve sol CIMT ortalama değeri 0,75 mm ±0,01 ve 0,75 mm ± 0,16 iken ortancaları sırasıyla 0,77 mm (0,52-1,20) ve 0,76 mm (0,55-1,20) saptandı. Her iki taraf için de CIMT ölçüm değerleri istatistiksel olarak da anlamlı derecede HIV(+) hasta grubunda

artmış olarak bulundu ( $p=0,001$ ). Subklinik ateroskleroz ( $CIMT>0,9$  mm) HIV(+) hastaların %51,9 (n:27) 'unda saptanırken, kontrol grubunda bu oran %7,7 (n:4) olarak bulundu. Subklinik ateroskleroz p değerine göre (0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede HIV(+) hastalarda fazlaydı. Aterom plak ise çalışma grubunun %13,5 (n:7)'unda saptanırken, kontrol grubunda saptanmadı (n:0).(Tablo-9)

**Tablo.9.Çalışma ve Kontrol Gruplarının CIMT Ölçüm Verileri**

Değişkenler	HIV(+)	HIV (-)	P
<b>Sağ CIMT (mm)</b>	0,905 mm	0,77 mm	0,001*
<b>Ortanca (min-maks)</b>	(0,5-1,36)	(0,52-1,20)	
<b>Sol CIMT (mm)</b>	0,90 mm	0,76 mm	0,001*
<b>Ortanca (min-maks)</b>	(0,5-1,39)	(0,55-1,20)	
<b>Aterom Plak %(n)</b>	%13,5 (7)	%0 (0)	0,006*
<b>Subklinik Ateroskleroz % (n)</b>	%51,9 (27)	%7,7 (4)	0,000*



**Grafik .1. Hasta gruplarına göre CIMT ortanca değerleri**

#### 4.1.6 HIV(+) grubun AIDS hastalığına ait verileri(Tablo-10)

<b>HIV tanı süresi(ay)</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>Ortanca (min-maks)</b>	63,6 ±54 36 (5-260)
<b>ART kullanım süresi (ay)</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>Ortanca (min-maks)</b>	50 ±47,7 36 (5-216)
<b>Tedavi alan hasta sayısı</b>	%98 (n:51)
<b>Kullanılan ART sınıfı( %) (n)*</b> <b>Proteaz inhibitörü</b> <b>NNRTI</b> <b>İntegraz inhibitörü</b>	%49 (n:25) %15,7 (n:8) %35,3 (n:18)
<b>CD4</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>Ortanca (min-maks)</b>	664 ±342 641 (17-1420)
<b>CD8</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>Ortanca (min-maks)</b>	829 ±342 808 (268-1782)

\*TDF/FTC temelli rejime eklenen tedavi sınıfı

#### 4.2 HIV(+) Hasta Grubunun Subklinik Ateroskleroz Varlığına

##### Göre Alt Grup Analizleri

##### 4.2.1 Demografik veriler

Subklinik ateroskleroz saptanan hastalar çalışmaya alınan HIV(+) hastaların %51,9 (n:27)' unu oluşturmaktadır. Yaş ortalaması subklinik ateroskleroz olan grupta 47,74±8,9, subklinik ateroskleroz olmayan grupta 38,56 ±8,8 olarak saptandı.Yaş ortalaması subklinik ateroskleroz saptanan grupta anlamlı derecede artmış olarak bulundu (p= 0,001)

Subklinik ateroskleroz saptanan grubun %40,7 (n:11)'si kadın, %59,3 (n:16)'u erkekti. Subklinik ateroskleroz saptanmayan grubun ise %20 (n:5)'si kadın, %80 (n:20)'i erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,105).

#### 4.2.2 Subklinik ateroskleroz varlığına göre HIV(+) hastaların

##### biyofiziksel özellikleri ve sosyal alışkanlıkları

Subklinik ateroskleroz saptanan hasta grubunda VKİ ortalaması  $27,7 \pm 4,81$  , VKİ 'ne göre obez ve fazla kilolu sınıfına giren hastaların toplamı %66,7 (n:18) iken subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta bu veriler sırasıyla  $24 \pm 5,8$  ve %24 (n:6)'tü. Her iki veri için de gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla  $p=0,009/p=0,002$ ) Bu başlık altındaki diğer veriler Tablo. 11'de verilmiştir.

**Tablo. 11. Subklinik ateroskleroz varlığına göre HIV(+)hastaların**

##### biyofiziksel özellikleri ve sosyal alışkanlık verileri

Değişkenler	Subklinik Ateroskleroz (CIMT>0,9 mm) n:27	Normal (CIMT≤0,9 mm) n:25	P değeri
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) Ortalama(SD±) Ortanca (min-maks)	27,7 ±4,81 26,8 (18,6-41,8)	24 ±5,8 23,1 (18,6-44,5)	0,009*
Fazla kilolu+ Obez (n) (%)	%66,7 (n:18 )	%24 (n:6)	0,002*
Bel çevresi (cm) Ortalama(SD±) Ortanca (min-maks)	94,96 ±11,4 95 (73-123)	88,32±21,8 91 (71-126)	0,22
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	117,59 ± 9,1 120 (100-130)	113,8±8,3 110 (100-130)	0,108
Diastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	77±7,2 80 (60-90)	74 ±9,6 70 (60-95)	0,137
Sigara içiciliği (%) (n )	%70,4 (n:19)	%68 (n:17)	0,8
Kötü diyet alışkanlığı(%) (n)	%77,8 (n:21)	%80 (n:20)	0,8
Egzersiz	%37 (n:10)	%40 (n:10)	0,8



#### 4.2.3 Subklinik Ateroskleroz varlığına göre HIV(+) grubun laboratuvar değerlendirilmesi

Subklinik ateroskleroz saptanan grupta CRP değeri ortalaması  $0,31 \pm 0,29$ , ortancası 0,23 (0,02-1,44) bulunurken, subklinik ateroskleroz saptanmayan grupta sırasıyla  $0,19 \pm 0,3$  ve 0,09 (0,02-1,42) bulundu. CRP değeri subklinik ateroskleroz saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda artmıştı ( $p=0,009$ ). Total kolesterol ve LDL kolesterol ortalaması subklinik ateroskleroz saptanan grupta sırasıyla  $216,8 \pm 51$ ,  $138 \pm 42,4$ ; normal CIMT saptanan grupta  $185,9 \pm 37$ ,  $108,2 \pm 37$ 'ydi. Subklinik ateroskleroz grubunda total ve LDL kolesterol için saptanan artış istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,016$  ve  $p=0,011$ ).

