

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

**HIV HASTALARINDA PROLİDASE, PARAXONASE,
OKSİDATİF STATUS (TAS, TOS) ENZİMLERİNİN
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Azize Sezin ŞEYHANOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KARSEN**

**ŞANLIURFA
2018**

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

**HIV HASTALARINDA PROLİDASE, PARAXONASE,
OKSİDATİF STATUS (TAS, TOS) ENZİMLERİNİN
İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Azize Sezin ŞEYHANOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KARSEN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 23.03.2015 tarih ve 15098 protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2018**

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı süresince desteğini gördüğüm ve araştırma görevlisi olarak hastanede çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, eğitim ve öğretim sürecime çok katkısı olan saygı değer hocam Doç. Dr. Hasan KARSEN'e

Uzmanlık eğitim ve öğretim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, üzerimde hakları ve emekleri olan değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. İrfan Binici ve Yrd.Doç.Dr.M.Reşat Ceylan'a

Klinikte birlikte görev aldığım asistan arkadaşım Dr. Emine Ayça GÜLER'e, Dr. Füzuran KAYA 'ya, Dr Tuba DAMAR ÇAKIRCA'ya, yardımcı sağlık personelimize, hastane ve dekanlık bünyesinde bulunan tüm çalışanlara, her türlü idari işlerimizle gönülden ilgilenen ve çok yardımı dokunan Murat ALKAN ve Tevrat ZERAY' a

Evladı olmaktan onur duyduğum, hayatımın her döneminde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, güven ve huzur bulduğum babam Nurettin ALTUN 'a, annem Fahriye ALTUN 'a, ve diğer bütün aile fertlerime, asistanlık sürecimde güler yüzleri, samimi tavırlarıyla bana her zaman destek olan arkadaşlarıma

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım değerli eşim Recep ŞEYHANOĞLU 'na ve hayatımıza uzun özelemlerden sonra giren geldikleri andan beri hayatımıza anlam evimize renk katan canım oğlum Berat ve kızım Beril 'e en içten saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Azize Sezin ŞEYHANOĞLU

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Virüsün Özellikleri	7
2.3.1. HIV Yaşam Döngüsü	11
2.3.2. HIV'in Bulaş Yolları	14
2.3.2.1. Cinsel Yolla Bulaşma	14
2.3.2.2. Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşma	15
2.3.2.3. Anneden Bebeğe Bulaşma	15
2.3.2.4. Sağlık Çalışanlarda Bulaşma	16
2.4. Klinik Evreleri	16
2.4.1. Primer HIV Enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu)	18
2.4.2. Serokonversiyon	19
2.4.3. Asemptomatik Dönem	20
2.4.4. Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu	20
2.4.5. AIDS Dönemi	21
2.4.6. İleri HIV Enfeksiyonu	21
2.5. Tanı Testleri ve Tanısal Yaklaşım	21
2.6. Tedavi	23
2.6.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	25
2.7. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	27

2.8. Paraoksonaz /Ariesteraz	30
2.8.1. Enzimin özellikleri ve kimyasal yapısı	32
2.8.2. Enzimin Fonksiyonu	32
2.9. Prolidaz	33
2.9.1. Tanım	33
2.9.2. Prolidazın Yapısı	33
2.9.3. İnsan Prolidaz Enziminin Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu	33
2.9.4. Prolidaz Enziminin İzoenzimleri	34
2.9.5. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri	35
2.9.6. Prolidaz Enziminin Kollajen Doku Yapım ve Yıkımındaki Önemi	35
2.9.7. Prolin ve Hidroksiprolin	35
2.9.8. Prolidaz Eksikliği Hastalığı	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. İstatiksel Analiz	41
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
KAYNAKLAR	47

TABLolar DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo-1: HIV/AIDS vakalarının bölgelere göre dağılımı	5
Tablo-2: Türkiye’de 2016 yılında bildirilen HIV/AIDS vakalarının yaş ve cinsiyete göre dağılımı	6
Tablo-3: HIV (+), AIDS ve Toplam Vaka Sayısının ve Ölümünün Yıllara Göre Dağılımı (Türkiye 2012-2016)	6
Tablo-4: Bulaş yollarına göre HIV/AIDS vakalarının dağılımı	7
Tablo-5: HIV'e ait genler, kodladıkları proteinler ve görevleri	9
Tablo-6: CDC’ye göre HIV/AIDS enfeksiyonu sınıflaması	16
Tablo -7: Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması (CDC, 2008)	17
Tablo -8: CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri	17
Tablo-9: ART başlama kriterleri	24
Tablo-10: FDA onaylı antiretroviral ilaçlar	25
Tablo-11: DHHS Kılavuzu Tedavi –Naif Hastalar için Tedavi Seçenekleri	26
Tablo-12: EACS Kılavuzunda Tedavi- Naif Hastalar için Tedavi Seçenekleri	26
Tablo-13: Ulusal HIV/AIDS tanı tedavi rehberi	27
Tablo-14: Oksijen ve azot kaynaklı aktif bileşikler	28
Tablo 15: Antioksidan maddelerin sınıflandırılması	29
Tablo-16: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları	34
Tablo-17: Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri	41
Tablo-18: Grup bazında belirtilen değişkenlerin karşılaştırılması (I)	42
Tablo-19: Grup bazında belirtilen değişkenlerin karşılaştırılması (II)	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil-1: Ükelere göre 16-45 yaş HIV prevalansı	4
Şekil-2: HIV virüsünün şematik görünümü (25)	8
Şekil-3: İnsan bağışık yetmezlik virüsünün yaşam çemberi (30)	11
Şekil-4: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) İlişkisi	12
Şekil-5: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) İlişkisi	13
Şekil-6: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) İlişkisi	13
Şekil-7: Prolin Krebs ve Üre Döngüleriyle Metabolik Bağlantısı	36

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik-1: HIV/AIDS enfeksiyonunun ilerleme grafiği

20

Grafik-2: Tanı testlerinin HIV pozitifliğini belirleme zamanları

22



KISALTMALAR

3TC	: Lamivudine
ABC	: Abakavir
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	: Alanin aminotransferaz
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATV	: Atazanavir
ATV/r	: Atazanavir/Ritonavir
BHIVA	: British HIV Association (İngiltere)
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CD8	: Cluster of Differentiation 8
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRI	: CCR5 Ko-reseptör İnhibitörleri
D4T	: Stavudine
DAGS	: Double-antigen sandwich assay
DDC	: Zalsitabin
DDI	: Didanozin
DHHS	: Department of Health and Human Services
DLV	: Delavirdine
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DRV/r	: Darunavir/Ritonavir
DRV	: Darunavir
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Dolutegravir
EACS	: European AIDS Clinical Society
EFV	: Efavirenz
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENF	: Enfuvirtide
ETV	: Etravirin
EVG	: Elvitegravir
f-APV	: Fosamprenavir
FI	: Füzyon İnhibitörleri

FTC	:Emtrisitabin
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
HDL	: High Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HTLV	: Human T-cell Lymphotropic Virus
IDV	:Indinavir
IFA	: İmmün Floresan Assay
INI	: İntegraz İnhibitörleri
InSTI	: İntegraz inhibitörü
KS	: Kaposi sarkomu
LDL	: Low Density Lipoprotein
LPV/r	: Lopinavir/ritonavir
LTR	: Long Terminal Repeat
MRV	:Maraviroc
NFV	:Nelfinavir
NNRTI	:Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri
NRT	:Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NVP	:Nevirapin
OSI	:Oksidatif stres indeksi
PCP	: Pneumocystis jiroveci pnömonisi
PGL	: Persistan Jeneralize Lenfadenopati
PI	: Proteaz İnhibitörleri
PON-1	: Paraoksonaz
RAL	:Raltegravir
REV	: Viral ekspresyon regülatör gen
RNA	: Ribonükleik Asit
RPV	: Rilpivirin
RT	: Revers Transkriptaz
RTV	:Ritonavir
SOR	:Serbest oksijen radikali
SQV	: Sakinavir
TAF	: Tenofovir Alefanamid Fumarat

TAS	:Total Antioksidan Status
TAT	: Transkripsiyon transaktivatör gen
TDF	: Tenofovir Disproksil Fumarat
TG	: Trigliserid
THSK	: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
TK	: Total Kolesterol
TOS	:Total Oksidan Status
TPV	: Tipranavir
UNAIDS	: United Nations Programme on HIV and AIDS
WB	: Western Blot
WHO	: World Health Organization
ZDV	: Zidovudin
PON1	: Paraoksonaz
ARE	:Ariesteraz
DEAE	: Dietilaminoetil
BMI	: Body Mass Index
TG	: Trigliserit
T.K	:Total Kolesterol
LDL	: Low Dansity Lipoprotein
GSH	: Glutasyon
SIV	: Simian Immunodeficiency Virus

ÖZET

HIV Hastalarında Prolidase, Paraxonase, Oksidatif Status (TAS, TOS) Enzimlerinin İncelenmesi

Dr. Azize Sezin ŞEYHANOĞLU

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

AMAÇ: HIV/AIDS hastalarında Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidatif Stres, Paraoksonaz, Prolidaz, Arilesteraz ve lipit profili çalışılarak kontrol grubu ile hasta grubu arasında fark olup olmadığının ortaya konulması amaçlandı.

YÖNTEM: Bu çalışmaya polikliniğimizde HIV/AIDS tanısı konulan 25 tedavi almamış hasta ile ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan paraoksonaz, arilesteraz, prolidaz, , oksidatif stres indexi, lipit profili, trigliserit, total kolesterol, high dansity lipoprotein, low dansity lipoprotein çalışıldı. Total Antioksidan Kapasite, Total Oksidatif Stres düzeyleri Erel ve ark. yöntemine uygun olarak ölçüldü. OSI değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$OSI = [(Trolox denklem / L \text{ imol TAS}) (TOS, \text{ imol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq / L}) /].$$

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi ölçümü için ticari Run Sed marka kit, prolidaz enzim aktivite ölçümü için Rel Assay marka kit kullanıldı. Lipit profili Abbotte aeroset otoanalizör cihazında rutin biyokimya kitleri kullanılarak yapıldı. İstatistikler IBM SPSS 23 programıyla yapıldı.

BULGULAR: Çalışma grupları arasında TAS, TOS, OSI, GSH (glutasyon), HDL, prolidaz, paraoksonaz ve arilesteraz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$). TAS ($p=0,001$), GSH ($p=0,001$), HDL ($p=0,006$), Prolidaz ($p=0,003$), Paraoksonaz ($p=0,006$), Arilesteraz($p=0,001$) değerleri hasta grubunda düşük saptanırken, TOS ($p=0,001$) ve OSI ($p=0,001$) hasta grubunda daha yüksek saptandı. LDL, TK, TG değerlerindeki yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ: HIV/AIDS hastalarında oksidatif stresi arttığı görülmektedir. Artan oksidatif stres sonucu hücre hasarı oluşmaktadır. Bu bağlamda artan oksidatif stresin de HIV 'in neden olduğu organ hasarının fizyopatolojik nedenlerinden bir tanesi olabileceğini düşündürmektedir. HIV hastalarındaki arilesteraz ve paraoksanaz aktivitelerinin ve HDL düzeyindeki düşüklük uzun dönemde arteriyoskleroz riskini arttırabilir. Prolidaz aktivitesinin hasta grubunda düşük çıkması HIV hastalığında kollajen metabolizmasında bozukluk meydana gelebileceğini göstermektedir. Çalışmamız HIV/AIDS hastalarında bu konuda yapılmış ilk çalışma olup, konunun daha iyi anlaşılması açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİME: HIV, AIDS, TAS, TOS, OSI, Paraoksanaz, Arilesteraz, Prolidaz

ABSTRACT

Investigation of Prolidase, Paraoxonase, Oxidative Status (TAS, TOS) Enzymes in HIV Patients

Dr. Azize Sezin ŞEYHANOĞLU

Specialty Thesis, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

OBJECTIVE: Total Antioxidant Capacity, Total Oxidative Stress, Paraoxonase, Prolidase, Arylesterase and lipid profiles were studied in HIV / AIDS patients and it was aimed to determine whether there is any difference between the control group and the patient group.

METHODS: This study included 25 untreated patients with HIV / AIDS diagnosis in our outpatient clinic and 25 healthy volunteers. Paraoxonase, arylesterase, prolidase, oxidative stress index, lipid profile, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein and low density lipoprotein were studied in the patients and control groups. Total Antioxidant Capacity, Total Oxidative Stress Levels Erel et al. was measured in accordance with the method. The OSI value was calculated according to the following formula.

$$OSI = [(Trolox\ denklemin / L\ total\ TAS) (TOS, whole\ H_2O_2\ Eq / L) /].$$

The commercial Run Sed brand kit for the measurement of paraoxonase and arylesterase activity and the Rel Assay brand kit for prolidase enzyme activity were used. Lipid profile was performed using routine biochemical kits on Abbotte aeroset autoanalyzer. Statistics were made with IBM SPSS 23 program.

RESULTS: There were statistically significant differences in TAS, TOS, OSI, GSH (glutathione), HDL, prolidase, paraoxonase and arylesterase levels among the study groups ($p < 0.05$). While the values of TAS ($p = 0,001$), GSH ($p = 0,001$), HDL ($p = 0,006$), Prolidase ($p = 0,003$), Paraoxonase ($p = 0,006$), Arylesterase ($p = 0,001$) and OSI ($p = 0,001$) were higher in the patient group. The heights of LDL, TK, TG values were not statistically significant.

CONCLUSION: It is seen that oxidative stress is increased in HIV / AIDS patients. Increased oxidative stress resulting in cell damage. In this context, increased oxidative stress also suggests that HIV may be one of the physiopathologic causes of organ damage. Low levels of arylesterase and paraoxanase activities and HDL levels in HIV patients may increase the risk of arteriosclerosis in the long term. The fact that the activity of the prolidase is low in the patient group suggests that it may lead to a disorder of collagen metabolism in HIV disease. Our study is the first study of HIV/AIDS patients in this area and new studies are needed for better understanding of the subject.

KEYWORD: HIV, AIDS, TAS, TOS, OSI, Paraoxonase, Arylesterase, Prolidase



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lentivirüs ailesinden bir retrovirüs olan insan immün yetmezlik virüsleri (HIV), insanlarda kazanılmış immün yetmezlik sendromu olarak tanımlanan, Acquired Immune Deficiency Syndrome, (Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromunun, AIDS) etkenidir. İnsan immün yetmezlik virüsleri iki tipe ayrılmaktadır. Bunlar insan immün yetmezlik virüsleri tip 1 (HIV-1) ve tip 2 (HIV-2)'dir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü tip 1 ilk kez 1983 yılında Barré-Sinoussi ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (1). HIV-2 ise Clavel ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1986 yılında izole edilmiştir (2).

Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda vaka sayısının az olması nedeniyle fazla ilgi görmedi. Hastalığın biseksüel erkeklerden kadınlara ve enfekte kadınların hamile kalışıyla bebeklere geçmesi sonucu vaka sayısını giderek arttırdı ve dünyanın odak noktası haline geldi (3).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) , temelde immün sistem hücreleri enfekte eden ve çalışma fonksiyonlarını bozan bunun yanı sıra bütün sistemleri tutan ve her türlü komplikasyona yol açabilen bir retrovirüstür. Enfeksiyon sürecinde immün sistem güçsüzleşir ve kişiler her türlü enfeksiyon ajanlarına duyarlı hale gelir ve çeşitli kanserler gelişebilir. HIV enfeksiyonunun son basamağı AIDS olarak tanımlanır ve bu dönüşüm süreci yaklaşık 10-15 yılı alabilir. AIDS; HIV enfeksiyonunun son aşamasıdır ve tedavi edilmezse mortaldir. AIDS günümüz tedavi rejimleriyle ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp tedavi gerektiren kronik bir hastalık haline dönüşmüştür. Aşısı ve kür şansı hala olmaması nedeniyle hastalıkla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. HIV; seksüel ilişki, kontamine kan ya da iğne batması, gebelik sırasında anneden bebeğe geçiş, doğum sırasında ve emzirmeyle bulaşabilmektedir (4).

Çeşitli enfeksiyonlarda oksidatif stres düzeyini belirlemek için kullanılan birçok parametre bulunmakla beraber, bunlardan en yaygın kullanılanları Total Antioksidan Kapasite (TAS), Total Oksidatif Stres (TOS), Paraoksanaz (PON1), Arilesteraz, Prolidaz ve lipit profilidir.

Vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından serbest oksijen radikal (SOR) düzeyleri nötralize edilerek dengede tutulmaktadır. SOR düzeylerinin artışı protein, lipid ve nükleik asit gibi moleküllerde yıkıma neden olur. Doku hasarına yol açan bu durum "Oksidatif stres" olarak adlandırılır (5,6). Oluşan serbest radikallere karşı vücudun bir antioksidan kapasitesi

vardır. TAS vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. TOS ise; tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (7,8)

HDL ilişkili PON-1 okside LDL oluşumunu engellemesi, oluştuktan sonra ise LDL kaynaklı oksitlenmiş fosfolipidleri inaktive etmesiyle antioksidan ve antiaterosklerotik etki oluşturur (5).

