



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN İLE SCORE KATEGORİLERİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Zekiye HAKSEVEN KARADUMAN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN
İLE SCORE KATEGORİLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Zekiye HAKSEVEN KARADUMAN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK

Bu çalışma Van YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
TTU-2022-10077 No 'lu proje ile desteklenmiştir.

VAN-2023

TEŞEKKÜR

Başta bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan, bilgisi, tecrübesi ve sabrı ile desteğini esirgemeyen kıymetli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Şaban İNCECİK, eğitimimiz süresince, bilgi ve tecrübeleri ile bizlere yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Ali İrfan BARAN, Dr. Öğr. Üyesi İrfan BİNİCİ, ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mahmut SÜNNETÇİOĞLU ve uzmanlık eğitimimin ilk yılında çalıştığım Mersin Üniversitesinde, bölümü sevmemi sağlayan, bilgisi, deneyimi, güleryüzü ve sevgisiyle her daim desteğini hissettiğim değerli Prof. Dr. Gülden ERSÖZ hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince desteğini hissettiğim kıdemlilerim Uzm. Dr. Yusuf Arslan, Uzm. Dr. Deniz Altındağ, Uzm. Dr. Tayyar Tarcan, Uzm. Dr. Murat Unal başta olmak üzere beraber çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerimize, sevgili servis hemşirelerimize, personelimize ve sekreterimize teşekkür ederim.

Zor günlerimizde birbirimize her zaman destek olduğumuz, tez sürecimde yanımda olan çok sevdiğim arkadaşlarım Dr. Büşra GENÇ, Dr. Rabia ÇOLDUR ve Dr. Nur Bahar OĞUZ'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, koşulsuz şartsız sevgileriyle her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve zorlu eğitim hayatımın her aşamasının her ilk adımında yanımda olan canım abim Op. Dr. Musluh HAKSEVEN ve canım ablam Zehra başta olmak üzere varlıklarından gurur duyduğum kardeşlerime desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ve hayatıma girdiği günden beri desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimi ile tezimin her aşamasında katkısı olan, yol arkadaşım, varlığıyla huzur bulduğum, biricik eşim Dr. Medeni KARADUMAN'a bu zorlu süreçte her an yanımda olduğu için sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

HAKSEVEN KARADUMAN, Z, HIV ile Yaşayan Bireylerde Serum İskemi Modifiye Albümin ile Score Kategorilerinin İlişkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Van 2023.

Giriş ve amaç: Kronik bir hastalık olarak anılmaya başlanan Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu birçok sistemi etkileyerek renal, pulmoner, metabolik, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve malignite prevalansını artırmaktadır. Bunlar içerisinde KVH morbidite ve mortaliteyi artıran önemli nedenlerden biridir. Genel topluma göre 1,5-2 kat artmış olan KVH riskini değerlendirmek önemlidir. Ancak yapılan çalışmalarda mevcut KVH risk algoritmalarının HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskini olduğundan daha az tahmin ettiği bildirilmiştir. HIV enfeksiyonu belirgin oksidatif strese neden olarak reaktif oksijen türlerini artırır ve antioksidan kapasiteyi azaltır. Biz çalışmamızda iskemi ve oksidatif strese ilişkili olan serum iskemi modifiye albümin (sİMA) biyobelirtecini HIV ile yaşayan bireylerde değerlendirdik. KVH risk algoritmalarından olan Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) kategorileriyle sİMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp merkezi etik kurulundan onay alındıktan sonra 60 HIV ile yaşayan bireyle 25 tane sağlıklı gruba çalışmaya dahil edildi. Hastaların enfeksiyon polikliniğinde genel muayene ve tetkikleri yapıldı. Alınan kanlar sİMA çalışmak için -80 derecede saklandı. Saklanan kanlar daha sonra biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışıldı ve sonuçlar yazıldı. Her hastanın KVH risk oranı European Association of Preventive Cardiology (EAPC) derneğinin internet sitesinde HEARTSCORE sistemi ile hesaplandı ve yazıldı.

Bulgular: Kontrol ve vaka grubu arasında hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, bel çevresi, BKİ değeri, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda HDL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda TG değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda IMA>3000 oranı ve IMA değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

IMA>3000 grubunda, IMA<3000 grubuna göre HDL değeri anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşükken, TG değeri ise anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 grubunda orta-yüksek SCORE risk oranı IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 grubunda vaka grubu orta-yüksek SCORE risk oranı IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda ise IMA>3000 ve IMA<3000 olanlar arasında SCORE risk oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. SCORE risk orta-yüksek olan grupta CD4 değeri SCORE risk düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. IMA ile HEARTSCORE risk oranları arasında anlamlı ($r=0.387/ p=0.000$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: Çalışmamız, tespit edebildiğimiz kadarıyla, HIV ile yaşayan bireylerde serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. HIV ile yaşayan bireylerde, 10 yıllık ölümcül veya ölümcül olmayan, SCORE algoritmasında ölçülen düşük ve orta-yüksek KVH risk kategorileriyle sİMA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik. Ayrıca çalışma ve kontrol grubunun SCORE kategorileri benzer ağırlıkta olmasına rağmen, HIV ile yaşayan bireylerdeki genel sİMA düzeylerini de kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptadık. Çeşitli hastalıklarda, farklı parametrelerle anlamlı ilişkisi saptanmış olan sİMA molekülüyle yapılan çalışma sonuçları bize, bu molekülün kontrolsüz HIV enfeksiyonu, tedavi uyumsuz hastalar, akut veya kronik dönemlerle ilgili gelecekte yapılabilecek çalışmalarda, ek bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SCORE risk kategorileriyle serum İMA değerleri arasındaki anlamlı ilişkiyi, kontrol grubunda saptayamamamıza rağmen HIV ile yaşayan bireylerde bulduk. Özellikle KVH riski yüksek olan bu grupta mevcut KVH risk tahmin algoritmalarına ek olarak, sİMA'nın biyobelirteç olarak kullanımının ne düzeyde değerli olabileceği, gelecekteki çok merkezli ve daha çok sayıda olgu içeren çalışmalarla incelenmesi, bu molekülün önemi konusunda daha fazla bilgi sağlayacaktır. Genel toplum için uyarlanan KVH risk algoritmalarının bu popülasyonda KVH riskini olduğundan daha az düzeyde tahmin ettiği ve bu algoritmaların 40 yaş altında kullanımının uygun olmadığı göz önüne alındığında KVH doğru risk tahmininde fayda sağlayabilecek biyobelirteçlerin önemi daha da artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Human Immunodeficiency Virus, İskemi Modifiye Albumin, Kardiyovasküler Hastalık, Dislipidemi, SCORE