**Tablo.12. Subklinik Ateroskleroz varlığına göre HIV (+) grubun laboratuvar verileri**

Laboratuvar Ölçümleri	Subklinik Ateroskleroz (CIMT>0,9 mm)	Normal (CIMT≤0,9 mm)	P değeri
AKŞ (mg/dl) Ortalama±SD	$98,9 \pm 24,8$	$92,5 \pm 8,8$	0,226
Üre (mg/dl) Ortalama±SD	$12,44 \pm 3,4$	$12,8 \pm 3,4$	0,109
Kreatinin Ortalama±SD Ortanca (min- maks)	$0,82 \pm 0,13$ 0,8 (0,64-1,29)	$0,87 \pm 0,13$ 0,85 (0,66-1,22)	0,167
AST (IU/L) Ortalama±SD Ortanca (min- maks)	$21,1 \pm 5,8$ 21 (13-26)	$9,8 \pm 7,2$ 19 (14-51)	0,185
ALT (IU/L) Ortalama±SD Ortanca (min- maks)	$28,9 \pm 19$ 22 (9-101)	$20,2 \pm 12,7$ 18 (9-75)	0,035*

<b>CRP (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	0,31±0,29	0,19±0,3	0,009*
<b>Ortanca (min-maks)</b>	0,23(0,02-1,44)	0,09(0,02-1,42)	
<b>T.Kolesterol(mg/dl)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	216,8 ±51	185,9 ±37	0,016*
<b>TG (mg/dl)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	182,9 ±92	172,1 ±98	0,55
<b>Ortanca (min-maks)</b>	166 (56-433)	139 (49-414)	
<b>LDL(mg/dl)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	138±42,4	108,2±37	0,011*
<b>HDL(mg/dl)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	42,26 ±9,75	41,9±9,1	0,89
<b>TK/HDL</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	5,28 ±1,27	4,59 ±1,17	0,048*
<b>CD4(h/mm3)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	667 ±321	660 ±371	0,94
<b>CD8(h/mm3)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	778 ±301	884±380	0,271
<b>İlk CD4 (h/mm3)</b>			
<b>Ortalama±SD</b>	343±48,4	373 ±41,9	0,6
<b>İlk HIVRNA(K/ml)</b>	55200	40300	0,69
<b>Ortanca(min-maks)</b>	(23-1600000)	(111-1930000)	

Not:İstatistiksel testlerden Student's T test kullanılan verilerde ortalama değerler, Mann Whitney-U Testi kullanılan verilerde ortalama ile ortanca değerler birlikte verilmiştir.

#### 4.2.4 Subklinik Ateroskleroz Varlığına HIV (+) Grubun Kardiyovasküler Hastalık Risk Skorlamalarıyla Olan İlişkinin Değerlendirilmesi

Subklinik ateroskleroz saptanan grupta Framingham-10 risk skoru hesaplanan hastaların %30,8 (n:8)'i %10 ve üzerinde riske sahipken, %69,2 (n:18)'si %10'un altında riskli olarak bulundu. Normal CIMT saptanan grubun FRS hesaplananların %13 (n:3)'ü %10 ve üstünde riskli, %87'si (n:20) ise %10'un altında riskli saptandı. İki grup arasında FRS' na göre yapılan kategorizasyon açısından anlamlı fark yoktu (p=0,18).

**Tablo-13 Subklinik Ateroskleroz varlığına göre grupların kardiyovasküler hastalık risk skorlamalarıyla olan ilişkisi**

<b>Kardiyovasküler Hastalık Risk skorlamaları</b>	<b>Subklinik Ateroskleroz (CIMT&gt;0,9 mm)</b>	<b>Normal CIMT (CIMT≤0,9 mm)</b>	<b>P değeri</b>
<b>N(toplam)=50*</b> <b>FRS&lt;%10 (%) (n=39)</b>	%46,2 (n:18)	%53,8 (n:21)	0,11
<b>N(toplam)=33*</b> <b>ACC/AHA</b> <b>KVRS&lt;%7,5 (%) (n=22)</b>	%59 (n:13)	%41 (n:9)	0,28

\*30 yaşından küçük hastalar (n:2) için FRS, 40 yaşından küçük hastalar (n:19) için ACC/AHA KVRS hesaplanamamıştır.

#### 4.2.5.HIV tanısı alma süresi ,tedavide kullanılan ilaçlar ve tedavi süresine göre grupların değerlendirilmesi

Hastalar HIV tanısı alma zamanına göre tanı süresi <24 ay ve ≥24 ay olarak kategorize edildiğinde, subklinik ateroskleroz saptananların %85,1'inin (n:23) 24 ay ve daha fazla süre ile HIV tanısı mevcuttu (p=0,02). Antiretroviral tedavi alma süresi açısından da aynı şekilde kategorizasyon yapıldığında subklinik ateroskleroz saptanan grupta 24 ay ve üzerinde tedavi alanlar %74 (n:20), 24 aydan daha az süre tedavi alanlar %26 (n:7) olarak saptandı. Bu oranlar normal CIMT saptanan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,039).

**Tablo.14 Grupların HIV tanısı alma süreleri, tedavi süreleri ve tedavide kullanılan ilaç sınıfları**

	<b>Subklinik Ateroskleroz (CIMT&gt;0,9 mm)</b>	<b>Normal CIMT (CIMT≤0,9 mm)</b>	<b>P değeri</b>
<b>HIV tanı süresi%(n)</b>			
<b>&lt;24 ay</b>	% 14,9 (n:4)	%44(n:11)	0,02*
<b>≥24 ay</b>	% 85,1 (n:23)	%56 (n:14)	
<b>Tedavi süresi % (n)</b>			
<b>&lt;24 ay</b>	%26 (n:7)	%45,8 (n:11)	0,039*
<b>≥24 ay</b>	% 74 (n:20)	%54,2 (n:13)	
<b>ART sınıfı</b>			
<b>NNRTI</b>	%25,9 (n:7)	%8,3 (n:2)	0,15
<b>PI</b>	%51,9 (n:14)	%50 (n:12)	
<b>İntegraz İn.</b>	%22,2 (n:10)	%41,7(n:6)	

## 5.TARTIŞMA

UNAIDS verilerine göre Afrika kıtası dışında dünya genelinde HIV ile yaşayan 36,9 milyon (31,1-43,9 milyon) insanın çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır (15). Ülkemizde 1 Kasım 2018 tarihine kadar doğrulaması yapılan 18 557 HIV (+) vakanın %79,6'sı erkek, %20,4'ü kadındır (17). Çalışmamıza katılan HIV(+) hastaların da %69,3 erkek, %30,7'si kadındı. HIV enfeksiyonu en sık korunmasız cinsel temasla bulaştığından, hem dünyada hem de ülkemizde olgular cinsel aktif dönem olan 30-49 yaş aralığında tanı almaktadır (65). Çalışmamızdaki HIV(+) hastaların da yaş ortalaması buna uygun olarak 43,3 ±9,9 bulundu.