Şimdiye kadar bu parametreler HIV/AIDS hastalarında çalışılmamıştır. Çalışmamızda HIV/AIDS hastalarında oksidatif stres düzeyi ve ilişkili faktörlerdeki değişiklikler kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirildi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

HIV/AIDS, ilk kez hastalık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde Kaposi sarkomu (KS) ve Pnömocystitis carinii (jiroveci) pnömonisi (PCP) vakalarının tespit edilmesi ile hastalık olarak tanımlandı. Tedaviye yanıt vermeyen ve ölümlerle sonuçlanan bu hastalığa araştırmacılar tarafından "AIDS" adı verilmiştir (9).

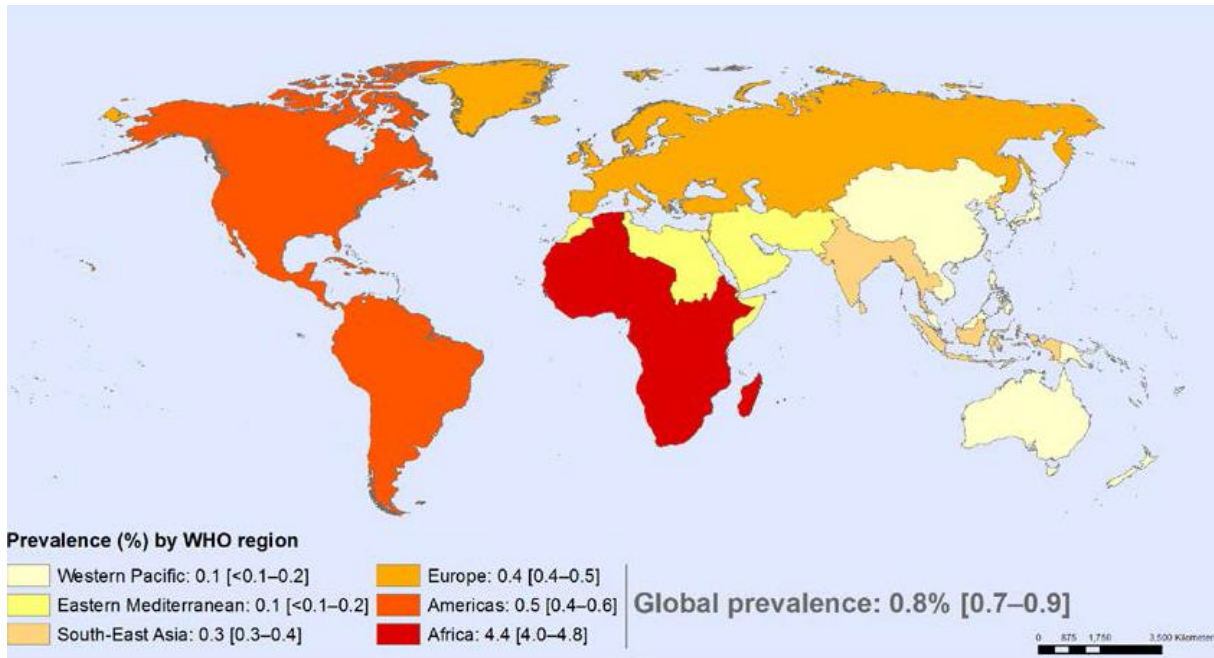
1983 yılında Robert Gallo ve Luc Montagnier tarafından servikal lenfadenomegalisi olan bir hastanın lenf gangliyonundan insan T-lenfotropik virüs (HTLV) ailesinden olup diğer HTLV'lerden farklı olan bir virüs izole edilmiş ve bununla AIDS'in etkeni olabileceği bildirilmiştir (10).

Retrospektif serolojik araştırmalar, HIV-1'in AIDS tablosu oluşumundan önce hatırı sayılır bir kuluçka dönemi olduğunu ve Amerikan eşcinsel erkekler arasında 1977 yılından itibaren de yayılmaya başladığını göstermiştir. 1998 yılında Zu ve ark. yaptıkları çalışmada, 1959 yılında Kongo Leopoldville'den alınmış kan örneklerinde, Bantu ırkına ait bir erkek hastanın örneğinde HIV'e ait viral dizilere rastlamışlardır (11). Bu örneğin incelenmesiyle HIV-1'in, 1915-1941 tarihleri arasında ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (12). 1960 yılında Leopoldville'de yaşayan bir kadından alınan parafine gömülü lenf nodu biyopsi örneğinde HIV dizilerini bulduklarını rapor etmişlerdir (13). 1986 yılında Afrika'nın batısındaki ülkelerde etken olan, HIV-1'le ilişkili ancak immünolojik olarak farklılık gösteren virüs HIV-2 olarak tanımlanmıştır (2). Luc Montagnier ve Françoise Barré-Sinoussi yaptıkları bu çalışmalar ile 2008 yılında Fransız tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüştür (14). Yapılan moleküler filogenetik çalışmalarda HIV'le ilişkili farklı primat lentivirüsleri keşfedilmiştir ve maymunlarda hastalık yapan bu virüslere insan virüslerinden ayırmak için 'simian immunodeficiency virüs (SIV) adı verilmiştir.

Ülkemizde ilk kez 1985 yılında üç HIV hastası tesbit edilmiş, sonraki yıllarda vaka sayısında giderek artış gözlenmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi bulunan insan immün yetmezlik virüslerinden HIV-1 tüm dünyada yaygın iken, HIV-2'nin özellikle Batı Afrika'da yaygın olduğu bilinmektedir ve HIV-2 tüm HIV enfeksiyonlarının %5'ini oluşturmaktadır. HIV-2'nin patojenitesi HIV-1 'den daha azdır, daha uzun bir prognoza sahiptir. Ayrıca immün yetmezlik bulgularının ve AIDS oluşumu HIV-2 'de daha geç gerçekleşirken, anne-bebek geçiş oranı HIV-1 (%10-40) iken HIV-2'de (%2-7) dir (15).



Şekil-1: Ünelere göre 16-45 yaş HIV prevalansı (16).

UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS) verilerine göre hastalığın bilinmesinden bu yana dünyada 78 milyon insanda HIV tesbit edilmiş ve bunların da 35 milyonu AIDS'e bağlı hayatını kaybetmiştir (17).

160 ülkeden toplanan verilere göre şu an dünyada 36,7 milyon kişi HIV ile enfektedir. Son bir yılda tesbit edilen yeni vaka sayısı 2,1 milyondur. 1,1 milyon kişi ise AIDS'e bağlı hayatını kaybetmiştir. Yeni vakaların 150 bini ise 0-14 yaş aralığındadır ve bu sayı 2010 verilerininin yaklaşık yarısı kadardır (17). HIV tespit edildiği tarihten bu yana bildirim zorunlu bir hastalıktır.

Tablo-1: HIV/AIDS vakalarının bölgelere göre dağılımı (17)

Bölgeler	HIV enfekte kişi	Yeni vaka Toplam	Yaş 15+	Yaş 0-14	AIDS nedeni ölüm	Antiretroviral terapi
Doğu ve güney Afrika	19 milyon	960 000	910 000	56 000	470 000	10 milyon
Latin Amerika, Karayip	2 milyon	100 000	100 000	2 100	50 000	1,1 milyon
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	6,5 milyon	410 000	350 000	66 000	330 000	1,8 milyon
Asya ve Pasifik	5,1 milyon	300 000	280 000	19 000	180 000	2,1 milyon
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1,5 milyon	190 000	190 000		47 000	320 000
Ortadoğu ve Kuzey Afrika	230 000	21 000	19 000	2 100	12 000	38 000
Batı ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika	2,4 milyon	91 000	91 000		22 000	1,4 milyon

T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS verilerine göre Ekim 1985 –Aralık 2016 tarihleri arasında ülkemizde tanı konan 13158 vaka vardır, bunların 10222’si erkek 2936’sı kadındır. 2016 yılı Aralık ayı verilerine göre HIV enfeksiyonu ülkemizde en sık 20-49 yaş arasında görülmektedir. 15 yaşından küçük yeni vaka sayısı oldukça az saptanmıştır ve 20 yaşından sonra erkek ve kadın yeni vaka sayısında hızlı artış dikkat çekmektedir (Tablo 2) (18).

Tablo-2: HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2016)* (18)

Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Toplam
0	44	22	66
1-4	28	25	53
5-9	13	5	18
10-14	13	10	23
15-19	186	83	269
20-24	1223	413	1636
25-29	1815	569	2384
30-34	1788	527	2313
35-39	1482	380	1862
40-44	1101	278	1379
45-49	885	178	1063
50-54	598	153	751
55-59	432	120	552
60-64	256	56	312
65 yaş üstü	244	63	307
Bilinmeyen	114	54	170
Toplam	10222	2936	13158

Tablo-3: HIV (+), AIDS ve Toplam Vaka Sayısının ve Ölümün Yıllara Göre Dağılımı (Türkiye 2012-2016)* (19)

Yıllar	HIV (+)	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2012	986	97	1083	41
2013	1309	102	1411	28
2014	1894	137	2031	18
2015	2151	119	2270	13
2016	2470	103	2573	9
TOPLAM	8810	558	9368	109

Tablo-4: HIV(+) Kişilerin Olası Bulaş Yollarına Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2016)

* (20)

Olası bulaş yolları	Sayı	Yüzde
Heteroseksüel cinsel ilişki	4724	35,9
Homoseksüel/Biseksüel ilişki	1765	13,4
Damar içi madde bağımlılığı	150	1,1
Anneden bebeğe bulaş	125	1
Nazokomiyal bulaşma	57	0,4
Homoseksüel/biseksüel+madde bağımlılığı	12	0,1
Hemofili hastası	15	0,1
Enfekte kan transfüzyonu	58	0,4
Bilinmeyen	6276	47,4
TOPLAM	13158	100

*Son 5 yılda 31 Aralık 2016 tarihi itibarıyla doğrulanarak 30.06.2017 tarihine kadar bildirim yapılan ve sisteme kaydedilen vaka sayılarıdır.

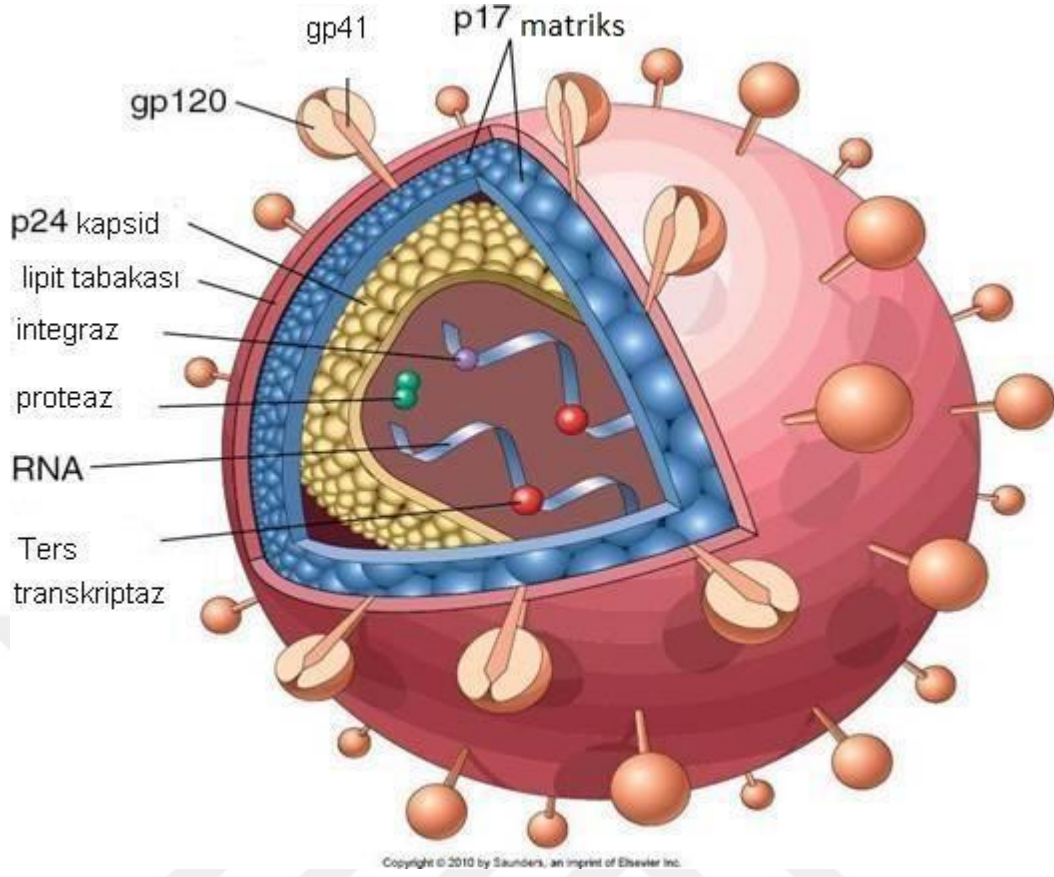
Türkiye uluslararası ticaret ve seyahat yolları üzerinde bulunduğu için coğrafik olarak HIV/AIDS açısından riskli bir ülkedir. Bu nedenle HIV/AIDS'le mücadele için uluslararası eylem planı ve politikalar geliştirilmelidir. (21).

2.3. Virüsün Özellikleri

İnsan immün yetmezlik virüsü Retroviridae ailesinin Lentivirüs cinsinde yer alır. Pozitif polariteli, zarflı, sferik bir RNA (Ribonükleik Asid) virüsüdür. Latince 'lente' yavaş anlamına gelmekte olup virüsün bulaşması ile semptomların ortaya çıkışı arasında uzun zaman farkı olmasından dolayı bu isim verilmiştir (23). Diğer adları HTLV (3-4) ve LAV (1-2)'dir. İki serotipi bulunan HIV (HIV-1 ve HIV-2)' in birçok biyolojik karakterinin ortak olmasına rağmen HIV 2 de bulaş riski daha düşük saptanmıştır. Ayrıca HIV-2 immun sistemi baskılayarak AIDS oluşturmaya rağmen serbest virüs miktarı HIV-1'de saptanana göre oldukça azdır (22).

HIV-1 ve 2'nin birçok biyolojik karakterinin ortak olmasına rağmen protein içerikleri farklılık gösterir. Bunların en dikkat çekici olanları, HIV-1'in çekirdek proteinleri olan p24 ve p17 yerine HIV-2'de p26 ve p16'nın bulunması, HIV-1'in dış zarf ve transmembran glikoproteinleri olan gp160 ve gp41 yerine ise HIV-2'de gp125 ve gp36 bulundurmasıdır. Analizler HIV-1'in ayırt edici *vpu* geni, HIV-2'nin ise *vpx* geni taşıdığını göstermiştir. Ayrıca HIV-2'de bulaş riski daha düşük saptanmıştır. HIV -2 immun sistemi baskılayarak AIDS oluşturmaya rağmen serbest virüs miktarı HIV-1'de saptanana göre oldukça azdır (22).

Olgun viral partiküllerin çapı 100-150 nm'dir. HIV, diğer retrovirüsler gibi Reverse transkriptaz enzimi bulundurur. Reverse transkriptaz enzimi genetik materyali çift sarmallı DNA'ya dönüştürerek konakçı kromozomuna integre olmayı sağlar. Viral zarf yüzeyinden dışarıya doğru yönelmiş kompleks proteinler birer çıkıntı gibi uzanır (Şekil 2) (24). Bu çıkıntılar HIV'in konak hücreye bağlanmasını sağlar. Zarf yüzeyinde 72 adet glikoproteinden oluşan peplomer çıkıntı bulunur. Peplomer çıkıntı, başlık ve gövde olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Her bir başlık kısmı 3 adet gp120 adı verilen yüzey glikoproteininden her bir gövde kısmı ise 3 adet gp41 adı verilen transmembran glikoproteininden oluşmaktadır (23). Bunlar non-kovalan bağlarla birleşmiş haldedir (24). Bu yapılar HIV'in konak hücreye penetrasyonunu sağlamaktadır. Env (envelope) geni tarafından kodlanır.



Şekil-2: HIV virüsünün şematik görünümü (25).

Gp41 önce hücre membranının içerisindeki glikoprotein kompleksine sonra virüsün zarfına bağlanır. Gp120 hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma bölgesine sahiptir. HIV bu bölge aracılığıyla başta CD4+ T lenfositlerine ve koreseptörlere bağlanır. Gp41 viral zarf ve hücre membranının füzyonunu sağlar. Majör yapısal proteinlerden olan p24 ve p17'de kapsid ve çevresindeki matriksin temel elemanlarıdır (26,27).