Kardiyovasküler hastalıklar dünya üzerinde ölüm nedenleri arasında başta gelmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme risk faktörleri arasında ileri yaş,

yapılan epidemiyolojik çalışmalarda önemli bir risk faktörü olup, kalp krizi vakalarının yarısından fazlası 65 yaşın üzerinde gerçekleşmekte ve bu nedenle ölümlerin büyük çoğunluğu yine aynı yaş grubunda meydana gelmektedir (66). Çalışmamızda HIV(+) çalışma grubunun yaş ortalaması  $43,3 \pm 9,9$ , kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $43,0 \pm 10,2$  bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu. Artan yaşla birlikte erkek cinsiyet, obezite, metabolik değerler, sigara kullanımı ve yetersiz fiziksel aktivite etkisi iyi tanımlanmış risk faktörleridir (67). HIV(+) hastaların çoğunluğunun sosyal çevre ve alışkanlıkları göz önüne alındığında bu risk faktörlerinden sigara, keyif verici madde kullanımı, kötü ve düzensiz diyet alışkanlığı, yetersiz fiziksel aktivite gibi risk faktörlerine topluma göre daha sık rastlanır (68, 69). Bizim çalışmamızda da HIV(+) hastaların %69,2 (n:36)' sinin sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Ülkemizde normal popülasyonda yapılan metanalizde sigara kullanımı prevalansı erkeklerde %46,1, kadınlarda %15,7 tüm grupta %30,5'tir (70) Kontrol grubundaki hastaların sigara içme öyküsü ülkemizde toplumun sigara içme oranına benzer olarak %34,6 saptandı. Hastalar yoğun karbonhidrat, yağlı yiyecek ve fast-food tüketimi ve tuzlu beslenip beslenmemelerine göre kategorize edilip, puanlandırıldıklarında tanımlanan; kötü diyet alışkanlığı HIV(+) hastalarda %78 oranında belirlendi. Obeziteyi belirleyen demografik, sosyal, kültürel ve davranışsal faktörler ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, yurt dışından HIV ile enfekte olgularda VKİ'ne ilişkin bildirilen veriler incelenmiş ve çeşitli çalışmalarda fazla kiloluluk ya da obezite prevalansının %10,7-50 arasında değiştiği belirlenmiştir (71-74). Çalışmamızdaki HIV(+) hastalarda da fazla kilolu ya da obez hastaların oranı %46,2 olarak bulunmuş olup, sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Ülkemizde normal toplumda obezite prevalansı %30,4 (erkeklerde %20,6, kadınlarda %39,9), fazla kilolu prevalansı %36,0 (erkeklerde %41,5, kadınlarda %30,6), obez veya fazla kilolu toplam prevalansı ise %66,4 olarak gösterilmiştir (75). Çalışmamıza alınan kontrol grubunda ise obez ve fazla kilolu hastaların oranı %65,4 saptanmış olup bu oran toplum verileriyle uyumlu ve HIV(+) hasta grubundan fazladır (p:0,04). Düzenli egzersiz (en az 20 dk/gün olmak üzere haftada en az 2 gün fiziksel aktivite) alışkanlığı olanlar ise HIV(+) hastaların yarısından azını (%38,5) oluşturmaktaydı. Bununla birlikte sağlıklı toplumdan seçilen kontrol grubunda düzenli egzersiz

yapanların oranı %15,4 olup, HIV(+) hasta grubuna göre daha azdı. Yapılan çalışmalar da toplumumuzun yeterli fiziksel aktivite alışkanlığı olmadığını ortaya koymaktadır (76). Bu konuda 1097 üniversite öğrencisinin değerlendirildiği bir çalışmada yeterli fiziksel aktivite yapanların oranı %18 bulunmuştur (77). Bu oranın HIV(+) hastalarda, toplum ortalamasına göre yüksek olması, hastaların poliklinik ziyaretlerinde doktorları tarafından düzenli fiziksel aktivitenin gerekliliği ve yararları konusunda bilgilendirilip, teşvik edilmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda serum kreatinin değerleri HIV(+) hastalarda seronegatif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $0,84 \pm 0,13$  ve  $0,78 \pm 0,13$  ;  $P < 0,01$ ). HIV virüsünün böbrek üzerine etkileri olduğu bilinmektedir ve bunda virüsün yanı sıra kullanılan ART' nin yan etkilerinin de payı vardır (78). Banda ve arkadaşları tarafından 142 HIV(+) ve 158 HIV(-) olgunun karşılaştırıldığı çalışmada normalin üstünde kreatinin değerine sahip hastalar HIV(+) hasta grubunda anlamlı derecede fazla bulunmuştur (sırasıyla %60 ,%43 ve  $p=0,006$ ) (79).

HIV'ün oluşturduğu immün reaksiyonlar hastalarda lipid metabolizmasında bazı değişiklikler meydana getirmektedir. Antiretroviral tedavinin etkisi olmadan HIV(+) hastalarda görülen lipid metabolizması bozukluğu trigliserid seviyelerinde artış, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerinde düşme ile karakterizedir (80-82). Çin'de 1518 ART naiv HIV(+) hastanın 347 seronegatif hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ölçüm ortalamaları HIV(+) hasta grubunda daha düşük bulunurken, trigliserid ortalamaları ise HIV(+) hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (83). Uysal ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı, hastaların başlangıçta %84,9 unun ART almadığı çalışmada, ilk ölçülen TG %54,7, LDL %26,7 oranında normalden yüksek; HDL ise %87,2 oranında normalden düşük bulunmuştur (84, 85). Erken evre (CDC stage 1-2) 94 HIV(+) erkek hastanın 42 seronegatif hastayla karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri HIV(+) hasta grubunda anlamlı derecede azalmış bulunurken, TG seviyeleri arasında fark saptanmamıştır. Bu sonucun değerlendirilen hasta grubunun hastalığın başlangıç evresinde olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (80). Antiretroviral tedavi, oluşan dislipidemiye derinleştirebilir. Tedavi alan hastalarda total kolesterol, TG ile beraber LDL kolesterol de artış gösterebilir, HDL

kolesterolda düşüş görülebilir (86). Silva EFR. ve arkadaşlarının yaptığı 215 ART alan HIV(+) hastanın ve 69 ART almayan HIV(+) hasta ile karşılaştırıldığı çalışmada total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ART alan grupta anlamlı oranda artmış bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda hastalardan biri dışında diğerlerinin ART aldığı HIV(+) çalışma grubu HIV(-) kontrol grubuyla kolesterol ölçüm ortalamaları açısından karşılaştırıldığında TG düzeylerinin HIV(+) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış (sırasıyla  $177,7 \pm 94$  ve  $142 \pm 77$ ;  $p=0,03$ ) ve HDL düzeylerinin anlamlı oranda azalmış olduğu (sırasıyla  $42,1 \pm 9,3$  ve  $48,5 \pm 10,5$ ;  $p=0,001$ ) görüldü. Total kolesterol ( $201,9 \pm 47,1$ - $197,5 \pm 39,4$ ) ve LDL kolesterol ( $123 \pm 42,3$ - $124 \pm 36,1$ ) değerleri ise her iki grupta da benzer olarak saptandı. LDL ve total kolesterol düzeylerinin benzer olarak bulunması HIV(+) hasta grubunun tedavi sürelerinin diğer çalışmalara göre daha az (ortanca 36 ay) olmasıyla açıklanabilir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde; 45 ART alan HIV(+) hastanın, 45 sağlıklı hasta grubuyla kıyaslandığı diğer bir çalışmada da HDL ve LDL kolesterol düzeyleri anlamlı derecede azalmış, TG seviyeleri ise anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır; ancak çalışmada tedavi sürelerine ilişkin bir veri belirtilmemiştir (88).

Karotis intima media kalınlığı, arter duvarının intima ve media katmanları arasındaki boşluğun ölçülmesiyle elde edilir. Ölçüm doppler -USG ile yapılır. Bu, noninvaziv ve tekrarlanabilen bir işlemdir. Artan intima-media kalınlığı ana karotis arter aterosklerozunun ve fokal aterom plak oluşumunun öncüsüdür (89,90). Asemptomatik hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde CIMT ölçümünün kullanılması önerilmektedir (91-93). Ayrıca antilipidemik tedavi gibi kardiyovasküler hastalık oluşmasını önleyici yaklaşımların sonucunun da takibinde klinisyene yarar sağladığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar, CIMT ölçümünün zaman içindeki kalınlık değişimini ölçmeye ve hasta gruplarındaki farklılıkları saptamaya yetecek kadar duyarlı bir işaret olduğunu göstermektedir (94-96). Çalışmamızda da HIV(+) hastalarda kardiyovasküler risk artışının olup olmadığını araştırmak, risk artışı saptananlarda gerekli medikal ve sosyal önlemleri almak amaçlı CIMT ölçümleri her iki gruba da yapıldı. HIV(+) hasta grubunda hem sağ hem sol CIMT ortanca değerleri HIV negatif gruba göre anlamlı oranda artmış olarak bulundu (sağ: $0,905$ - $0,77$ /sol: $0,90$ - $0,76$ ) ( $p=0,001$ ). Aterom plak varlığı ise HIV(+) hastaların %13,5 (n:7)'unda saptanırken , HIV(-) grupta aterom plak

saptanmadı. Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde prospektif, 72 HIV(+) hasta ile 27 HIV(-) hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada HIV(+) grupta CIMT ortanca değeri 0,648 mm iken HIV(-) grupta 0,514 mm olup, anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (96). Diğer bir çalışmada 63 HIV(+) hasta ile 36 sağlıklı kontrol grup karşılaştırılmış, CIMT ölçümleri sırasıyla  $0.60 \pm 0.15$  ve  $0.51 \pm 0.08$  olarak saptanmış ve bu farkın anlamlı oranda HIV(+) grubun lehine olduğu saptanmıştır (98). Mosepele ve arkadaşlarının HIV(+) hastaların HIV(-) kontrol hasta grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada ise CIMT ölçümleri arasında anlamlı fark saptanamamış olup, aterom plak varlığı ise HIV(+) grupta anlamlı olarak fazla tespit edilmiştir. Hasta yaş ortalamalarının HIV(+) ve kontrol grubunda sırasıyla 39 ve 37 olduğu çalışmada yazarlar bu sonucu CIMT ölçümlerinin yaşa, HT için tedavi almaya ve artmış HDL dışı kolesterol düzeyleriyle ilişkili olarak arttığını öngörmüşlerdir (99). Bizim çalışmamızda ise iki grubun da yaş ortalaması (43) aynı olduğu halde CIMT ölçümleri açısından belirgin fark saptandı ( $p=0,001$ ). Hiperlipideminin ise yine HIV hastalığına ve ART'ye bağlı olarak artış göstererek, HIV(+) hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artıran ana nedenlerden biri olduğu daha önce belirtilmişti. Bu farklılık bizim çalışmamızda HIV'nün tedavisinin yanında sosyal sebeplere de bağlı olabilir. HIV(+) hastaların alışkanlıklara bağlı artmış riskini de ön plana çıkartmak amacıyla, kontrol grubumuzun sigara kullanım oranının ülkedeki sigara kullanım oranına benzer olarak ayarlanmasıyla da ilgili olabilir. Fakat çalışmamızın HIV(+) hastalar arasında yapılan alt grup analizinde subklinik ateroskleroz saptanması açısından sigara içen ve içmeyenler karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun yanında Hsue ve arkadaşları 253 HIV(+) hasta ile 58 HIV(-) kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmalarında geleneksel risk faktörleri ayarlandıktan sonra bile HIV (+) hastalarda daha yüksek CIMT ölçüm değeri tespit edilmiştir ( $1.02 \pm 0.34$  ve  $0.78 \pm 0,12$ ,  $p < 0.0001$ ) (100). Hollanda'da 49,5 $\pm$ 10,5 yaş ortalamasına sahip %91'ini erkeklerin oluşturduğu 292 HIV(+) hastanın, Engelen ve arkadaşlarının sağlıklı toplumdaki CIMT ölçümlerini yayımladıkları referans çalışmadan benzer yaş grubundaki kardiyovasküler hastalığı ve risk faktörü (HT, DM, sigara içiciliği, antilipidemik kullanımı) olmayan 4234 HIV(-) grupla karşılaştırıldığı çalışmada CIMT ölçümleri anlamlı oranda HIV(+) hasta grubunda artmış bulunmuştur ( $0.77 \pm 0.19$  mm-



0.58±0.05 mm). Ayrıca bu çalışmada HIV (+) hastalarda CIMT ölçüm artışının yaşa bağlı olarak ivme kazandığı görülmüştür (101).