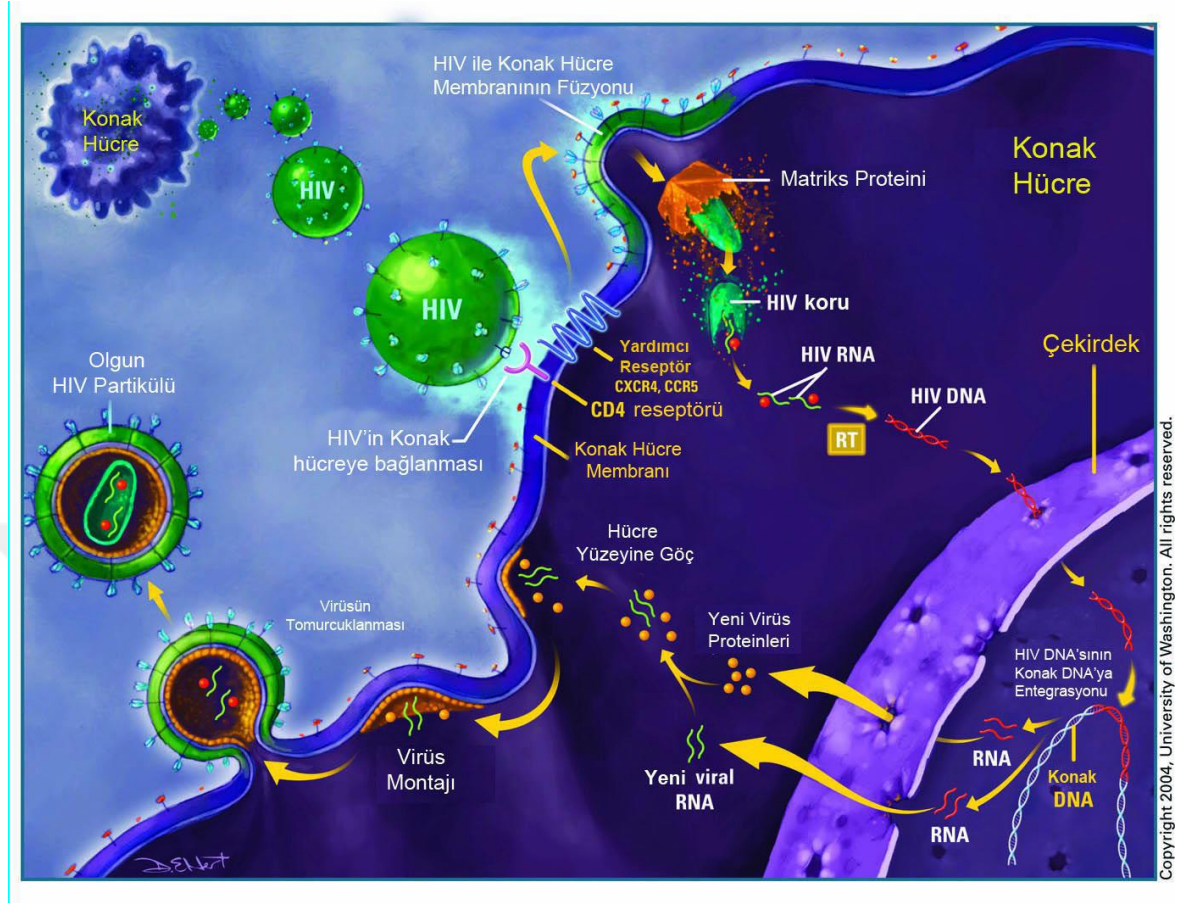
HIV konak hücresinde afinitesine göre T tropik ve M tropik olmak üzere iki gruba ayrılır. CD4 ve CXCR4'e yüzey proteinlerine bağlanana T-tropik (X4, T lenfosit tropik) suşlar, CD4 ve CCR5'e bağlanana ise M-tropik (makrofaj tropik, R5) suşlar olarak isimlendirilir. M tropik (makrofaj tropik, R5) HIV suşları, makrofajlar ve T lenfositlere bağlanma özelliğine sahiptir. Enfeksiyonun başlangıç fazında baskındır ve kişiden kişiye bulaşta önemli role sahiptir. T tropik (T hücre tropik, X4) HIV suşları, T lenfositlere bağlanır ve enfeksiyonun geç fazında ön plana geçerler (28). Dual tropik hücrelerin özelliği her iki koreseptörü de kullanabilmesidir. CCR5 eksikliği olan kişiler HIV bulaşında yüksek oranda dirence sahiptir (22). HIV'in düzenleyici (tat,

nef rev), yapısal (gag, env pol) ve yardımcı (vpu, vpr, vpx, vif) genleri bulunmaktadır. Tablo 5'de genlerin kodladıkları proteinler ve görevleri yer almaktadır (29).

Tablo- 5: HIV'e ait genler, kodladıkları proteinler ve görevleri (29)

Gen	Protein	Fonksiyon
Rev	p19	Virion proteinlerinin yüzeyde gösterilmesini düzenler
Tat	p14	Viral transkripsiyon aktivatörü
Nef	p27	Negatif etkili, T hücre aktivasyonunu etkiler
Pol	p160	Virion enzimlerinin öncül poliproteini
Gag	p55	Virion yapı proteinlerinin öncül poliproteini (p24 dahil)
Env	gp160	Zarf glikoproteininin öncül yapısı (gp120: CD 4 reseptöre bağlanma ve gp41: füzyon proteini)
Vif	p23	Viral infektivite faktörü
Vpu	p16	Virüs salınımını etkiler
Vpr	p15	Virüs replikasyonuna yardım eder
Vpx	p16	Virüs salınımını önler

2.3.1. HIV Yaşam Döngüsü

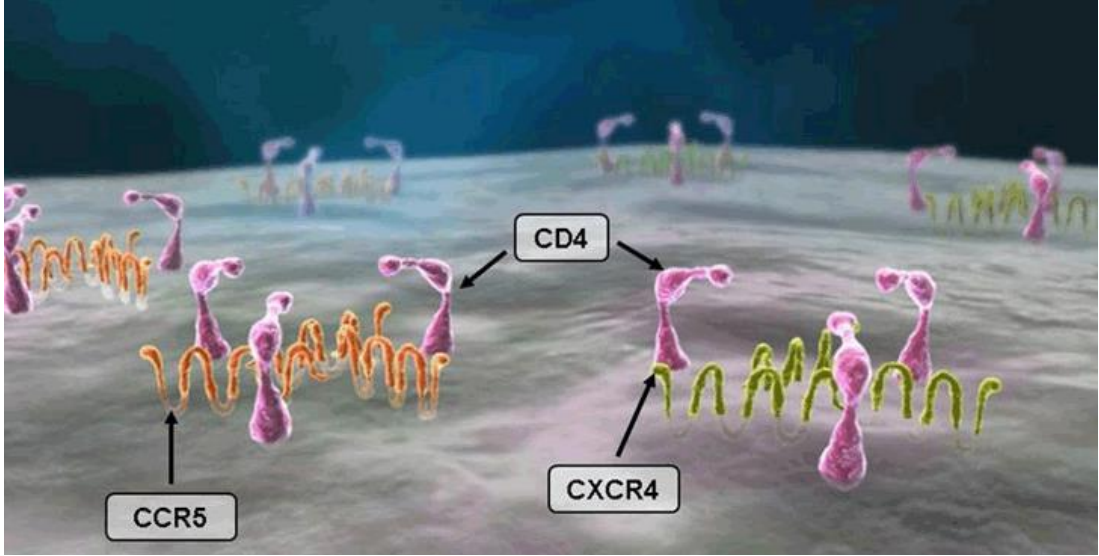


Şekil-3: İnsan bağışık yetmezlik virüsünün yaşam çemberi (30)

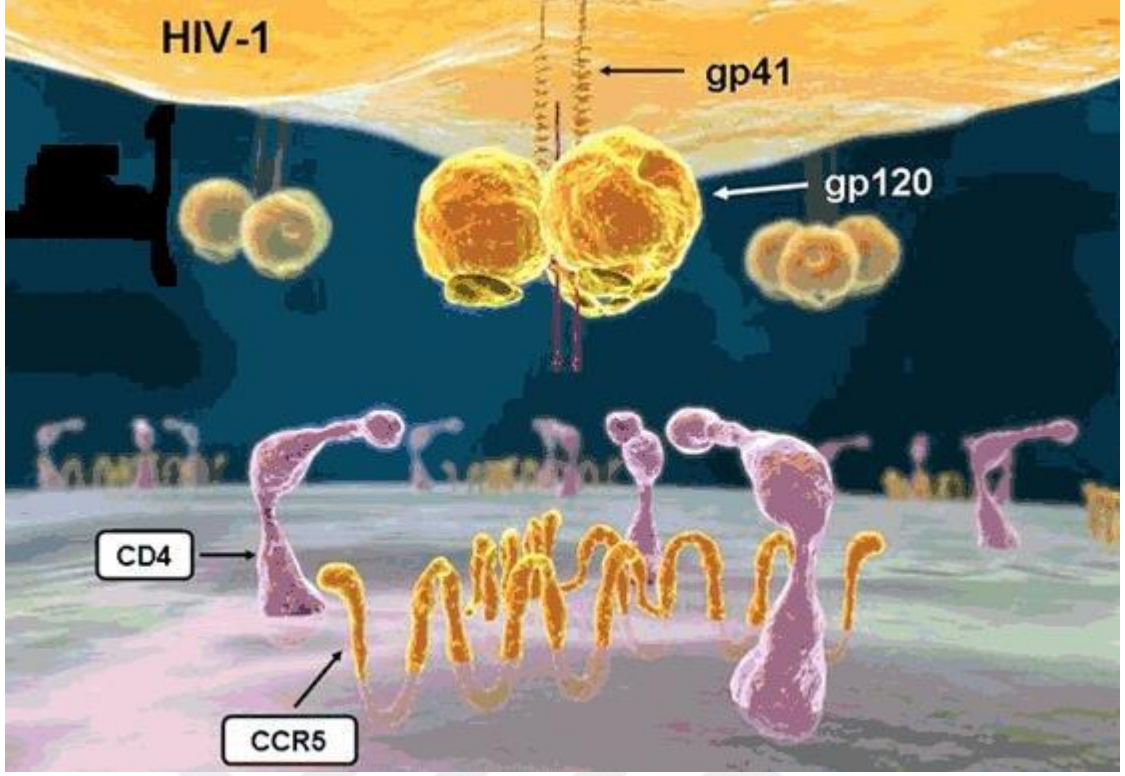
HIV zarf molekülü gp120 konak hücre yüzeyinde bulunan, 58 kDa'luk monomerik bir glikoprotein olan CD4'e tutunur. CD4 immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve merkezi sinir sistemindeki mikrogial hücreler ve dendritik hücrelerde, eozinofillerde, monosit/makrofajlarda, timus ve kemik iliğinde bulunan T-hücre öncüllerinde ve dolaşımdaki T-lenfositlerin yaklaşık olarak %60'ının hücre yüzeyinde bulunur. Virüsün en aktif replike olduğu hücreler ise CD4 (+) T lenfositlerdir (31).

Kemokin reseptörleri ligandlarının yapılarına göre sınıflandırılır. En güncel adlandırma da CXC, CC, CX3C veya C takibinde R (reseptör) ve bu kısaltmaların ardına bir sayı (örn.CXCR1-5, CCR1-10, CX3CR1) eklenerek oluşturulan kombinasyonlardır. HIV tarafından en sık kullanılan yardımcı reseptörler ise CXCR4 ve CCR5'tir. Ancak potansiyel yardımcı reseptör olarak tanımlanan moleküllerde bulunmaktadır (32).

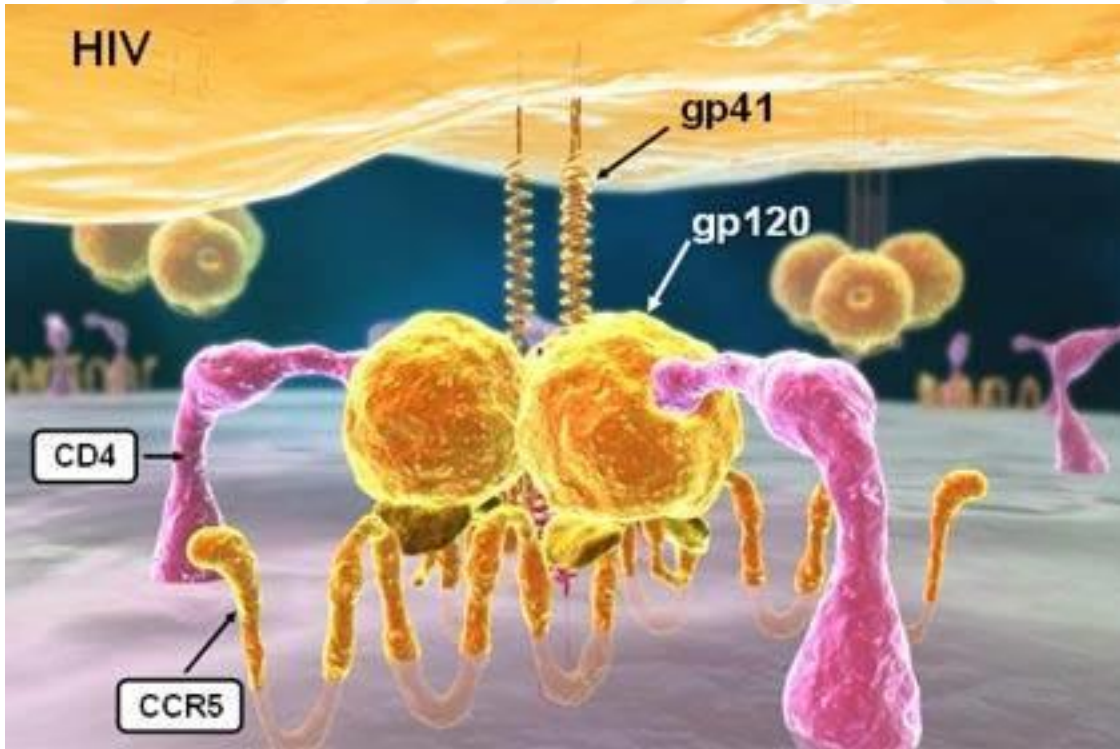
CD4 ile özgül olarak bağlanan gp120 yapısal olarak değişikliğe uğrar. CCR5 ve CXCR4 ile kemokin reseptörlerine bağlanır (33). Gp41 füzyon peptidi aktive olur. Füzyon peptidin CD4+ reseptörlü konak hücre membranına girmesiyle, hücre membranında oluşan porlardan HIV-1 nükleokapsidi konak hücre sitoplazması içine girer, bu sayede virüsün hücreye penetrasyonu gerçekleşir. Viral zarf (CD4:gp120/p41:CCR5/CCR5 kompleksi) hücre membranında kalır ve viral genom serbestleşir (28). Revers transkriptaz enzimi virüs RNA'sını lineer çift sarmal DNA'ya dönüştürür. Viral DNA, konak hücre genomuna entegre olduğunda provirüs yapısını oluşturur. Provirüs kendi başına replikatiftir. Bu aşamada virüsün üremesi duraklar. Enfekte aktive olması durumunda proviral DNA'dan, polimeraz II enzimiyle genomik viral RNA ve mRNA'lar sentezlenir ve tomurcuklanarak ayrılan olgun virüsler daha sonra diğer hücreleri enfekte etmeye başlar (27).



Şekil-4: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) ilişkisi (34).



Şekil-5: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) ilişkisi (34).



Şekil-6: HIV yüzey proteinleri (gp41, gp120) ile hücre reseptörlerinin (CD4, CCR5) ilişkisi (34).

HIV mukozal bulaştan sonraki iki gün ilk olarak bölgesel lenf nodlarına ulaşır. Yaklaşık beş gün içinde de plazmaya ulaşarak dissemine olur. Başlangıçtaki hızlı virüs replikasyonu, virüse karşı humoral ve selüler immüitenin gelişmesi ve virionların lenfoid dokularda tutulması ile kısmi bir kontrol oluşur. Ancak kronik persistan süreçte CD4+ T hücrelerinin sayısı giderek düşer. Bu hücrelerden salınan IL-2 gibi sitokinlerin azalması ile T hücre fonksiyonları da bozulmaya başlar. Sonuç olarak hücrel ve hümoral immünite baskılanır. Yıllar içerisinde de fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler meydana gelir (36).

2.3.2. HIV'in Bulaş Yolları

HIV genel olarak bulaş ihtimali düşük olmasına rağmen sonuçlarıyla değerlendirildiğinde büyük bir enfeksiyondur. HIV, enfekte olmuş insanın kanında, balgamında, genital salgılarında, anne sütünde, beyin omurilik sıvısında (BOS), tükürük ve göz yaşında tesbit edilmiştir. Bulaşta ise en çok kan, genital salgılar ve anne sütü rol oynar. Bulaşma riskini etkileyen faktörler ise bulaş yolu, temas süresi, enfekte bireydeki virüs seviyesi, virüs hücre tropizmi, formu ve temas eden bireyin yatkınlığıdır. Örneğin CCR5 olmayanlarda düşük risk, HLA B14, B27, B51, B57 bulunan kişilerde AIDS'e gidişin daha yavaş; HLA-A23, B37, B49 bulunanlarda ise hızlı progresyon olduğu saptanmıştır (37).

2.3.2.1. Cinsel Yolla Bulaş

HIV enfeksiyonunun tüm dünyada görülen en sık bulaş yolu, cinsel yolla olan bulaştır. Her türlü cinsel temasta homoseksüel, heteroseksüel, vajinal, oral, anal virüs bulaşı olabilmektedir. Cinsel yolla bulaş riskini etkileyen faktörler; viral yük, enfeksiyonun fazı, sünnetsiz erkek, cinsel ilişki sırasında travma varlığı, cinsel temasın tipi ve sıklığı, adetli dönemde ilişki, genetik faktörler, eşlik eden cinsel yolla bulaşan hastalık olarak tanımlanmıştır (38). Kondom kullanılmasının, en riskli cinsel temasta bile bulaşı çok büyük ölçüde azalttığı bilinmektedir. Sifiliz, şankroid ve genital herpes simplex, gonore, trikomoniyaz ve *Chlamydia trachomatis* gibi enfeksiyonlarında HIV bulaş riskini arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı, ince mukozalı ve yüksek vaskülariteli olan endoservikisin HIV ile enfekte semenle temasını sağlaması ve eşlerin korundukları düşüncesi ile kondom kullanmaya gerek duymaması nedeniyle HIV bulaş riskini artırır (39).

2.3.2.2.Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşma

Virüsü taşıyan kişilerden alınan kan ve kan ürünleri ile temas, transfüzyon ile hastalık bulaşabilmektedir. Bu durumda risk %90' dan fazladır. HIV antikor testleri bulunduktan sonra dünyanın her yerinde kan ve kan ürünleri transfüzyon öncesinde HIV yönünden test edilmesi zorunludur. Ülkemizde ise 1987 yılından beri antikor testleri sonrası kan ve kan ürünleri hastalara verilmektedir. Ancak enfeksiyonun 10–12 hafta kadar süren pencere döneminin varlığı ve bazı acil durumlarda test yapılmaksızın kan ve kan ürünlerinin kullanılması gibi nedenler ile bu yolla da geçiş olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan p24 antijen testi ile pencere periyodu 6 güne kadar inebilmektedir.

Kullanılan tarama testlerinin oldukça yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen (%99,8-%100); yanlış negatif sonuçlar, nadir de olsa transfüzyon alıcısında bulaşma neden olabilmektedir (40). Ayrıca damar içi ilaç kullanan kişilerde ortak enjektör kullanımı kan ve kan ürünleri ile olan bulaşta en önemli faktördür.

2.3.2.3. Anneden Bebeğe Bulaşma

HIV; gebelikte plasenta yoluyla, doğum sırasında ve emzirme ile anneden bebeğe %20 ile %30 oranında bulaşabilmektedir. Bulaş en sık (%50-70) doğum sırasında annenin kan, amniyon sıvısına veya servikal sekresyonuna maruziyet nedeniyle olmaktadır (41).

Anneden bebeğe HIV bulaş riskini arttıran faktörler ileri dönem HIV enfeksiyonu, CD4+ T hücre sayısının düşüklüğü, yüksek viremi varlığı, epizyotomi, koryoamniyonit varlığı, doğum eyleminin uzaması, membran rüptürü ile uzun doğum eylemi, fetal kafa derisine yapılan elektrod uygulaması ve servikal veya vajinal laserasyondur (42-44). Doğum şekline ise HIV RNA seviyesine göre karar verilmektedir. HIV RNA değeri >1000 kopya/ml ise 38. haftada sezeryan yapılması önerilirken HIV RNA değeri <1000 kopya/ml iken yapılan araştırmalarda sezeryan ile normal doğum arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle kontrendikasyon olmadığı sürece normal doğum önerilmektedir (45). Emzirme ile bulaş oranı, %10-20 olması nedeniyle emzirme önerilmemektedir. Ancak tek beslenme kaynağı anne sütü olan gelişmemiş bölge bebeklerinde hayati risk göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (46).

2.3.2.4. Sağlık Çalışanlarında Bulaşma

Sağlık çalışanlarına HIV bulaşığı; enfekte kişi kan veya vücut sıvılarının enjektör, kesici/delici alet aracılığıyla mukoza ve sağlam olmayan deriye teması ile mümkündür. Mukozal temasta bulaş riski %0,1 olup perkütan yaralanmalarda risk %0,3'dür (47). Temasta bulunan enfekte vücut sıvısının miktarı ve temas süresi, bulaşmada önemli faktörlerdir. Temastan korunmada en basit yöntem ise eldiven kullanımınıdır.

2.4. Klinik Evreleri

HIV enfeksiyonu yedi evreye ayrılarak incelenmektedir (48).

1. Virüsün bulaşması
2. Primer HIV enfeksiyonu (Akut HIV enfeksiyonu)
3. Serokonversiyon (Antikor oluşması)
4. Asemptomatik Dönem
5. Erken Semptomatik Dönem
6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS)
7. İleri Evre

CDC (Centers for Disease Control and Prevention)'nin, tarafından 1986' da oluşturulan HIV enfeksiyon sınıflaması 1993' te güncellenmiştir. 1993 'te güncellenen sınıflama Tablo 6 'da, 2008 de güncellenen sınıflama ise Tablo 7 ' de, klinik sınıflama Tablo 8 'de belirtilmiştir (29,49).

Tablo- 6: CDC'ye göre HIV enfeksiyonu sınıflaması (29)

Semptomlar/ CD4+ T lenfosit sayısı	Asemptomatik ya da akut HIV enfeksiyonu	Semptomatik (kategori A ve C'ye girmeyen durumlar)	AIDS'i tanımlayıcı durum*
≥500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

A3, B3, C1-3 kategorisindeki tüm hastalar AIDS evresindedir.

Tablo -7: Erişkinler için HIV İnfeksiyonu Sınıflaması (CDC, 2008) (49)

EVRE	AIDS'i tanımlayıcı durum	CD4 (+) T lenfosit sayısı ya da oranı
1	Yok	$\geq 500/\mu\text{l}$ ya da $\geq \%29$
2	Yok	200-499/ μl ya da $\%14-28$
3	Dokümanite AIDS'i tanımlayıcı durum	$< 200/\mu\text{l}$ ya da $< \%14$
Bilinmeyen	Yok	Bilgi yok

Tablo -8: CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri (49)

Kategori A: Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut retroviral sendrom Persistan jeneralize lenfadenomegali (PGL)
Kategori B: Semptomatik HIV enfeksiyonu Basilli 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 (en az iki epizod, birden fazla dermatomda) İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tubo-ovaryen apseyle komplike olan) Periferik nöropati

Kategori C: AIDS'i tanımlayıcı durumlar

Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazı

Özofageal kandidiyaz

Sitomegalovirüs enfeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç)

Sitomegalovirüs 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 MSS lenfoması

Disemine MAC 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

İnvazif serviks kanseri

2.4.1. Primer HIV Enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu)

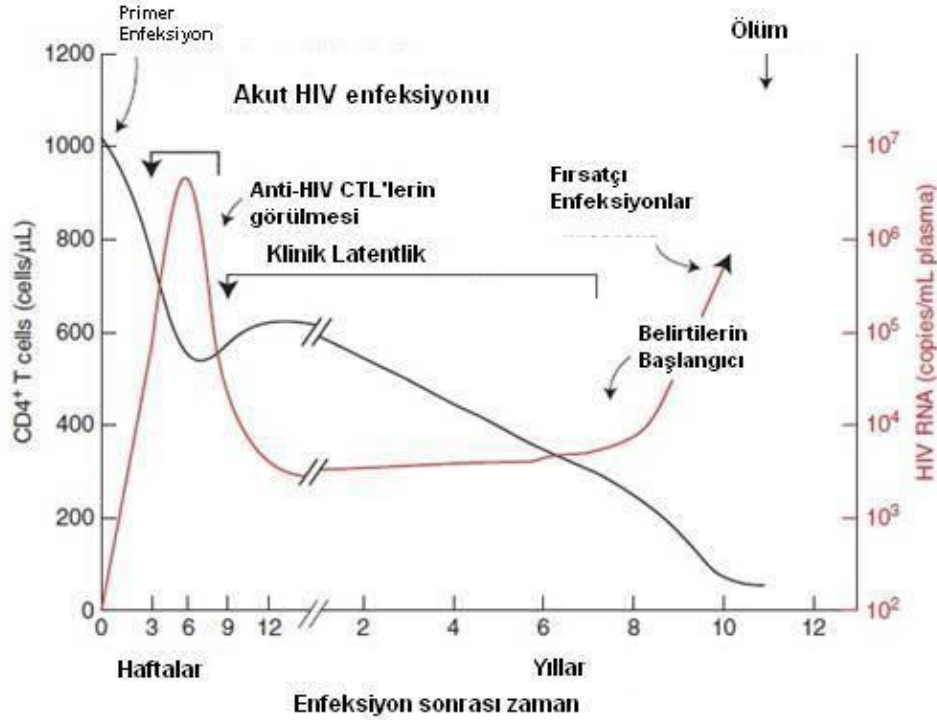
ARS (akut retroviral sendrom) olarak adlandırılan bu dönem virüsün hızla vücuda yayıldığı dönemi tanımlar. Bulaştan yaklaşık 2-8 hafta sonrasında görülebilmektedir. En sık görülen semptomlar;

- **Yapısal Semptomlar:** Ateş (%96), iştahsızlık ve kilo kaybı, halsizlik, lenfadenopati (%74), artralji ve miyalji,
- **Gastrointestinal:** Karın ağrısı, hepatosplenomegali (%14) bulantı ve kusma (%27), diare(%32), transaminaz artışı,
- **Nörolojik:** Baş ağrısı (özellikle retroorbital, %32), Guillain-Barré benzeri sendrom, ensefalit, aseptik menenjit, transvers miyelit, periferik nöropati,
- **Mukokutanöz:** Ağrılı mukozal ülser (%12), farenjit, döküntü (%70),

AIDS tanımlayıcı hastalıklar nadir de olsa bu dönemde de görülebilir (50). Semptomlar, genelde 1-2 haftaya kadar uzar. Semptomları şiddetli ve 14 günden uzun süren olgularda ise AIDS'e gidişin çok daha hızlı olduğu bildirilmiştir (50,51). Bulaştırıcılığın maximum olduğu dönem bulaşın 20 gün sonrası ya da semptomların başlamasından altı gün sonradır (35). Akut retroviral sendrom tanılı hastaların laboratuvar incelemesinde artmış transaminaz ve alkalin fosfataz düzeyleri, total lenfosit sayısında azalma, sedimentasyon hızında artış, negatif heterofil antikor testi saptanabilir (52). Bu dönemde antiretroviral tedavi (ART) başlanması bulaşa engel olmak, semptomların süresini kısaltmak, enfekte hücre sayısını azaltmak ve böylelikle immün yanıtı desteklemek için erken dönemde ART başlanması son yıllarda giderek daha fazla kabul gören bir yaklaşımdır (53).

2.4.2. Serokonversiyon

HIV vücuda girişinden 6-12 hafta sonra Anti-HIV antikorları pozitifleşir. Bu dönem serokonversiyon dönemi olarak adlandırılmaktadır (54). Folliküler dentritik hücreler, serbest virüs ve enfekte CD4+ T hücrelerini yok ederken HIV replikasyonu ve CD4+ T lenfosit üretimi de hızlı bir şekilde devam eder. Böylelikle bir denge oluşur (55). Bu denge noktası da prognozda yol göstericidir.



Grafik-1: Tedavisiz HIV enfeksiyonunun ilerleme grafiği (58)

2.4.3. Asemptomatik Dönem

Bu dönemde fizik muayenede tek bulgu olarak Persistan jeneralize lenfadenopati (PGL) görülebilir. PGL, inguinal bölge dışındaki en az iki enfekte olmayan bölgede 3-6 aydan uzun süren ve hiçbir nedenle açıklanamayan lenfadenopati olarak tanımlanmıştır (50). Viral replikasyon devam ederken CD4 sayısının progresif olarak azaldığı bu latent dönem yaklaşık 7-10 yıl sürer. CD4 sayısındaki düşüş hızı viral yük ile ilişkilidir.

2.4.4. Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu

CD4 sayısı bu dönemde genellikle 200-500 hücre/mm³ arasındadır. Bu dönemde görülen hastalıklar arasında; servikal displazi (orta-şiddetli) veya servikal karsinoma insitu, orofarengeyal ve vulvovajinal kandidiyazis, idiyopatik trombositopenik purpura, zona (en az iki atak veya birden fazla dermatomu tutan), oral tüylü lökoplaki, periferal nöropati, basiller anjiyomatozis, konstitüsyonel semptomlar, pelvik inflamatuvar hastalık ve listeriyozis olarak sayılabilir (56). Bu dönem CDC sınıflamasında kategori B olarak tanımlanmaktadır.

2.4.5. AIDS Dönemi

Bu dönem CDC sınıflamasında kategori C olarak adlandırılmaktadır. CD4 sayısı ya 200 hücre/mm³ yada AIDS tanımlayıcı hastalık bulunur. AIDS tanımlayıcı hastalık Tablo 8 'de tanımlanmıştır (49).

2.4.6. İleri HIV Enfeksiyonu

İleri HIV enfeksiyonu CD4 T lenfosit sayısının 50 hücre/mm³'ün altına düştüğü dönemi tanımlar. Bu dönemde antiretroviral tedavi başlanmaması durumunda yaşam süresi 12-18 aydır.

2.5. Tanı Testleri ve Tanısal Yaklaşım

HIV enfeksiyonunun tanısında laboratuvar testleri olarak HIV'e karşı özgül antikorların gösterilmesi, HIV antijeninin tayini, hücre kültüründen virüs izolasyonu ve HIV'in nükleik asidinin gösterilmesi şeklinde 4 grupta değerlendirilebilir. HIV antikorlarının ELİSA yöntemiyle saptanması testlerin temelini oluşturur.

Birinci kuşak ELİSA testleri viral lizat antikorların kullanıldığı indirekt aglütinasyon testleridir. Bulaştan sonraki 45 günde güvenilir sonuç vermeye başlar. İmmüno Floresans ve Western blot (WB) diğer birinci kuşak testlerdir (58).

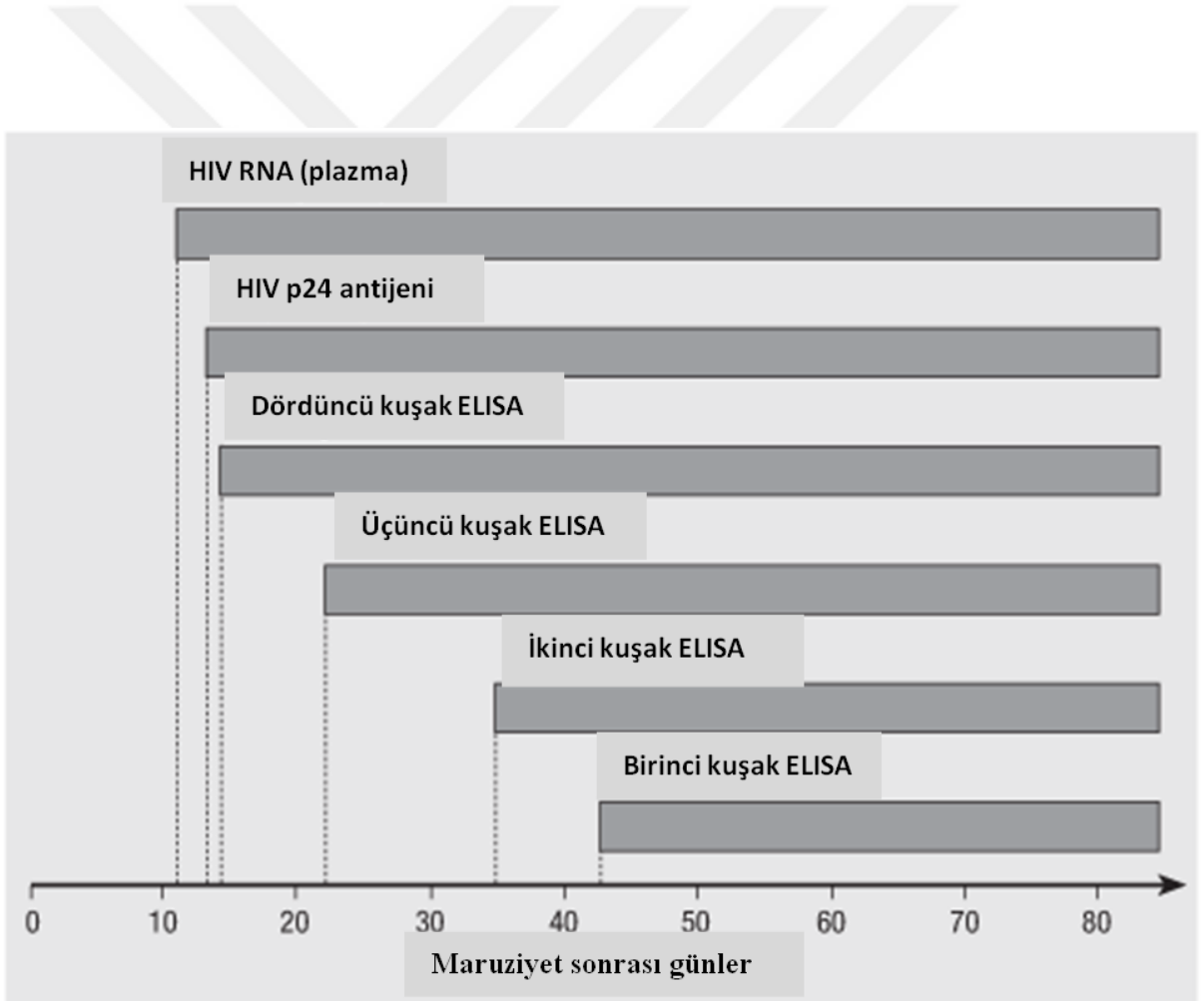
İkinci kuşak testler Line immunoassay esasına dayanan sentetik peptitleri (gag ve transmembran proteini), rekombinant antijenleri saptamak için yapılır. Bulaştan 35 gün sonra güvenilir sonuç verebilir (58).