Bizim çalışmamızda HIV(+) hasta grubuyla, kontrol grubu CIMT ölçümleri karşılaştırıldı. Klinik pratikte kullanımını kolaylaştırmak üzere 0,9 mm sınır ölçüm değeri olarak belirlendi. CIMT ölçüm değeri >0,9 mm olan ve/veya aterom plağı saptanan hastalar 'subklinik ateroskleroz' olarak kategorize edildi( 63) HIV(+) hasta grubunda subklinik ateroskleroz %51,9 (n:27), kontrol grubunda %7,7 (n:4) idi. HIV(+) grupta sınır CIMT değeri 0,9 mm'nin üstü (101) olarak alınmış olmasına rağmen, saptanan %51,9'luk subklinik ateroskleroz oranı literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksekti. Uganda'da ART kullanım oranının %41 olduğu 186 HIV(+) hastanın CIMT ölçümlerinde sınır değer 0,78 mm ve üzeri alınmış olmasına rağmen, subklinik ateroskleroz oranı %18 saptanmış, yazarlar bu sonucu diğer çalışmalarla karşılaştırdıklarında Uganda'da sigara kullanım oranının ve çalışmalarındaki erkek cinsiyet yüzdesinin (%31) düşük olmasına bağlamışlardır (6). İspanya'da yapılan sigara içme oranının %80 ve çoğunluğu erkek olan 187 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, sınır değer 0,8 mm alınıp subklinik ateroskleroz oranı %65 olarak raporlanmıştır (103). De Socio ve arkadaşlarının CIMT sınır değeri 0.9 mm olarak kabul ederek 72 tedavi naiv hastanın değerlendirildiği çalışmalarında ise saptanan subklinik ateroskleroz oranı %41'dir (104).

HIV(+) hasta grubu içindeki subklinik ateroskleroz saptananlarla (n:27) saptanmayan (n:25) hastalar demografik veriler, biyofiziki özellikler ve sosyal alışkanlıklar açısından karşılaştırıldığında ise yaş, vücut kitle indeksi ortalaması ve buna göre fazla kilolu ve obez hastaların oranı subklinik ateroskleroz saptanan grupta anlamlı derecede artmış olarak bulundu. Cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı açısından ise gruplar arası fark saptanmadı. Güney Afrika'da HIV(+) bireylerde HIV'den bağımsız kardiovasküler risk faktörlerinin önemini belirten (%69'u kadın) bir çalışmada da benzer şekilde subklinik ateroskleroz saptanan grupta yaş ve VKİ artmış olarak saptanmıştır (105). Brezilya'da 279 HIV(+) hastada yapılan bir çalışmanın alt grup değerlendirmelerinde ateroskleroz yaş, VKİ ile ilişkili bulunurken çalışmada cinsiyet ve sigara içme alışkanlığı ile bizim çalışmamızla benzer şekilde ilişkisiz

bulunmuştur (106). Literatür incelendiğinde de sigara içmenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi değişmektedir. Bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızın aksine, sigara içme alışkanlığı önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda tüm HIV(+) grubun sigara içme oranı yüksek (%69,2) saptandı. Yüksek sigara içiciliği oranı bu konudaki pozitif ilişkinin istatiki testlerle ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir (97,106).

HIV (+) hastalarda kardiyovasküler risk yönetimi yapmak için güncel kılavuzlarda halen Framingham risk skoru ve ACC/AHA KVHRS kullanarak olası riskin belirlenmesi önerilmektedir (34) HIV popülasyonundaki gerçek riski saptamada ise bu skorlamalar yetersiz kalabilmektedir (108, 109). Düşük Framingham risk skoruna sahip (ortanca FRS:%1) 84 HIV(+) hastanın değerlendirildiği bir çalışmada subklinik karotis ateroskleroz prevalansı (%21) yüksek bulunmuş ve FRS 'na göre değerlendirilen bu hastaların atlanıp, kardiyovasküler olaylar için birincil profilaksi alamadıkları belirtilmiştir (109). Bizim çalışmamızda subklinik ateroskleroz saptanan grupta Framingham-10 risk skoru hesaplanan hastaların yalnızca %30,8 (n:8)'i orta ve yüksek (%10 ve üzerinde) riske sahipken, %69,2 (n:18)'si (%10'un altında) düşük riskli olarak bulundu. FRS ile düşük risk saptanan hastaların (n:38, %78) yaklaşık yarısında (%46,2) subklinik ateroskleroz mevcuttu. Korelasyon analizinde CIMT ölçüm değerleriyle hesaplanan FRS skorları arasında zayıf korelasyon saptandı, subklinik ateroskleroz varlığı açısından FRS (kesme değeri:10 kabul edildiğinde) %30 duyarlılığa sahipti. Buna göre FRS ile düşük riskli saptanan hastaların atlanarak gerekli önlem ve tedavilerden uzaklaşılması muhtemel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktaydı. D:A:D KVHRS (Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs, kardiyovasküler hastalık risk skoru ) ise HIV(+) hasta popülasyonunda ART kullanımına bağlı riskleri de dikkate alan bir skorlama sistemidir. Raggi ve ark.'nın 2550 HIV(+) hastayı takip ettiği, sonlanım noktası olarak 69 hastada myokardiyal infarktüs saptadıkları çalışmalarında FRS ve D:A:D KVH risk skorları hesaplanmış, skorlamaların birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Her iki skorlamanın da pozitif prediktif değeri orta seviyede, duyarlılık FRS için %71 özgüllük %68, D:A:D KVHRS için duyarlılık %59,4, özgüllük %80,9 bulunmuştur (111). Thompson-Paul ve arkları, ASCVD, FRS ve Avrupa skorları olarak bilinen SCORE ve D:A:D KVH risk skorlarını HIV(+) popülasyonda karşılaştırmışlar ve modellerin kardiyovasküler olay

gelişimi gerçek riskini daha az olarak öngördüğünü saptamışlar. Ayrıca güncellenen D:A:D KVHRS modellerinin orijinal skorunun, riski belirleme gücüne anlamlı bir katkısı olmadığını belirtmişlerdir (72).