Üçüncü kuşak testlerde, DAGS (Double-antigen sandwich assay) yöntemi kullanılmakta olup Ig G ve Ig M grubu antikorlar saptanmaktadır. Pencere dönemi 2-3 haftadır (58). P24 antijeni bulaştan sonra ilk yükselen belirteç olup daha erken tanı imkanı sağlar.

Dördüncü kuşak testler ise antikor ve antijeni aynı anda saptamaktadır. (Combo test: p24 antijeni, HIV1-2 antikor) Antibody capture assay temelli duyarlılık ve özgüllükleri yüksek olan testlerdir. Pencere dönemi yaklaşık iki haftadır (58). (Grafik-2)

Yalancı negatiflik; immün süpresif tedavi alanlarda, RF pozitifliğinde, malignite varlığı, replasman transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu, B hücre disfonksiyonu ve hastalık pencere döneminde ise görülebilir.

Yalancı pozitiflik; deneysel hatalar, T- hücre antijenlerine karşı antikor varlığı (çok doğum yapan kadınlarda, sık transfüzyon yapılanlarda daha sık görülür) , otoimmün hastalıklar, Anti-HAV IgM, Anti-HBc IgM pozitifliği primer bilier siroz (PBS), sklerozan kolanjit, renal transplantasyon, kronik böbrek yetmezliği, DNA virüsleri ile olan aktif enfeksiyonlar gibi nedenlerle olabilir. Yalancı pozitiflik durumunda ELISA testinin tekrar edilmesi gerekmektedir ve sonucunda İmmün Floresan Assay (IFA) ve Western Blot ile doğrulanmasının yapılması şarttır (59).



Grafik-2: Tanı testlerinin HIV pozitifliğini belirleme zamanları (58).

ELISA ile pozitif sonuç alındığında Western blot ile doğrulama testi yapılır. Western Blot (WB) testi HIV'e özgül antikoru doğrulamak için en sık kullanılan testtir. Ancak WB, ELISA testinden daha pahalı olup ve uzun sürede sonuç vermektedir. Testin duyarlılığı (%99,3) ve özgüllüğü (%99,7) oldukça yüksektir. WB, infekte hücrelerden alınan kısmen saflaştırılmış virüsten veya rekombinant viral proteinlerin jel üzerindeki elektroforezinden elde etme yöntemine dayanır (59). Tüm bu testler dışında moleküler yöntemlere dayanan HIV RNA veya HIV DNA tespit edildiği, kandaki CD4+ T lenfosit oran ve sayısının saptandığı flow sitometri temelli testler ve antiretroviral ilaç direncini saptayan direnç testleri bulunmaktadır (60, 61).

Tanı testi olarak dördüncü kuşak ELISA testlerin kullanılması önerilmekte olup test yapılır ve negatif sonuçlanırsa; HIV ile ilişkili bir durum ya da risk faktörü olup olmadığına bakılır. Eğer böyle bir durum yoksa sonuç negatif olarak bildirilir. Ancak var ise test 2-4 hafta sonra tekrarlanması önerilir. 2-4 hafta sonra yapılan tekrar testin negatif sonuçlanması durumunda hastaya büyük ihtimal negatif olduğu belirtilir ancak yine de 3 ay sonra test tekrarı önerilir (62). ELISA testi reaktif sonuçlanırsa orijinal tüpteki serum örneği kullanılarak çift kuyucuk olarak test tekrarlanır. Yine reaktif saptanması halinde WB yöntemi ile doğrulamaya geçilir. Bu aşamaya geçerken kişiden yedek kan örneği alınarak saklanmalıdır. Doğrulama testi sonucu, pozitif olarak bildirilmeden önce yedek serum örneği ile ELISA testi tekrar edilir. Yedek serum örneği pozitif ise sonuç raporu pozitif olarak yazılır (62). HIV RNA tetkiki yapılır.

2.6. Tedavi

HIV 'de antiretroviral tedavinin (ART) amacı viral yükün baskılanması, immunolojik fonksiyonları iyileştirilip korunması, yaşam kalitesinin artırılarak mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Mevcut tedavi rehberleri, tedavinin ne zaman başlanacağı konusunda ve tedavi önerileriyle ilgili olarak güncellenmektedir.

Tedavi Rehberleri;

- EACS:** European AIDS Clinical Society (Avrupa) versiyon 8.0 Ekim 2015
- DHHS:** HIV-AIDS Treatment Guidelines (Amerika) Şubat 2013 Güncelleme: Ocak 2016
- BHIVA:** British HIV Association (İngiltere) Güncelleme: Kasım 2015
- Ulusal HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi** 2013

ART başlama kararı, CD4 sayısı ya da CD4 sayısından bağımsız olarak klinik kriterler değerlendirilerek verilir. Bu kriterler Tablo 9'da belirtilmiştir. HIV enfeksiyonu tanısı ilk bulunduğu ve tedavisiz takip edilen hastalar her kontrole geldiğinde, tedavi gerekliliği için değerlendirilmelidir.

Tablo-9: ART başlama kriterleri (63,64)

CD4 sayısına göre	CD4 sayısından bağımsız olarak
<input type="checkbox"/> CD4 sayısı <350/mm ³ (AI)	<input type="checkbox"/> Gebelik (AI)
<input type="checkbox"/> CD4 sayısı 350-500/mm ³ (AII)	<input type="checkbox"/> AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü (AI)
<input type="checkbox"/> CD4 sayısı >500/mm ³ (BIII)	<input type="checkbox"/> HIV ilişkili nefropati (AII)
<input type="checkbox"/> CD4 sayısında yılda >100/mm ³ düşüş (AIII)	<input type="checkbox"/> HIV / Hepatit B koenfeksiyonu (AII)
	<input type="checkbox"/> HIV / Hepatit C koenfeksiyonu (BII, CIII)
	<input type="checkbox"/> HIV bulaştırma riski yüksek olan kişiler (heteroseksüeller (AI), diğerleri (AIII))
	<input type="checkbox"/> HIV RNA >100.000 kp/ml (BII)
	<input type="checkbox"/> 60 yaş üstü kişiler (BII)
	<input type="checkbox"/> Akut HIV enfeksiyonu(BII)
	<input type="checkbox"/> Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar (BII)

Ancak son rehberlerde komorbiditeleri azaltılması, daha güçlü bir immünolojik iyileşmenin sağlanması, ve bulaş riskini en aza indirmek için; CD4 sayısından bağımsız olarak tedavi başlanması önerilmektedir (63,64).

2.6.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

1996 yılında ilk kez uygulanmaya başlanan Highly Active Anti-Retroviral Therapy (Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi, HAART), bugün standart tedavi olarak kullanılmaktadır. HAART'ta 6 ilaç sınıfı bulunmaktadır.

1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)
2. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTI)
3. Proteaz İnhibitörleri (PI)
4. Füzyon İnhibitörleri (FI)
5. CCR5 Ko-reseptör İnhibitörleri (CRI)
6. İntegraz İnhibitörleri (INI)

Tablo-10: FDA onaylı antiretroviral ilaçlar (65)

NRTI (Nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörleri)	NNRTI (Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri)	PI (Proteaz İnhibitörleri)	FI (Füzyon İnhibitörü)	CRI (CCR5 Ko- reseptör Antagonisti)	INI (İntegraz İnhibitörleri)
Abakavir (ABC) Didanozin (DDI) Stavudine (D4T) Zalsitabin (DDC) Tenofovir (TDF) Emtrisitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Zidovudin (ZDV)	Delavirdine (DLV) Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Etravirin (ETV)	Sakinavir (SQV) Indinavir (IDV) Ritonavir (RTV) Nelfinavir (NFV) Lopinavir (LPV/r) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (f-APV) Tipranavir (TPV)	Enfurvirtide (ENF)	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL) Elvitegravir (EVG) Dolutegravir (DTG)

ART 'de temel prensip, iki nükleozid(t) analogunun, bir integraz inhibitörü (INSTI), güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI) veya non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ile kombinasyonudur. Bu kombinasyondaki amaç; sinerjistik veya aditif etki, dirençli mutant seçiminin azaltılması, viral replikasyonun daha fazla baskılanması, HIV replikasyon siklusunun farklı noktalarına etki, virüsün farklı hücre rezervuarlarına daha güçlü etkinliğin sağlanmasıdır.

Tanı-tedavi rehberlerine göre tedavi seçenekleri sırası ile tablo 11, 12, 13' te verilmiştir.

Tablo-11: DHHS Kılavuzu Tedavi –Naif Hastalar için Tedavi Seçenekleri (66)

	ÖNERİLEN TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ
NRTI + NNRTI		<input type="checkbox"/> TDF/FTC/EFV (BI) <input type="checkbox"/> TAF/FTC + EFV (BII) <input type="checkbox"/> TDF/FTC/RPV (BI) <input type="checkbox"/> TAF/FTC/RPV (BII)
NRTI + PI	<input type="checkbox"/> DRV/r + TDF/FTC (AI) <input type="checkbox"/> DRV/r + TAF/FTC (AII)	<input type="checkbox"/> DRV/r + ABC/3TC (BII) <input type="checkbox"/> ATV/r + TDF/FTC (BI) <input type="checkbox"/> ATV/r + TAF/FTC (BII)
NRTI + INSTI	<input type="checkbox"/> DTG/ABC/3TC (AI) <input type="checkbox"/> DTG + TDF/FTC (AI) <input type="checkbox"/> DTG + TAF/FTC (AII) <input type="checkbox"/> EVG/cobi/TDF/FTC (AI) <input type="checkbox"/> EVG/cobi/TAF/FTC (AI) <input type="checkbox"/> RAL + TDF/FTC (AI) <input type="checkbox"/> RAL + TAF/FTC (AII)	

Tablo-12: EACS Kılavuzunda Tedavi- Naif Hastalar için Tedavi Seçenekleri (67)

	ÖNERİLEN TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ
NRTI + NNRTI	<input type="checkbox"/> TAF/FTC/RPV <input type="checkbox"/> TDF/FTC/RPV	<input type="checkbox"/> ABC/3TC + EFV <input type="checkbox"/> TDF/FTC/EFV
NRTI + PI	<input type="checkbox"/> TAF/FTC + DRV/r <input type="checkbox"/> TDF/FTC + DRV/r	<input type="checkbox"/> ABC/3TC+ ATV/r <input type="checkbox"/> TAF/FTC + ATV/r <input type="checkbox"/> TDF/FTC + ATV/r <input type="checkbox"/> TAF/FTC + LPV/r <input type="checkbox"/> TDF/FTC + LPV/r
NRTI + INSTI	<input type="checkbox"/> ABC/3TC/DTG <input type="checkbox"/> TAF/FTC + DTG <input type="checkbox"/> TDF/FTC + DTG <input type="checkbox"/> TAF/FTC/EVG/c <input type="checkbox"/> TDF/FTC/EVG/c <input type="checkbox"/> TAF/FTC + RAL <input type="checkbox"/> TDF/FTC + RAL	<input type="checkbox"/> ABC/3TC + RAL

Kısaltmalar:

NNRTI: nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü; **PI:** proteaz inhibitörü; **InSTI:** integras inhibitörü; **NRTI:** nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörü; 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine, RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

Tablo-13:Ulusal HIV/AIDS tanı tedavi rehberi (68)

	İlk seçenek	Alternatif seçenek
Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Non-nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Efavirenz	Zidovudin/Lamivudin+Efavirenz veya Nevirapin, Abakavir/Lamuvidin + Efavirenz, Tenofovir/Emtrisitabin +Nevirapin
Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü + Proteaz İnhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Lopinavir/ritonavir veya Tenofovir/Emtrisitabin + Darunavir/ritonavir veya Tenofovir/Emtrisitabin + Atazanavir/ritonavir	Zidovudin/Lamivudin + Lopinavir/ritonavir veya Zidovudin/Lamivudin + Darunavir/ritonavir veya Zidovudin/Lamivudin + Atazanavir/ritonavir Abakavir/Lamuvidin + Lopinavir/ritonavir veya Abakavir/Lamuvidin + Darunavir/ritonavir veya Abakavir/Lamuvidin + Atazanavir/ritonavir
Nükleozid(t) Revers Transkriptaz İnhibitörü +İntegraz İnhibitörü	Tenofovir/Emtrisitabin + Raltegravir	Zidovudin/Lamivudin+Raltegravir

2.7. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde ortaklanmamış tek elektron bulunduran elektrik yüklü yada yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler normal metabolik yolların işleyişi sırasında çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Aktif yapılı olan serbest radikaller hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptir (69). Oksidatif stres, serbest radikal

oluşumundaki artış ve/veya antioksidan sistemdeki yetersizlik, buna bağlı oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ortaya çıkar. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres yada total oksidan seviye/status (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, ya aşırı reaktif oksijen veya nitrojen türlerinin üretimi yada antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu gelişir.

Oluşan radikallerin çoğu oksijen kaynaklı olup (Reactive oxygen species; ROS) oksijen dışında karbon, kükürt, azot, kaynaklı radikaller de mevcuttur (Tablo 14) (70).

Tablo-14: Oksijen ve azot kaynaklı aktif bileşikler

RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Hidroksil (HO[•])	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO[•])	Singlet oksijen (¹ O ₂)
Peroksil (ROO[•])	Ozon (O ₃)
Süperoksit (O₂^{•-})	Hipoklorid asit (HOCl)
Nitrik oksit (NO[•])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO₂[•])	Peroksinitrit (ONOO [•])

ROS kararsız yapıya sahip olup başta nükleik asitler, lipitler, proteinler olmak üzere tüm hücre bileşenlerine zarar verir. Bu zarar organizmada bazı sistemler tarafından önlenmeye çalışılsa da, bu mekanizmaların yetersiz kalması durumunda, oksidatif stresin zararlı etkileri ortaya çıkar. Bu zararlı etkiler DNA hasarı (bazların parçalanması, kollarının kırılması ve denatürasyon), protein oksidasyonu, lipidperoksidasyonu,, tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması şeklinde olabilir. Lipid peroksidasyonu hücre zarlarındaki hücre zarlarında yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. İyon dengeleri bozulur ve hücre içi kalsiyum artışı ile proteazları aktifleşir. Bu olaylar sonucunda da hücre hasarı oluşur (71,72).

Antioksidan; substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen, okside olabilen substrata göre ise ortamda daha az bulunan maddedir. Fizyolojik rolü ise hücre hasarını önlemektir (73). Endojen, ekzojen ve gıda kaynaklı antioksidanlar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (Tablo 15) (74).

Tablo 15: Antioksidan maddelerin sınıflandırılması

I-Endojen Antioksidanlar
A-Enzim Olanlar
1. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi
2. Süperoksid Dismutaz
3. Katalaz
4. Glutasyon peroksidaz, Glutasyon-S-Transferaz
5. Hidroperoksidaz
B-Enzim Olmayanlar
1.Lipid Fazda Bulunanlar
-Tokoferol (E vitamini)
- Karoten
2.Sıvı Fazda (Sitozol veya kan plazmasında) Bulunanlar
Albumin, Bilirübin, Askorbik asit, Ürat, Melatonin, Sistein, Seruloplazmin, Transferrin,
Myoglobin, Hemoglobin, Ferritin, Laktoferrin, Metionin,
Glutasyon.
II-Ekzojen Antioksidanlar
Ksantinoksidaz inhibitörleri: Folik Asit, Tungsten, Allopurinol, Oksipurinol,
NADPH Oksidaz inhibitörleri: Adenozin, Lokal Anestetikler
Rekombinant Süperoksid Dismutaz
Endojen Antioksidan Aktiviteyi Arttıranlar: Ebselen, Asetilsistein
Diger Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, Albumin
Demir Redoks Döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin, Seruloplazmin
Sitokinler: Tümör Nekroz Faktör (TNF) ve IL-1
Demir Şelatörleri
III-Gıda antioksidanları
Butile Hidroksitoluen
Butile Hidroksianizon
Sodyum Benzoat
Fe-Süperoksid Dismutaz

SOR'ni her seviyede engelleyebilecek antioksidan sistemler bulunmaktadır. Antioksidanlar etkilerine göre;

1- Toplayıcı Etki: Antioksidanların serbest oksijen radikallerini tutarak yeni ve daha zayıf moleküle dönüştürmesidir. Antioksidan enzimle trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu tip etkiye örnektir.