Antiretroviral tedavi başladıktan sonra, HIV(+) hastaların toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış olurken, HDL kolesterol düşük olarak devam etmektedir (112). Subklinik ateroskleroz saptanan grubun total kolesterol ( $216,8\pm 51-185,9\pm 37$ ) ve LDL kolesterol ( $138\pm 42,4-108,2\pm 37$ ) ortalama değerleri anlamlı derecede artmış bulundu ( $p:0,016-0,011$ ). Trigliserid seviyeleri ılımlı bir artış gösterirken (  $166 (56-433)-139 (49-414)$  ), HDL kolesterol düzeyleri benzer bulundu. Bu sonucun elde edilmesi ART 'ye daha fazla süreyle ( $>24$  ay) maruz kalan hastaların subklinik ateroskleroz saptanan grupta daha fazla olmasıyla da ilişkili olabilir. Yakın zamanda, 96 aydır (ortanca) HIV enfeksiyonu tanısı almış olan ve 78 aydır (ortanca) tedavi alan 264 hastanın değerlendirildiği çalışmada da CIMT ölçümleri LDL kolesterol ile ilişkili bulunurken HDL kolesterol ve TG düzeyleriyle ilişkisiz olarak bulunmuştur (106).

Artan CRP seviyeleri daha yavaş immünolojik yanıt, artmış CVD riski ile ilişkili bulunmuştur (113-116). Bizim çalışmamızda da CRP seviyeleri subklinik ateroskleroz tanımlanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmış olarak saptandı ( $p=0,009$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

HIV(+) hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede CIMT testinin değerini araştıran çalışmamızda hastaların yarıdan fazlasında CIMT değeri ( $\%51,9$ )  $>0,9$  mm belirlenmiş ve bu sonuç subklinik ateroskleroz lehine değerlendirilmiştir. Bu oran sağlıklı kontrol grubunda saptanan subklinik aterosklerozdan belirgin olarak fazladır ( $\%7,7$ ).

Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemede; ölüm, kalp krizi ve inme gibi nihai sonuçları ölçüt alan birçok çalışmada CIMT güçlü bir öngörücü test olarak

bildirildiği için, HIV (+) hastalarda da aynı amaçla kullanımı kolaylık, ucuzluk ve tekrarlanabilirlik açısından önerilebilir.

Çalışmada, güncel pratikte önerilen kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen skorlama sistemleri (Framingham, ACC/AHA KVHRS) ile CIMT ölçüm sonuçları uyumlu bulunmamıştır. Framingham ve ACC/AHA KVHRS 'na göre risk skoru düşük olgularda subklinik ateroskleroz bulunabileceği unutulmamalı ve CIMT testinden yararlanılmalıdır.

CIMT ölçümünü de içeren daha güçlü bir skorlama sistemi oluşturulması HIV(+) hastalardaki kardiyovasküler riski saptamada daha etkin sonuçlara yol açabilir.

## **HIV(+) HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİ BELİRLEMEDE**

### **CIMT (KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI) TESTİNİN TANISAL DEĞERİ**

#### **ÖZET**

HIV (+) hastalar kardiyovasküler riskler açısından hastalığın aktifleştirdiği immün sistem ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle normal popülasyondan daha fazla risk altındadırlar. Bu çalışmada da subklinik ateroskleroz varlığı açısından HIV(+) hastalarla normal popülasyon arasındaki fark araştırılmıştır. Araştırmada yüksek çözünürlüklü B mode doopler USG ile CIMT ölçümü yapılarak ve aterom plak varlığı araştırılarak subklinik ateroskleroza sahip hastalar belirlenmiştir. HIV pozitif hastalarda sağ karotis intima media kalınlığı ölçüm ortalaması 0,85 mm ( $\pm 0,16$ ) , sol CIMT ortalaması 0,87 mm ( $\pm 0,19$ ) iken kontrol grubunda sağ tarafta CIMT ortalama değeri 0,75 mm ( $\pm 0,01$ ) ,sol tarafta 0,75 ( $\pm 0,16$ ) saptandı. Aterom plak ise HIV(+) hastaların %13,5'unda saptanırken, kontrol grubunda saptanmadı. HIV(+) hastaların %51,9 unda subklinik ateroskleroz saptanırken HIV(-) grupta bu oran %7,7 olarak bulundu (p:0,001). Buna göre HIV(+)

hastaların normal popülasyona göre kardiyovasküler hastalıklara daha fazla yatkındır. Bu riskin saptanmasında CIMT testinin dahil olduğu yeni skorlama sistemleri geliştirilmesi önemli ufuklar açacaktır.

**Anahtar kelimeler:** AIDS ve kardiyovasküler hastalıklar, subklinik ateroskleroz, CIMT

## **THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE CIMT (CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS) TEST IN THE DETERMINATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN HIV(+) PATIENTS**

### **SUMMARY**

HIV (+) patients are at greater risk for cardiovascular risks than the normal population due to the disease-activated immune system and the side effects of drugs used in the treatment. In this study, the difference between HIV (+) patients and normal population was investigated for the presence of subclinical atherosclerosis. CIMT measurements were performed with high resolution B mode doplar USG and patients with subclinical atherosclerosis were determined by investigating the presence of atheroma plaque. The mean right carotid intima media thickness measurement was 0.85 mm ( $\pm$  0.16) and the mean left CIMT was 0.87 mm ( $\pm$  0.19) in HIV positive patients. The mean value of CIMT on both sides in the control group was 0.75 mm ( $\pm$  0.11). Atheroma plaque was detected in 13.5% of HIV (+) patients and not in the control group. Subclinical atherosclerosis was found in 51.9% of HIV (+) patients and this rate was 7,7% in HIV (-) group (p: 0.001). Accordingly, HIV (+) patients are more prone to cardiovascular diseases than the normal population. The development of new scoring systems including CIMT testing in the determination of this risk will open important horizons.

**Key words:** AIDS and cardiovascular disease, Subclinical atherosclerosis, CIMT

## KAYNAKLAR

1. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1120-6.
2. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;53(11):1130-9.
3. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2506-12.
4. Stein JH, Hsue PY. Inflammation, immune activation, and CVD risk in individuals with HIV infection. *Jama* 2012;308(4):405-6.
5. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *World J Cardiol* 2015;7(10):633-44.
6. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C, Luwedde M, Semitala F, Kambugu A, et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PloS one.* 2014;9(2):e89537.
7. Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *Bmj.* 2012;344:e3318.
8. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365(3):213-21.
9. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama.* 2012;308(8):796-803.
10. Gottlieb, M. S., Schanker, H. M., Fan, P. T., Saxon, A., Weisman, J. D., & Pozalski, I. Pneumocystis pneumonia Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30(21); 250-2.
11. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J, Ragaz A, et al. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men in New

York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(25):305-8.

12. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, Nugeyre M, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Revista de investigación clínica*. 2004;56(2):126-9.

13. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224(4648):497-500.

14. A Timeline of HIV and AIDS [Internet] 2016 [updated 2016 Jan 1; cited 2018 Jan 1]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>.

15. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. "UNAIDS 2018 Progress report on the global plan." [document on the Internet] . 2018 July 18 [cited 2018 August 25]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>

16. Babayigit MA, Bakir B. HIV enfeksiyonu ve AIDS: Epidemiyoloji ve korunma. *Turk Silahlı Kuvvetleri Koruyucu Hekim Bul* 2004;3(11):280-90.

17. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri: HIV/AIDS [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı [2018 November 1]. [Internet] [updated 2018 November 1; cited 2019 Jan 1]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-h%C4%B1v-aids-istatistik.html>

18. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland- Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol* 2013;23(4):221-40.

19. Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed., Elsevier Health Sciences, 2015.

20. UZUN N. HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016;9(1):17-21.

21. Selik, R. M., Mokotoff, E. D., Branson, B., Owen, S. M., Whitmore, S., & Hall, H. I. Revised surveillance case definition for HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014: 63(3); 1-10.

22. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Jama*. 1992;267(13):1798-805.
23. Christian Hoffmann, JKR. *Hiv 2015/16*. Hamburg, Germany: Medizin Fokus Verlag; 2015; 7-10 p.
24. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126(12):946-54.
25. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006;42(9):1333-9.
26. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen MS. How can we better identify early HIV infections? *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10(1):61.
27. Patrikar S, Basannar D, Bhatti V, Kotwal A, Gupta R, Grewal R. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy. *Med J Armed Forces India* 2014;70(2):134-8.
28. METE B. Antiretroviral Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016;9(1):101-7.
29. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* 2012;26(10):1231-41.
30. Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling GJ, van Benthem BH, Maas J, Keet IP, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. *AIDS* 1998;12(12):1513-9.
31. Kim MJ, Kim S-W, Chang H-H, Kim Y, Jin S, Jung H, et al. Comparison of antiretroviral regimens: adverse effects and tolerability failure that cause regimen switching. *Infect Chemother* 2015;47(4):231-8.
32. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care* 2013;25(4):400-14.
33. Daar ES. Novel approaches to HIV therapy. *F1000Res* 2017;6.



34. Ryom, L., Bettgay M., Behren G., Puoti M., Pozniak A., Miro J., et al. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV- positive persons version [document on the Internet] October 2018 Version 9.1. [cited 2019 January 2]; available from: [http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf)
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services AIDS [Internet] 2018 [updated 2018 october 25; cited 2019 January 2]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
36. Waters, L., Ahmed, N., Angus, B., Boffito, M., Bower, M., Churchill, D., et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). BHA, ed. London, UK: BHIVA (2016).
37. HIV Treatment, FDA-Approved HIV Medicines [Internet] [updated 2019 January 15; cited 2019 January 18 ]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/fda-approved-hiv-medicines>
38. Group TAS. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl j med.* 2015;2015(373):808-22.
39. Group ISS. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015;2015(373):795-807.
40. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC public health.* 2014;14(1):161.
41. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;173(8):614-22.
42. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787-97.
43. Cui HL, Ditiatkovski M, Kesani R, Bobryshev YV, Liu Y, Geyer M, et al. HIV protein Nef causes dyslipidemia and formation of foam cells in mouse models of atherosclerosis. *FASEB J* 2014;28(7):2828-39.

44. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, Pushkarsky T, Dubrovsky L, Mukhamedova N, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol* 2006;4(11):e365.
45. So-Armah KA, Tate JP, Chang C-CH, Butt AA, Gerschenson M, Gibert CL, et al. Do biomarkers of inflammation, monocyte activation, and altered coagulation explain excess mortality between HIV infected and uninfected people? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72(2):206.
46. da Cunha J, Maselli LMF, Stern ACB, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol* 2015;4(2):56.
47. 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.
48. Collot- Teixeira S, De Lorenzo F, Waters L, Fletcher C, Back D, Mandalia S, et al. Impact of Different Low- Dose Ritonavir Regimens on Lipids, CD36, and Adipophilin Expression. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(4):375-8.
49. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389-97.
50. Murphy RL, Berzins B, Zala C, Fichtenbaum C, Dube MP, Guaraldi G, et al. Change to atazanavir/ritonavir treatment improves lipids but not endothelial function in patients on stable antiretroviral therapy. *AIDS* 2010;24(6):885-90.
51. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS* 2011;25(2):185-95.
52. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-15.
53. Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS rev* 2015;17(1):21-36.

54. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2011;378(9787):229-37.
55. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV clinical trial* 2013;14(5):216-23.
56. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27(9):1403-12.
57. Clumeck N, Molina J-M, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(3):e121-e4.
58. Prinapori R, Di Biagio A. Efficacy, safety, and patient acceptability of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir in the treatment of HIV/AIDS. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1213.
59. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013;382(9893):700-8.
60. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13(11):927-35.
61. Mallika, V., B. Goswami, and M. Rajappa, Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiol* 2007. 58(5): p. 513-22.
62. Stary, H.C., et al., A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92.(5);1355-74.
63. Perk, J., et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society

of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2012; 223(1): 1-68.

64. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93-111.

65. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 – 2016 data [Internet] 2017 [updated 2017; cited 2018 August 19 ]. Available from: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0007/355570/20171127-Annual\\_HIV\\_Report.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/355570/20171127-Annual_HIV_Report.pdf).

66. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol* 2013;168(2):934-45.

67. Compare A, Grossi E, Buscema M, Zarbo C, Mao X, Faletta F, et al. Combining personality traits with traditional risk factors for coronary stenosis: an artificial neural networks solution in patients with computed tomography detected coronary artery disease. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013.

68. Martin-Iguacel R, Llibre J, Friis-Moller N. Risk of cardiovascular disease in an aging HIV population: where are we now? *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12(4):375-87.

69. Rasmussen LD, Helleberg M, May MT, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, et al. Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1415-23.

70. Özer N., Kılıçkap M., Tokgözoğlu L., Gökşülük H., Türkiye'de sigara tüketimi verileri: Kardiyovasküler risk aktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(7):602-612

71. Ghehi C, Gabillard D, Moh R, Badje A, Kouamé GM, Ooutara E, et al. High correlation between Framingham equations with BMI and with lipids to estimate cardiovascular risks score at baseline in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136 in Côte d'Ivoire. *PloS one*. 2017;12(6):e0177440.

72. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella Jr FJ, Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1508-16.