2- Baskılayıcı Etki: Antioksidanların serbest oksijen radikalleri ile etkilesip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif sekle dönüştürmesidir. Vitaminler, flavanoidler, trimetazidin ve antisiyanoidler bu tip etkiye örnektir.

3- Zincir Kırıcı Etki: Antioksidanların serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlaması ve zincirlerini kırarak radikallerin fonksiyonlarının engellenmesi zincir kırıcı etkidir. Mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin bu tip etki göstermektedir.

4- Onarıcı Etki: Antioksidanlar tarafından serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği hasarın onarılması onarıcı etki olarak adlandırılmaktadır. DNA onarım enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz bu tip etki gösterir (75).

Plazmadaki antioksidan moleküller, total antioksidan kapasiteye büyük ölçüde katkıda bulunurlar. Antioksidanların plazmada sinerjik etkileşimde olmaları ve bir antioksidandaki azalmanın başka bir antioksidan ile kompanse edilebilirliği nedeniyle total oksidan/antioksidan seviye ölçümü, oksidanların/antioksidanların tek tek ölçülmesinden daha değerlidir. Bu nedenle antioksidan durumunu tesbit etmek için toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (76,77).

2.8. Paraoksonaz (PON 1) /Ariesteraz

2.8.1. Enzimin özellikleri ve kimyasal yapısı

PON1, 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bu enzimi kodlayan geni 7. kromozomun q21-22 bölgesine yerleşmiştir. Bu 3 aktivite paraoksonaz, ariesteraz ve diazoksonazdır. Paraokson kolinesterazların güçlü bir inhibitörüdür. Paraoksonaz (PON1, EC.3.1.8.1) ise paraoksonu hidroliz eden bir hidrolaz enzimidir. Paraoksonaz enzim aktivitesi iki allelin genetik kontrolündedir. PON1 enzimi HDL ile ilişkili olup antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir. Deneysel çalışmalarda da PON1 enziminin HDL-kolesterol'un Apo- A1 ve Apo-J proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (78-80).

PON1, 6 yapraklı beta tabakasından oluşur. Her bir yaprakta 4 beta tabakası bulunmaktadır. Enzimin merkez kısmında bulunan iki kalsiyum atomu yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gereklidir (81).

Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 üyesi bulunur. Bu gen ailesinin nükleotid benzerlikleri %81-90, aminoasit benzerlikleri ise %79-90'dır. PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazmada yer alır, PON2 ise hücre içi yerleşimlidir (82,83). PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır (84). PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunurken, PON-2'nin karaciğer, beyin, böbrek, kalp, testis ve aortik düz kas hücrelerinde bulunur (85). PON1, organofosfat hidrolaz, paraoksonaz, A-esteraz, fosfotriesteraz, paraokson hidrolaz, paraokson esteraz, pirimifos-metilokson esteraz, organofosfat esteraz, esteraz B1, esteraz E4 organofosforik asid anhidraz olarak da adlandırılır (86). PON1'in, antioksidan fonksiyonunu LDL-kolesterolü Cu iyonu ve serbest radikallerinin indüklediği oksidasyondan koruyarak oluşturduğu düşünülmektedir (80,87). En belirgin etkisi değişikliğe uğramış LDL'deki kolesteril linoleathidroperoksitleri hidroliz etmesidir. Arteriyoskleroz gelişiminde rol alan oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (88).

PON1 enzimi, 42, 284. ve 352. konumunda yer alan üç adet sistein kalıntısı içermektedir. Bu kalıntıların varlığı da PON1'in serin esterazların katalitik merkezlerinde serin aminoasitlerin yerine sistein aminoasitleri kullanan bir sistein esteraz olduğunu desteklemektedir (89). 284. pozisyondaki sistein kalıntısı serbest iken, diğer ikisi yani 42 ile 352 arasında bir disülfid bağı bulunur. Serbest sülfidril grubu içeren 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada etkisi varken, organofosfatların hidrolizinde ise bir etkisi yoktur (90).

HDL düzeyi kadınlar ve erkekler cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermesine rağmen, PON1 aktivitesinde farklılık görülmemektedir. Ancak bireyler arasında değişkenlik mevcuttur. Ayrıca serum enzim aktivitesi yenidoğanlarda erişkin düzeyin yarısı kadardır. Erişkin düzeylerine bir yılda ulaşır ve yaşam boyu da aynı düzeyde kalır (91,92) .

2.8.2. Enzimin Fonksiyonu

PON1'in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu, organofosfat nörotoksinleri, aromatik karboksilik asit esterlerini ve insektisidleri hidroliz edebilme yeteneğidir. Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi ise PON1'in tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur (91). PON1'in bir diğer fonksiyonu ise antioksidan aktiviteye sahip oluşudur. Plazmada HDL ile birlikte bulunarak plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu engeller. Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edilerek, lipid peroksitlerinin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği ile A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (93,94). PON-1'in okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitlerini ve hidroksitleri indirgemesi nedeniyle peroksidaz aktivitesi olduğunu düşündürmektedir. Lipopolisakkarid inaktivasyonu ile de bakteri endotoksinlerine karşı koruyucudur (95).

İnsan serum arilesteraz (ARE) ve PON1 aktivitesi bazı aromatik asit esterleri ve organofosfatların büyük kısmını hidroliz edebilen, tek bir enzim tarafından katalizlenmektedir (99). Organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etmesi PON1 ve ARE'nin ortak özelliğidir.

PON1'in fenilasetatı substrat olarak kullandığı arilesteraz aktivitesi de bulunmaktadır. PON1'in arilesteraz aktivitesi fenilasetatı hidroliz etme aktivitesi ölçülerek bulunan aktivitedir.

PON2 serumda bulunmaz, atardamar makrofaj hücrelerinin içi gibi çeşitli doku ve hücrelerde de bulunmaktadır (96,97). PON2, hücreleri oksidatif strese korur ve hücreSEL antioksidan olarak görev yapar.

PON1'in aksine PON3 paraoksonaz aktivitesi değil, arilesteraz aktivitesi göstermektedir ve PON 1 ve PON 2 gibi antioksidan etkinliğe sahiptir (98).

Pek çok hastalığın etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen paraoksonaz ve arilesteraz enzimleri antioksidan özellikleri nedeniyle son yıllarda çok sayıda çalışmaya konu olmaktadır.

2.9. Prolidaz

2.9.1. Tanım

Prolidaz birçok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösteren, sitoplazmik, hidrolazlar sınıfına giren bir enzimdir. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini katalizlerler. Karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizi prolidaz enzimi tarafından katalizlenir. Uluslararası sınıflandırmaya göre EC3.4.13.9 sınıfında yer alır (100).

2.9.2. Prolidazın Yapısı

Prolidaz glikoprotein yapısında olup ve ağırlığının %5'i olarak karbonhidrat içermektedir (31). Mn^{+2} prolidaz enzimi aktivitesini 5-10 kat arttırmaktadır. Mn^{+2} 'a ek olarak enzimin maksimum aktivitesi için aktif merkezinde arjinin ve anyonik aminoasit artıklarının olması gerekir (101). Proteazlar monomer yapıda olmasına rağmen prolidaz dimer yapı göstererek katalitik aktiviteye sahiptir. Doğal enzim için optimum pH düzeyi 7,6-7,8'dir ve izoelektronik nokta pH: 4,4- 4,5 olarak saptanmış olup bu değer, yapıdaki asidik aminoasitlerin varlığını belirtmektedir (101).

2.9.3. İnsan Prolidazının Primer Yapısı ve Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalize olup (19p 13,2 bölgesi) sembolü PEPD'dir. İnsan cDNA'sı 1482 baz çiftinin okunmasıyla meydana gelir bu da 493 amino aside karşılık gelmektedir. Enzimin komplementer DNA klonları insan karaciğerinde ve plasental cDNA bankalarında izole edilmiştir. Prolidazın nükleotid sırası belirlenmiştir. Enzim amino asit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlar. Prolidaz geni (PEPD) polimorfik allelleri içerir, bu aktiviteyi engellemez ve nadir alleller prolidaz eksikliğine neden olmaktadır. Amino asit sırasının ve gen lokalizasyonunun saptanması enzimin eksikliğinin neden olduğu kalıtsal hastalıkların temelini anlaşılması açısından önemlidir (101).

2.9.4. Prolidazın İzoenzimleri

Dietiaminoetil selüloz dizi kromatografisi (DEAE) ile kültürlü deri fibroblast kültürlerinden ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilen 2 formunun olduğu görülmüştür. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile kimyasal özellikler bakımından bazı farklılıklar gösterirler (102).

Prolidaz I'in molekül ağırlığı 112 kDa olup ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluşur (56kDa) ve tüm insan dokularında bulunmaktadır. İminodipeptitlerin tamamıyla reaksiyona girmesine rağmen gly-pro dipeptitini tercih eder. Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa'dur ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluşur. Prolidaz II'nin glisin-prolin dipeptidine karşı düşük bir aktivite gösterirken metionil-prolin dipeptidine karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği saptanmıştır. Prolidaz II plazmada bulunmamaktadır (103). Cosson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda prolidaz I ve prolidaz II'yi kromatografik olarak ayırdıktan sonra izoenzimlerin farklı doku dağılımları gösterdiklerini bulmuşlardır (Tablo 16) (104).

Tablo-16: İnsan Prolidaz I ve Prolidaz II İzoenzimlerinin Doku Dağılımları

	Prolidaz I (%)	Prolidaz II (%)
Karaciğer	53	47
Böbrek	62	38
İleum	53	47
Jejenum	53	47
Duodenum	42	58
Pankreas	22	78
Mide	42	58
Dalak	52	48
Beyin	36	64
Beyincik	44	56
Kalp	37	63
İskelet kası	34	66
Eritrositler	51	49

2.9.5. Prolidaz İnhibitörleri ve Aktivatörleri

Prolidaz aktivasyonu için Mn^{+2} iyonu gerekmektedir. Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Ag^{+1} , Hg^{+2} , Pb^{+2} ve Pt^{+4} iyonları ise prolidazı inhibe ederler. Ortalama 0,001- 0,0004 M aralığındaki konsantrasyonlarda ise glutasyonun optimal stabilizasyon ve aktivite sağladığı, yüksek konsantrasyonunun ise inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı araştırmacılar iyodoasetamin ve p-kloromerküri benzoatın da enzimi inhibe ettiğine değinmişlerdir (105).

2.9.6. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımındaki Önemi

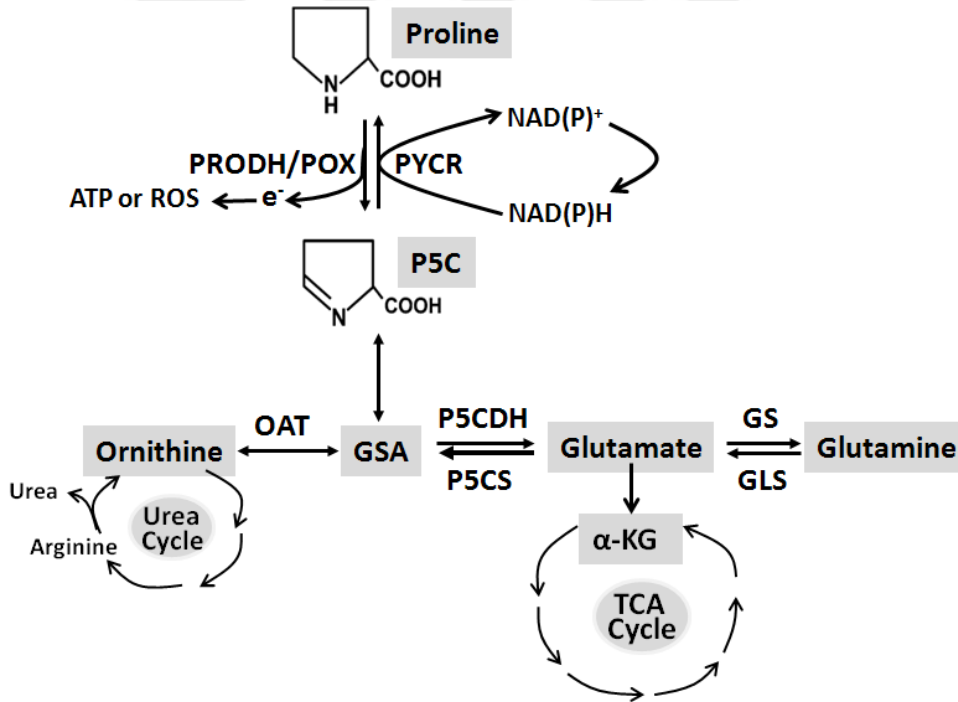
Kollajen yıkımı, kollajen molekülünün amino ucuna yakın bir yüzeye interstisyel kollajenaz enziminin bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim, orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda olan molekül açığa çıkarmaktadır. Bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile oluşan polipeptitler ise proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amino asitlere kadar yıkılmaktadır (106). Prolidaz, karboksil terminal pozisyondaki amino asidi prolin veya hidroksiprolin olan dipeptidleri hidroliz eder. Yeniden döngüye giren prolin yeni protein sentezinde kullanılır. Hidroksiprolin ise idrarla atılmaktadır (107). Prolin ve hidroksiprolin kollajen dokudaki aminoasitlerin %25'i oluşturur (108). Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağı olan ve özellikle yüksek miktarda prolin bulunduran prekollajenin yıkımı aşamasında rol oynar(109). Enzimin substrat kaynağı kollajendir ve iminopeptidler kollajenin yıkımının son basamağında ortaya çıkmaktadırlar (110). Prolidaz beslenme ile alınan proteinlerden ve vücuttaki depo kollajeninden imino asitlerin geri kazanılmasında önemli role sahiptir (111). Prolidaz C-ucunda prolin veya hidroksiprolinin imino azotunu içeren peptid bağı bulunduran bileşiklerin hızla hidrolizini katalizleyen tek enzim olması nedeniyle de spesifitesi oldukça yüksektir (105).

2.9.7. Prolin ve Hidroksiprolin

Prolin glutamatın halka yapısındaki bir türevi olup esansiyel olmayan bir imino asittir. Prolinin diğer amino asitlerden farkı R grubunun hem amino grubu hemde α karbon grubuna bağlı bir siklik yapıda olmasıdır. Benzersiz yapısal özellikten dolayı prolin bir peptit sekansına girdiği zaman önemli konformasyonel özellik gösterir. Prolin siklik yapısının sonucu olarak hiçbir fonksiyonel grup içermez ve bu durumda hidrojen bağına veya peptit bir bağı rezonans

stabilizasyonuna katılmayı engeller. Bu özelliği nedeniyle prolin α helix veya β tabakalı sekonder yapılarına uyumlu olmayan tek aminoasit olma özelliği taşır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularının ana bileşeni olan kollajende prolinin bu özellikleri ön plana çıkmaktadır (112). Prolin peptit zincirlerinin yönünü değiştirme eğilimine sahip potansiyel bir yapı kırıcı olan bir aminoasittir. Proteinlerin yüzeyindeki ters dönüş veya saç tokası eğimi şeklindeki önemli yapısal olaylarda da prolinin büyük etkisi bulunmaktadır (113).

Prolin ayrıca krebs ve üre döngüleriyle bağlantılıdır ve prolin-5-karboksilik asit prolin metabolizmasında iki döngüyü birbirine bağlayan bir pozisyondadır. Ayrıca Prolinin karbon zincirinden krebs döngüsüne geçişi tüm dokularda bilinen klasik yoldan 2-okso-glutarik asit metabolizması ile gerçekleşir.(114). Prolin Krebs ve üre döngüleriyle metabolik bağlantısı ile ilgili şekil 7’ de gösterilmiştir.



Şekil-7: Prolin Krebs ve Üre Döngüleriyle Metabolik Bağlantısı

Hidroksiprolin de prolin gibi kollajen yapısında yer alır. Hidroksiprolin vücut sıvılarında oligopeptitlerde bulunmaktadır. İnsanlarda hidroksiprolinin yapısı 4-hidroksi-L-prolin şeklindedir. Protein yapısında bulunan hidroksiprolin peptide bağlı prolinin hidrosillenmesi ile oluşmaktadır.

Hidroksiprolinin hidroksiprolin oksidaz ile parçalanması sonucunda ise pirüvat ve glioksalat oluşmaktadır (106,115).

2.9.8. Prolidaz Eksikliği Hastalığı

İlk olarak 1968 yılında tanımlanmış olan Prolidaz eksikliği, nadir görülen otozomal resesif metabolik bir bozukluktur (116). İnsidansı 1 milyon doğumda 1-2 olan hastalıkta günlük 1-6 gr kadar prolinin dipeptid şeklinde kaybı olmaktadır (115). Prolidaz eksikliği kronik deri ülserleri, tekrarlayan enfeksiyonlar, mental retardasyon, splenomegali, karakteristik bir yüz görünümü (örneğin zayıf saçlar, yassı burun, düz alın, kalın dudaklar, hipertelorizm) gibi çeşitli klinik bulgularla ilişkilidir (117). Ayrıca sinüzit, otitis media, anemi ve gama globulinlerin artışı gibi hematolojik bozukluklara da rastlanmaktadır (118). Bu sayılan belirtiler homozigotlarda görülmekte olup hastalık resesif olduğundan heterozigotlarda klinik anormallikler ve iminodipeptidüri de görülmemektedir. Eritrosit, lökosit ve deri fibroblast kültüründe prolidaz aktivite ölçümü ve hastanın idrar ile atılan iminodipeptidlerin ölçümü tanı da kullanılmaktadır (119). Prolidaz eksikliği için bir tedavi henüz tanımlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 01.05.2015 ile 01.09.2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvuran henüz hiçbir antiretroviral tedavi almamış HIV ile enfekte 25 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Dışlanma kriterleri; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, akut-kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, nefrotik düzeyde proteinüri, akut-kronik enfeksiyon, kollajen doku hastalığı, malignitesi olan hastalar; antioksidan ilaç kullanımı, vitamin takviyesi, lipid düşürücü ilaç kullanımı olan hastalar, sigara ve alkol kullanımı olan kişiler çalışmaya alınmadı.

Hastalara herhangi bir uygulama yapılmadığından gönüllü bilgilendirme formu kullanılmadı. Alınan kanlar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde bulunan santrifüj cihazında 4000 rpm de 5 dk santrifüj işleminden geçirildikten sonra elde edilen serumlar eppendorfa alınıp daha sonra çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında – 80 °C’ de saklandı. Çalışmaya alınan hastalardan ve kontrol grubunun serumundan paraoksonaz, arilesteraz, prolidaz, TAS, TOS, OSİ, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL, LDL çalışıldı.

TAS düzeyleri Erel ve ark yöntemine uygun olarak 2,2’-Azinobis(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonik asit) kullanılarak otomatik ölçüm yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar mmol Trolox® q / L olarak ifade edildi.

TOS düzeyleri; kullanılan kitlerle örneklerin içerisinde bulunan oksidanların Fe+2’yi Fe+3’e yükseltgenmesi sonrasında ortaya çıkan renk değişikliğinin, oksidan maddelerin miktarının spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü temeline dayanan Erel’in TOS yöntemi kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mol H₂O₂ q/ L olarak ifade edildi (8).

TOS' un TAS' a oranı OSI olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirteçidir. OSI değeri aşağıdaki formula¹² göre hesaplanmıştır.

$$\text{OSI} = [(\text{Trolox denklem} / \text{L imol TAS}) (\text{TOS, imol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq} / \text{L}) /].$$

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü ticari Sun Red marka kit kullanılarak ölçüldü. Çalışılacak olan serumlar en az 2 saat önce oda sıcaklığına çıkarıldı.

Kit protokolü;

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 5 adet temiz tüp yazılarak (320, 160, 80, 40, 20ng/mL) 120µl standard diluent eklendi. Solüsyondan 120 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Son kuyucuğa sadece standart dilüent eklendi.

Çalışma prosedürü:

1. Blank kuyucuğuna: Örnek, PON-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve Streptavidin-HRP eklenmedi sadece Chromogen Solution A-B stop solüsyonu eklendi.
2. Standart kuyucuğuna: 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. (Standartlar Biotin ile işaretli)
3. Test kuyucuğu: 40 µl örnek, 10 µl PON-1 antibodisi ile işaretlemiş biotin ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C’de inkübe edildi.
4. Kuyucuklardan sıvılar uzaklaştırıldı ve 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu ile 1-2 dk arayla 5 kez yıkandı.
5. 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10 dk 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi.
6. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Çalışılacak olan serumlar en az 2 saat önce oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Stok standart (640 ng/mL)

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 5 adet temiz tüp yazılarak (320, 160, 80, 40, 20ng/mL) 120µl Standard Diluent eklendi. Solüsyondan 120 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj ile sonrakine aktarıldı. Son kuyucuğa sadece standart dilüent eklendi.

Çalışma prosedürü:

1. Blank kuyucuğuna: Örnek, arilesteraz antibodisi ile işaretlenmiş biotin ve Streptavidin-HRP eklenmedi sadece Chromogem solution A-B stop solüsyonu eklendi
2. Standart kuyucuğuna 50 µl standart, 50 µl Streptavidin-HRP eklendi
3. Test kuyucuğu: 40 µl örnek, 10 µl Arilesteraz antibodisi ile işaretlenmiş biotin ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu ile 1-2 dk aryla 5 kez yıkandı.
5. 50 µl Chromogen Solution A ve 50 µl Chromogen Solution B eklenip karıştırıldıktan sonra 10 dk 37°C'de karanlık ortamda inkübe edildi.
6. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okutularak tespit edildi.

Plazma Prolidaz enzim aktivitesi, Rel Assay marka kit prosedürüne göre çalışıldı. Çalışılacak olan serum en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: 160, 80, 40, 20, 10, 2 ng/mL direk kullanıldı.

Çalışma prosedürü:

Biotin çalışma solüsyonu: 1 ml biotin antijen dilüenti içerisine 18 µl konsantre biotin antijeni karıştırılarak hazırlandı.

Avidin-HRP çalışma solüsyonu: 1 ml Avidin-HRP dilüenti içerisine 6 µl konsantre Avidin-HRP karıştırılarak hazırlandı. Standart kuyucuğuna: 50 µl standart, 50 µl blank ve biotin çalışma solüsyonu eklendi.

1. Test kuyucuğu: 50 µl örnek, 50 µl biotin çalışma solüsyonu yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
2. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (25 ml konsantre wash+600 ml d H₂O) ile 1-2 dk aryla 5 tekrar yıkandı.
3. 50 µl Avidin-HRP eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 60 dk 37°C'de karanlık ortamda inkübe edildi.

4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
5. 50 µl Solution A ve 50 µl Solution B eklenip hafifçe karıştırdıktan sonra 10dk 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi.
6. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450 nm okutularak tespit edildi.

TG, TK, HDL, LDL ölçümleri ise Abbotte aeroset otoanalizör cihazında rutin biyokimya kitleri kullanılarak yapıldı.

3.1. İstatiksel Analiz

İstatistikler IBM SPSS 23 programı ile yapıldı. Shapiro –Wilks testine göre dağılım analizi yapıldı. Normal dağılan veriler için parametrik testler, dağılmayanlar için parametrik olmayan testler kullanıldı. Dağılımları normal olan grupların ortalamaları arasındaki fark Student’s *t* testi ile dağılımları normal olmayanlar ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.. Veriler ortalama +/- standart sapma ve median (IQR) şeklinde ifade edildi. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo-17: Hasta ve Kontrol Grubunun Fiziksel Özellikleri

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
Yaş	30(19-60)	29(19-60)	0,816
BMI	23,89±1,52	24,28±2,03	0,439
Cinsiyet (E/K)	22/3	21/4	0,684

Hasta grubunda yaş ortalaması 30, kontrol grubunda ise 29 olarak değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

BMİ hasta grubunda $23,89 \pm 1,52$ iken kontrol grubunda $24,28 \pm 2,03$ saptandı. BMİ değeri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Cinsiyet açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$)

Tablo-18: Grup bazında belirtilen değişkenlerin karşılaştırılması (I)

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
YAŞ	30(19-60)	29(19-60)	0,816
TRİGLİSERİT	139 (59-443)	118(44-438)	0,479
HDL	34(19-65)	47(29-91)	0,006
T.KOLESTEROL	157(112-234)	154(94-323)	0,662
TAS	0,84(0,67-1,19)	1,25(0,96-1,87)	0,001
TOS	14,38(11,66-23,37)	11,95(1,58-15,33)	0,001
OSI	1,80(1,07-3,08)	0,89(0,16-1,42)	0,001
GSH	1,99(0,91-5,93)	3,40(2,16-5,83)	0,001
PROLİDAZ	163,03(2,78-340,91)	249,60(108,15-339,86)	0,003
PARAOKSONAZ	198,27(144-419,64)	344,18(132,36-744,18)	0,006
ARİLESTERAZ	351,17(186,83-595,96)	533,78(223,78-988,57)	0,001

Trigliserit hasta grubunda 139, kontrol grubunda ise 118 olarak saptandı. Hasta grubunda total kolesteroldeğerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak total kolesteroldeki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

HDL kolesterolün hasta grubunda değeri 34, kontrol grubunda ise 47 saptandı. HDL ‘nin hasta grubundaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,06$).

T.Kolesterol hasta grubunda ortalama 157, kontrol grubunda ise 154 olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

TAS, HIV hastalarında 0,84 iken kontrol grubunda 1,25 olarak saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$)

TOS hasta grubunda 14,38 iken kontrol grubunda 11,95 olarak saptandı. Hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

OSİ ortalaması hasta grubunda 1,80 iken kontrol grubunda 0,89 saptandı. Hasta grubunda OSİ ortalaması kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

GSH hasta grubunda 1,99 iken kontrol grubunda 3,40 olarak saptandı. Kontrol grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Prolidaz hasta grubunda 163,03 iken kontrol grubunda ise 249,60 olarak saptandı. Kontrol grubundaki prolidaz ortalaması hasta grubundan yüksekti. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,003$).

Paraoksonaz hasta grubunda 198,27 iken kontrol grubunda 344,18 olarak saptandı hasta grubundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$).

Ariesteraz hasta grubunda 351,17 iken kontrol grubunda ise 533,78 olarak saptandı kontrol grubundaki ariesteraz ortalaması hasta grubundan yüksekti. Hasta ve kontrol grubu arasında ariesteraz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Tablo-19: Grup bazında belirtilen değişkenlerin karşılaştırılması (II)

	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
BMI	23,89±1,52	24,28±2,03	0,439
LDL	89,79±22,85	81,03±35,92	0,309

Hasta grubunda LDL ortalaması 89,79±22,85 iken kontrol grubunda ise 81,03±35,92 olarak saptandı. Hasta grubundaki LDL yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0,005$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

HIV/AIDS tüm dünyada giderek artan bir sağlık sorunudur. UNAIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı) 2020 yılına ilişkin HIV ile enfekte kişilerin %90'ına tanı konmasını, tanı alan vakaların %90'ının ART almasını ve ART alanların da %90'ında virüsün başarılı şekilde baskılanmasını öngören 90-90-90 şeklinde özetlediği hedefler koymuştur. Temel bulaş yolu cinsel temas olan bu hastalık daha çok 25-44 yaş arası cinsel aktif erkeklerde görülmektedir (120-121). 2016 yılı verilerine göre 15 yaşından küçük yeni vaka sayısı oldukça az saptanmıştır ve 20 yaşından sonra erkek ve kadın yeni vaka sayısında hızlı artış dikkati çekmektedir (18). Bizim çalışmamızda da hasta yaş ortalaması 30 olarak saptandı. Türkiye 01 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016 tarihleri arasındaki ülkemizdeki istatistiklere göre ise HIV ile enfekte hasta sayısının %87 si erkek cinsiyet, %13'ü kadın cinsiyetti (122). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz HIV hastalarının %88 i erkek, %12' si ise bayandı. Çalışmamız ülkemiz ortalamasına uygundur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında ise erkek cinsiyet oranının Çelikbaş ve ark'nın çalışmasında %72, Alp ve ark'nın çalışmasında %78, Karaosmanoğlu ve ark'nın çalışmasında %80 olarak bulunmuştur (123-125).

Normal metabolik yolların işleyişi sırasında doğal bir sonuç olarak ortaya çıkan serbest radikaller sağlıklı bir organizmada toplam oksidan ve toplam antioksidan düzeyler arasında bir dengede bulunmaktadır. Serbest oksijen radikallerindeki artış organizmadaki protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasar oluşturmaktadır (126).

Total oksidan/antioksidan seviye ölçümü, oksidanların/antioksidanların tek tek ölçülmesinden daha değerlidir çünkü antioksidanların plazmada sinerjik etkileşimde olmaları ve bir antioksidandaki azalmanın başka bir antioksidan ile kompanse edilebilirliği total ölçümü daha değerli kılmıştır (76,77). Biz de çalışmamızda Erel tarafından geliştirilen total oksidan/antioksidan seviye ölçüm yöntemlerini kullandık. Çalışma sonucunda, hastaların oksidan parametreleri olan TOS düzeylerinde artış, buna karşın hastaların antioksidan parametreleri olan TAS düzeyleri ise düşük bulunmuştur. Bunun sonucu olarak oksidatif stres indekisinde (OSI) artma görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında HIV enfeksiyonun oksidatif stres düzeyini arttırdığı görülmektedir. Böylece dokularda hasara neden olabilmektedir.

Karaciğerde sentezlenerek paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonaz aktivitesine sahip olan Paraoksonaz-1'in son çalışmalarda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu ve LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayarak lipid peroksidasyonunu engellediği, antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği belirtilmiştir (127). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda hasta grubuna göre arilesteraz ve paraoksonaz düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır (paraoksonaz $p=0,006$, arilesteraz $p=0,001$). Sigara, PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu baskılayarak enzimin etkinliğini değiştirebildiğinden çalışma sigara içmeyen hasta ve kontrol grubu üzerinden yapıldı. Ayrıca literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerindeki azalmanın arteriyoskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (5,128).

PON1'in, ülseratif kolit, SLE'de, koroner kalp hastalığında, mesane kanserinde konnektif doku hastalığında, hepatit B, stroke hastalarında ve pulmoner tuberkulozda, anemide, Behçet hastalığında, akciğer kanserinde, Parkinsonda, hipertiroidide, prostat kanserinde, anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (129-133)

HDL'ye bağlı görev yapan PON-1 HDL'yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden koruyarak, LDL oksidasyonunu da engeller (134). Bu nedenle çalışmamızda, paraoksonaz ve arilesterazın kendilerine bağımlı olarak çalıştığı HDL ve LDL enzim düzeyleri de değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda LDL, TG, TK artışının oksidatif stresi arttırdığı, HDL'deki artışın ise oksidatif stresi azalttığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, PON1 aktivitesi ile doğru orantılı olarak HDL düzeyinin de azaldığı görüldü. Fakat hasta ile kontrol grubu arasında LDL değerleri açısından bir ilişki bulunmadı.

Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif olarak görev almaktadır. Kollajen yapısındaki prolinin glisil ile yaptığı peptid bağımlı yıkan tek enzim olan prolidazın aktivitesinin kollajen turnover hızı ile doğrudan ilişkili olmasını beklenir (105). Çelik ve arkadaşları siroz hastalarında serum prolidaz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük buldular ve kollajen turnover'nın insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştiğini ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizmasının bozukluklarını yansıtabileceğini ortaya koydular (135).