73. Guo F, Hsieh E, Lv W, Han Y, Xie J, Li Y, et al. Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease. *BMC infect dis* 2017;17(1):287.
74. Mashinya F, Alberts M, Colebunders R. Assessment of cardiovascular risk factors in people with HIV infection treated with ART in rural South Africa: a cross sectional study. *AIDS Res Ther* 2015;12(1):42.
75. Oguz A, Temizhan A, Abaci A, Kozan Ö, Erol Ç, Öngen Z, et al. Obesity and abdominal obesity; an alarming challenge for cardio-metabolic risk in Turkish adults/Türk eriskinlerinde kardiyometabolik risk için alarm; obezite ve abdominal obezite. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(6):401.
76. Abacı A. The current status of cardiovascular risk factors in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2011;39:1-5.
77. Savcı S, Öztürk M, Arıkan H, İnal İnce D, Tokgözoğlu L. Physical activity levels of university students. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2006;34(3):166-72.
78. Hou J, Nast CC. Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;27(3):144-52.
79. Banda J, Mweemba A, Siziya S, Andrews B, Shabir L. Prevalence and factors associated with renal dysfunction in HIV positive and negative adults at the University Teaching Hospital, in Lusaka. *Med J Zambia* 2014;41(4):168-73.
80. Shor-Posner G, Basit A, Lu Y, Cabrejos C, Chang J, Fletcher M, et al. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993;94(5):515-9.
81. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga J, Jensen P, Feingold K. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1045-52.
82. Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, Dela F, Fenger M, Richelsen B, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Metabolism-Clinical and Experimental.* 2006;55(2):175-82.
83. Shen Y, Wang J, Wang Z, Qi T, Song W, Tang Y, et al. Prevalence of dyslipidemia among antiretroviral-naïve HIV-infected individuals in China. *Medicine.* 2015;94(48).

84. Uysal S, Başoğlu MT, Boydak B, Gökengin D. HIV pozitif hastalarda dislipidemi ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesi. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(2):145-52.
85. Van Wijk JP, Cabezas MC. Hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in HIV-infected patients: effects of antiretroviral therapy and adipose tissue distribution. *Int J Vasc Med* 2012;20-12.
86. Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez C, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis* 2010;14(2):158-66.
87. Silva ÉFRd, Bassichetto KC, Lewi DS. Lipid profile, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a group of AIDS patients. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(2):113-8.
88. Bajaj S, Misra V, Bharghav A, Gupta S, Sonkar K. Association of vitamin D levels, lipid profile and intima media thickness in HIV positive patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl 2):S411.
89. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke.* 2007;38(10):2698-705.
90. Bots ML BD, SimonA, de Groot E, O'Leary DH, Riley W,, al. e. Carotid intima- media thickness and coronary atherosclerosis:Weak or strong relations? . *Eur Heart J.* 2007;28:398- 406
91. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Neurointerventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery developed in collaboration with the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):e16-e94.
92. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115(4):459-67.

93. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid intima-media thickness measurements: relations with atherosclerosis, risk of cardiovascular disease and application in randomized controlled trials. *Chi med J*. 2016;129(2):215.
94. Huang Y LW, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. . *J Atheroscler Thromb*. 2013;20:108-21.
95. Amarenco P LJ, Lavallée P, Touboul PJ. . Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. 2004. *Stroke*.35:2902-9.
96. O'leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, Després J-P, Deanfield JE, Brown MW, et al. Effect of rimonabant on carotid intima–media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart*. 2011;97(14):1143-50.
97. Kwiatkowska W, Drelichowska-Durawa J, Czamecki M, Gasiorowski J, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2011;65:770-83.
98. Papita A, Albu A, Fodor D, Itu C, Cârstina D. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients. *J Med Ultrason* 2011;13(2):127.
99. Mosepele M, Hemphill LC, Moloji W, Moyo S, Nkele I, Makhema J, et al. Pre-clinical carotid atherosclerosis and sCD163 among virally suppressed HIV patients in Botswana compared with uninfected controls. *PloS one*. 2017;12(6):e0179994.
100. Hsue PY, Ordovas K, Lee T, Reddy G, Gotway M, Schnell A, et al. Carotid Intima-Media Thickness Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Without Coronary Calcium. *Am J Cardiol* 2012;109(5):742-7.
101. Krikke M, Arends J, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV medicine* 2017;18(4):275-83.
102. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
103. Parra S, Coll B, Aragonés G, Marsillach J, Beltran R, Rull A, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV- infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV medicine* 2010;11(4):225-31.

104. De Socio G, Martinelli C, Ricci E, Orofino G, Valsecchi L, Vitiello P, et al. Relations between cardiovascular risk estimates and subclinical atherosclerosis in naïve HIV patients: results from the HERMES study. *Int J STD AIDS* 2010;21(4).
105. Schoffelen AF, De Groot E, Tempelman HA, Visseren FL, Hoepelman AI, Barth RE. Carotid intima media thickness in mainly female HIV-infected subjects in rural South Africa: association with cardiovascular but not HIV-related factors. *Clin Infect Dis* 2015;61(10):1606-14.
106. Salmazo, P. S., Bazan, S. G. Z., Shiraishi, F. G., Bazan, R., Okoshi, K., Hueb, J. C Frequency of subclinical atherosclerosis in Brazilian HIV-Infected patients. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(5):402-410.
107. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1–infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;56(5):727-34.
108. Law M, Friis- Møller N, El- Sadr W, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV- infected patients: comparison with observed events in the D: A: D Study. *HIV medicine*. 2006;7(4):218-30.
109. Regan S, Meigs JB, Massaro J, D'Agostino RB, Grinspoon SK, Triant VA, editors. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. Conference on retroviruses and opportunistic infections; 2015.
110. León R, Reus S, López N, Portilla I, Sánchez- Payá J, Giner L, et al. Subclinical atherosclerosis in low Framingham risk HIV patients. *Eur J Clin Invest* 2017;47(8):591-9.
111. Raggi P, De Francesco D, Manicardi M, Zona S, Bellasi A, Stentarelli C, et al. Prediction of hard cardiovascular events in HIV patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3515-8.
112. Canpolat U AE. HIV/AIDS Hastalığı ve Kardiyovasküler Problemler. In: Serhat Ünal AT, editor. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS* 2016. p. 329-59.
113. 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. *J Int AIDS Soc*. 2014, 17: 19515.
114. Westhorpe CL, Schneider HG, Dunne M, Middleton T, Sundararajan V, Spelman T, et al. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in HIV-infected individuals. *Sexual health*. 2014;11(6):580-2.



115. De Luca A, de Gaetano Donati K, Colafigli M, Cozzi-Lepri A, De Curtis A, Gori A, et al. The association of high-sensitivity c-reactive protein and other biomarkers with cardiovascular disease in patients treated for HIV: a nested case–control study. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):414.

116. Mangili A, Polak JF, Quach LA, Gerrior J, Wanke CA. Markers of atherosclerosis and inflammation and mortality in patients with HIV infection. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):468-73.