Yıldız A. ve arkadaşlarının, koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti ile serum prolidaz aktivitesinin değerlendirdikleri çalışmalarında; serum prolidaz düzeyinin anlamlı olarak arttığını belirtmişler. Kontrol gruplarında ise koroner arter hastalığı ile karşılaştırıldığında, serum prolidaz seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir (136). Duygu ve arkadaşlarının kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında yaptıkları çalışmalarda hasta grubunda serum prolidaz düzeyini yüksek tespit etmişlerdir (131,137). Bizim çalışmamızda ise prolidaz düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. HIV/AIDS hastalarında artmış olarak tespit ettiğimiz oksidatif stresin kollajen yıkımını hızlandırdığını ve buna bağlı olarak kollajen turnover hızının arttığı görülmüştür. Kollajen yıkımı ve yeniden yapımı döngüsünde önemli bir gösterge olan prolidaz aktivitesinin de hasta grubumuzda düşük olarak saptanması bu varsayımımızı güçlendirmektedir. Bu durum oksidatif strese bağlı olarak kollajen metabolizmasının azalmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak HIV/AIDS hastalarında oksidatif status dengesinin bozulduğu görülmektedir. Ayrıca HIV hastalarındaki HDL düzeyindeki düşüklük uzun dönemde arterioskleroz riskini arttırabilir. Paraoksonaz-Arilesteraz değerlerinin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptandı. PON1 aktivitesi ile doğru orantılı olarak HDL düzeyinin de azaldığı görüldü. Paraoksonaz-Arilesteraz aktivitesinin düşüklüğü ile HDL üzerinden de antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğinde azalmış olduğunu, ateroskleroz gelişimine yatkınlığın artmış olduğunu düşündürmektedir. Hasta grubundaki LDL, TK, TG değerlerindeki yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olup Prolidaz aktivitesinin hasta grubunda düşük çıkması HIV hastalığında kollajen metabolizmasında bozukluk meydana gelebileceğini göstermektedir. Çalışmamız HIV/AIDS hastalarında oksidatif status, paraoksonaz-arilesteraz, prolidaz testlerinin çalışıldığı ilk çalışmadır. Konunun daha iyi aydınlatılabilesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotrophic Retrovirüs from a patient at risk for Acquired Immun Deficiency Syndrom (AIDS). Science 1983 May 20;220(4599):868-71.
2. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, Isolation of a new human retrovirüs from West African patients with AIDS. Science. 1986 Jul 18;233(4761):343-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants - New York, New Jersey, California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982; 31 (49): 665-7.
4. WHO. Erişim adresi: http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/Erişim tarihi: 04.12.2014
5. Karsen H,Binici İ,Sünnetçiođlu M Baran Al, Ceylan MR, Selek S,Çelik H. Association of paraoxonase activity and atherosclerosis in patients with chronic hepatitis B. Afr Health Sci. 2012 Jun;12(2):114-8.
6. Karsen H¹, Sunnetcioglu M, Ceylan RM, Bayraktar M, Taskin A, Aksoy N, Erten R Evaluation of oxidative status in patients with Fasciola hepatica infection Afr Health Sci. 2011 Aug;11 Suppl 1:14-8.
7. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem 2004;37:112-9.
8. Erel O. A new automated coloremtric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem 2005;38:1103-11.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30:305-8.
10. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuousproduction of cytopathic retrovirüses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 1984;224 (4648): 497-500.
11. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 1998 Feb 5;391(6667):594-7.

12. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, Hahn BH, Wolinsky S, Bhattacharya T: Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789–96.
13. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe JJ, Kabongo JM, Kalengayi RM, Van Marck E, Gilbert MT, Wolinsky SM. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*. 2008 Oct 2;455(7213):661-4
14. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008: Harald zur Hausen, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier [İnternet]. Stockholm: Nobel Media AB [erişim 30 Ağustos 2016]. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/.
15. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, Faye A, Rouzioux C, Warszawski J, Madelbrot L: Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ARNS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 833–43.
16. World Health Organization; Global Health Observatory (GHO) data; Adult HIV Prevalence (15-49 years), 2015. Available at: http://www.who.int/gho/hiv/hiv_013.jpg?ua=1
17. UN Joint Programme on HIV/AIDS, UNAIDS Factsheet November 2016; Global HIV Statistics. Available at <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Erişim tarihi: 15 Aralık 2016;
18. HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2016) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, İstatistiksel verileri (Erişim tarihi 13 Ocak 2018)
19. HIV (+), AIDS ve Toplam Vaka Sayısının ve Ölümlerin Yıllara Göre Dağılımı (Türkiye 2012-2016) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, İstatistiksel verileri (Erişim tarihi 13 Ocak 2018)
20. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Olası Bulaşma Yollarına Göre Dağılımı (Türkiye 1985-2016) Yıllara Göre Dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, İstatistiksel verileri (Erişim tarihi 13 Ocak 2018)
21. Akın, L. 2006. Türkiye’de Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonların Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 26: 655-65.
22. McNicholl JM, Smith DK, Qari SH, Hodge T. Host genes and HIV: the role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(3):261-71.

23. Sulukan, E.E., Küçüköğlü, K., Gül, H.İ. 2009. AIDS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 38(1): 47-78.
24. Özbal, Y. 2007. HIV-1 İnfeksiyon Patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)*, 29(3):228-34.
25. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N. (2007). Chapter 5 - Diseases of the Immune System. In *Robbins Basic Pathology, 8th Edition* (pp. 107 - 172). Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc. also available http://php.med.unsw.edu.au/medwiki/index.php?title=Immunopathogenesis_of_HIV/AIDS
26. Griffith BF, Campbell S, Caliendo AM. Human immunodeficiency virüses. In: Versalovic J, Carroll KC, Guido F, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2011; 1302-22.
27. Sierra, S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005; 34(4): 233-44.
28. Reitz MS Jr, Gallo RC. Human immunodeficiency virüses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition Vol.2*. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2010;2323-36.
29. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992; 41 (RR-17):1-19.
30. <http://depts.washington.edu/hivaids/arvrx/case2/discussion.html>
31. Shubert U, McClure M. Human immunodeficiency virüs. In: Mahy BWJ, ter Meulen V, editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections (Virology vol.2)*, 10.ed. ASM Press
32. Alkhatib G, Berger EA. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. *Eur J Med Res* 2007;12:375-84.
33. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virüs type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998; 333:339-40.
34. <http://www.thebodypro.com/content/art48966.html>
35. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Acute HIV Consortium. J Infect Dis*. 2004;189(10):1785-6.
36. Swartz TH, Dubyak GR, Chen BK. Purinergic Receptors: Key Mediators of HIV-1 Infection and Inflammation. *Front Immunol*. 2015;26(6):585-6.

37. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996;2:405-11.
38. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Rakai Project Study Group. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000;342(13):921.
39. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manuel of Clinical Microbiology*. Klinik Mikrobiyoloji, 9. baskı, Cilt 1, SerhatÜnal(Çev.), Gülşen Özkaya(Çev) Atlas kitapçılık, Ankara ss. 686-773.
40. Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? *J Virol Methods*. 2007;143(1):86-94.
41. Gab: Gabiano C, Tovo PA, de Martino M. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk of infection and correlates of transmission. *Pediatrics*. 1992;90:369-74.
42. Dunn DT, Newell ML, Ades AE. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340:585-588
43. Ryder RW, Nsa W, Hassig SE et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med*. 1989 Jun 22;320(25):1637-42.
44. Jamieson DJ, Sibailly TS, Sadek R et al. HIV-1 viral load and other risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1 in a breast-feeding population in Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Dec 1;34(4):430-6.
45. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines> Erişim tarihi; 15 Aralık 2016
46. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (Erişim tarihi: 08 Aralık 2015).

47. Akgül Ö, Takip edilen HIV/AIDS olgularındaki intestinal parazitlerin konvansiyonel ve moleküler yöntemler ile saptanması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, doktora tezi, İstanbul, 2016;
48. Bartlett JG. The stages and natural history of HIV infection. In Hirsch MS (Ed.) <http://grmcolombia.com/imagenes/archivo/descarga16.pdf> (Erişim tarihi: 22 Aralık 2015).
49. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 5;57 (RR-10): 1-12.
50. Başaran NÇ. HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri. Ünal S., Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 4. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2016; 95-110.
51. Sax P.E. (2013). Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. In Bartlett JG (Ed.), UpToDate. Available from <http://www.uptodateonline.com>.
52. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virüs type I infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in human and animal retrovirüs infections. *J Infect Dis* 1993; 168:1490-501.
53. Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: to treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(1):4-10.
54. Ünal S. Sain G. " Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu" Topçu AW, Söyletir G, Doganay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sistemlere Göre İnfeksiyonlar Kitabından. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002: 441-64
55. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature.* 1995;373(6510):123-4.
56. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (Erişim Tarihi: 08 Aralık 2015).
57. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, Farizo KM, Green TA, Hanson DL, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons--United States. 1992-1994. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-18):1-29.

58. Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(3):399-411.
59. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı, Nobel Kitap Evi, Ankara 2008: 900-97.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interpretation and use of the Western Blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virüs type 1 infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989/38(S-7);1-7.
61. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2007;7:237-46.
62. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. Erişim tarihi: 18 Aralık 2016
63. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> Erişim tarihi: 19 Mayıs 2013.
64. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society (IAS)-USA panel. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1221704> Erişim tarihi; 13 Mart 2013.
65. U.S. Food&Drug Administration. Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, Last Updated: 08/09/2016; Available at <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>. Erişim tarihi: 19 Aralık 2016
66. DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Department of Health and Human Services. Erişim Tarihi: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/> Erişim Tarihi: 03.03.2017.
67. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults, 2015 Erişim Adresi:

<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> Erişim Tarihi: 03.03.2017.

68. HIV/AIDS tanı tedavi rehberi T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2013 Ankara
69. Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*, 1994;25-62.
70. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma, *Y.Y.Ü Sağlık Bil Derg* 1995;2(1); 137-42.
71. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
72. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Tıbbi Biyokimya*, Editör: F.Gürdöl, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2015; 641-6.
73. Clarkson P.M, Thompson H.S. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health. *Am. J. Clin. Nutr*, 2000;72:637-46.
74. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa Journal of Medicine* 1996; 27:41-50.
75. Akkus I. Serbest oksijen radikalleri ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım 1995; 1-20.
76. Qanungo, S, A. Sen, and M. Mukherjee, Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta*. 1999; 285: 1-12.
77. Stocker R. and E. Peterhans, Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*. 1989; 1002: 238-44.
78. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon-Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*. 1994; 33:832-9.
79. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin and apolipoproteins A-I in the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1233-8.
80. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 537-48.
81. Lipincott W. Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol* 2004; 15:261-7.

- 82.** Shamir R, Hartman C, Karry R, Pavlotzky E, Eliakim R, Lachter J, Suissa A, Aviram M; Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2. *Free Radical biology.* 2005;39: 336-44.
- 83.** Deakin S, James R. W. Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 2004; 107, 435-47.
- 84.** Hassett C, Richter RJ, Humbert R, Chapline C, Crabb JW, Omiecinski CJ. Ve ark. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry* 1991; 30: 10141-9.
- 85.** Erden İ. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktuslu Hastalarda İnsan Paraoxonase geni Met-Leu/55 Polimorfizmi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2004;*
- 86.** Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluff C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis.* 2000; 149: 91-7.
- 87.** Otani, K. S. Shimizu, K. Chijiwa. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo. *Journal of Surgical Research.* 2001; 96: 44-9.
- 88.** Cathcart, M.K., A.K. McNally and G.M. Chisolm: Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to an oxidized and cytotoxic complex. *J. Lipid Res.* 1991; 32:63-70.
- 89.** Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 7187-91.
- 90.** Macness MI., Mackness B., Durrington PN., Connely PW., Hegele RA.: Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Cur Opin Lipid.* 1996;7: 69-76.
- 91.** Geldmacher - von Mallinckrodt M, Diepgen TL, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase *Am J Phys Anthropol* 1983; 62: 235-41.
- 92.** Rousselot DB, Therond P, Beaudeau JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 939-49.

93. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286:152-4.
94. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-35.
95. Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. A biphasic U-shape effect of cellular oxidative stress on the macrophage anti-oxidant paraonase 2 (PON2) enzymatic activity” *Biochem Biophys Res Commun* 349 (2006) 1094-9
96. Fuhrman B, Khateeb J, Nitzan O, Karry R, Volkova N, Aviram M. Urokinase Plasminogen Activator Upregulates Paraonase 2 Expression In Macrophages Via An NADPH Oxidase-Dependent Mechanisml , *Arteioscler Thromb. Vasc. Biol* 28 (2008) 1361-7.
97. Mazur, A. An Enzyme In Animal Tissues Capable of Hydrolyzing The Phosphorus-Fluorine Bond of Alkyl Fluorophosphates” *J. Biol. Chem.* 164, (1946), 271-89.
98. HAREL M, AHARONI A, GAIDUKOV L. Structure and evolution of the serum paraonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 412–9.
99. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med* 2003; 81: 766-79.
100. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Ferndez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary 41 syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28: 1598-660.
101. Mock WL. Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinly and CarbokxylateGroups Within The Active site of prolidase *Biochem biophy Res Com.* 1991;180(1): 401-6.
102. Sugahara K. Ohno T. : The Use of liguit chromatograhly Mass spectrometry for theidentification and Quantification of Urinary immunodipeğdidase in prolidase deficiency. *EurJ clin-Chem Clin Biochem* 1993; 31: 317-22.
103. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999; 45: 199-205.

104. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113: 1958-65.
105. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: Biochemical Classification of Alleles *Am J Hum Genet* 1989;44:731-40.
106. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002;
107. Milligan A, Brown G.: Prolidase Deficiency : a Case Report and Literature Review. *Brit J Dermatol* 1989;121:405–9.
108. Myara I, Myara A. : plasma prolidase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem* 1984;30:211-5.
109. Myara I. , Cosson C. , Moatti, N. , Lemonnier, A. : Human kidney prolidase-purification, preincubation properties and immunological reactivity. *Int J Biochem* 1994;26:207-14.
110. Berardesca E, Fidell D: Blood transfusions in the therapy of case of prolidase deficiency. *Brit J Dermatol* 1992;126:193-5.
111. Atara J Umemura S, Yamamoto Y, Hagiyaama M, Nohara N: Prolidase deficiency: Its dermatological manifestations and some additional biochemical studies. *Arch Dermatol* 1979;115:62.
112. Bornstein P, *Ann. REV. Biochem* 1974;43, 567-603.
113. Yaron A, Naider F. Proline-Dependent structural and biological properties of peptides and proteins. *Crit. Rev. Biochem Mol Biol* 1993 28:31-81.
114. Stanbury JB. Scriver CR. Disorder of proline and hydroxyproline metabolism. In the metabolic basis of inherited disease. 4th ed. 1978; 336-61.
115. Disorders of Proline and Hydroxyproline Metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, (7th Ed) SCRIVER, RC, BLANDET, AL, SLY, WS, (Eds) Me Graw Hill, Montreal. 1995; 1125- 41.*
116. Only Prolidase I Activity is Present in Human Plasma. *Int J Biochem.* 1992; 24(3): 427-32.
117. Powell GF, Rasco MA, Maniscalco RM: A prolidase deficiency in man with iminopeptiduria. *Metabolism* 1974;23:505-6.
118. Prolidase Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Brit J Dermatol*, 1989; 121: 405-9.
119. Characterization of Prolidase I and II from Erythrocytes of a Control, A Patient with Prolidase Deficiency and Her Mother. *Clin Chim Acta*, 1990; 187: 1-10.

- 120.** Punar M, Uzel S, Cemil EH, et al. HIV enfeksiyonu: 44 vakanın analizi. *Klimik Derg.* 2000; 13(3): 94-97.
- 121.** Rio CD, Curan J. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virüs infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2010:7th ed: 1635-1661.
- 122.** AIDS Vakalarının Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 01 Ocak 2016 – 31 Aralık 2016) Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, İstatistiksel verileri (Erişim tarihi 13 Ocak 2018)
- 123.** Çelikbas A, Ergonul O, Baykam N, Eren S, Esener H, Eroğlu M, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care.* 2008;7(1):42-5.
- 124.** Alp E, Bozkurt I, Doğanay M. Epidemiological and clinical characteristics of HIV/AIDS patients followed-up in Cappadocia region: 18 years experience. *Mikrobiyoloji bulteni.* 2011;45(1):125-36
- 125.** Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Nazlican O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV clinical trials.* 2011;12(2):104-8.
- 126.** Çavdar C, Sifil A, Camsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997; 3-4: 92-5.
- 127.** Yıldırım A, Aslan Ş, Ocak T ve ark, Travmalı Hastalarda Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri ve Malondialdehit Düzeyleri, *The Eurasian Journal of Medicine,* 2007;39:85-8.
- 128.** Binbas F, Uzunca Nuriye, Aslanca Dilek, Belten Ertan, Karaca B. The Evaluation of the Serum Paraoxonase Activities in Hemodialyses Patients *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(1): 15-21
- 129.** Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology* 2004.
- 130.** Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, Gunak F, Aslan M. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clin Biochem.*2008 41(3): 140-4.
- 131.** Duygu F, Aksoy N, Cicek AC, Butun I, Unlu S Does prolidase indicate worsening of hepatitis B infection? *J Clin Lab Anal.* 2013Sep;27(5): 398-401.

- 132.** Gökbulut V, Ülseratif kolitli hastalarda paraoksanaz ve arilesteraz aktivitelerinin araştırılması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2011
- 133.** Utangaç M. Mesane kanserinde paraoksanaz ve arilesteraz aktivitesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2012
- 134.** Ozols J. Isolation and complete covalent structure of liver microsomal paraoxonase. *Biochem J.* 1999; 338: 265-272.
- 135.** Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut S *Turk J Biochem.* 2005; 29 (1): 1-172
- 136.** Ali Yıldız, Recep Demirbag, Remzi Yılmaz, Mustafa Gur, İbrahim H. Altıparmak, Selahattin Akyol, Nurten Aksoy, Ali R. Ocak And Ozcan Erel. The association of serum prolidase activity with the presence and severity of coronary artery disease. *Coronary artery disease* 2008, 19:319–325.
- 137.** Duygu F, Koruk ST, Karsen H, Aksoy N, Taskin A, Hamidanoglu M. Prolidase and oxidative stress in chronic hepatitis C *J Clin Lab Anal.* 2012 Jul;26(4):232-7.