ABSTRACT

HAKSEVEN KARADUMAN, Z, The Relationship between Serum Ischemia Modified Albumin and Score Categories in Individuals Living with HIV. Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Master Thesis. Van 2023.

Introduction and Aim: Human Immunodeficiency Virus (HIV) being referred to as a chronic disease, increases the prevalence of renal, pulmonary, metabolic and cardiovascular diseases (CVD) and malignancy by affecting many systems. CVD is one of the important causes that increase morbidity and mortality. It is important to evaluate the CVD risk, which is 1.5-2 times higher than the general population. However, studies have reported that current CVD risk algorithms underestimate CVD risk in individuals with HIV. HIV infection increases reactive oxygen species and decreasing antioxidant capacity by causing the significant oxidative stress. In our study, we evaluated the serum ischemia modified albumin (sIMA) biomarker, which is associated with ischemia and oxidative stress, in individuals with HIV. We aimed to investigate whether there is a significant relationship between the Systematic Coronary Risk Assessment (SCORE) categories, which is one of the CVD risk algorithms, and sIMA levels.

Materials and Method: 60 individuals with HIV and 25 healthy individuals were included in the study after approval from the ethics committee of Yüzüncü Yıl University Dursun Odabaş Medical Center. The physical examination and medical analysis of the patients were performed in the infection polyclinic. The bloods taken were stored at -80 degrees for sIMA analysis. The stored blood samples were studied with the ELISA method in the biochemistry laboratory and the results were registered. The CVD risk ratio of each patient was calculated and written down by using the HEARTSCORE system on the website of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).

Findings: Age, gender distribution, waist circumference, BMI value, smoking usage and systolic blood pressure of the patients did not differ significantly between the control and case groups ($p>0.05$). HDL value in the case group was significantly ($p<0.05$) lower than the control group. The TG value in the case group was significantly ($p<0.05$) higher than the control group. IMA>3000 ratio and IMA value in the case group were significantly ($p<0.05$) higher than the control group.

In the IMA>3000 group, the HDL value was significantly ($p<0.05$) lower than the IMA<3000 group, while the TG value was significantly ($p<0.05$) higher. In the IMA>3000 group, the moderate-high SCORE risk ratio was significantly ($p<0.05$) higher than the IMA<3000 group. In the control group, the SCORE risk ratio did not differ significantly ($p>0.05$) between those with IMA>3000 and IMA<3000. CD4 value was significantly lower in the group with moderate-high SCORE risk than in the group with low SCORE risk ($p<0.05$). A significant ($r=0.387/ p=0.000$) positive correlation was observed between IMA and HEARTSCORE risk ratios.

Discussion and Conclusion: Our study is the first to evaluate serum IMA levels in individuals with HIV in as much as our research. In individuals with HIV, we determined a significant correlation between the 10-year fatal or non-fatal, low and moderate-high CVD risk categories measured in the SCORE algorithm and sIMA levels. Furthermore, although the SCORE categories of the study and control groups were similar, we found that the general sIMA levels in individuals with HIV were also significantly higher than the control group. The results of the studies conducted with the sIMA molecule, which has been found to be significantly associated with different parameters in various diseases, give rise to thought that this molecule may provide additional information in future studies on uncontrolled HIV infection, nonadherence to therapy patients, acute or chronic periods.

In our study, we found a significant relationship between SCORE risk categories and serum IMA values in individuals with HIV, although we could not detect it in the control group. Especially in high CVD risk group, in addition to the existing CVD risk estimation algorithms, examining the value of the use of sIMA as a biomarker in future multicenter studies with more cases will provide more information on the importance of this molecule. Considering that the CVD risk algorithms adapted for the general population underestimate the CVD risk in this population and that these algorithms are not suitable for under the age of 40, the importance of biomarkers that can be beneficial in accurate CVD risk estimation becomes even more important.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, Ischemia Modified Albumin, Cardiovascular Disease, Dyslipidemia, SCORE



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
Keywords:.....	III
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	3
2.2. HIV Moleküler Yapısı.....	4
2.3. HIV Enfeksiyonu ve Doğal Seyri	5
2.3.1. HIV bulaşması	6
2.3.2. Primer HIV enfeksiyonu	7
2.3.3. Serokonversiyon	7
2.3.4. Kronik HIV enfeksiyonu	8
2.4. HIV Enfeksiyonu Tanısal Yaklaşımı	9
2.5. HIV Enfeksiyonu Tedavisi.....	10
2.5.1. Nükleoz(t)it revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)	11
2.5.2. Nonnükleoz(t)it revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)	12
2.5.3. İntegraz inhibitörleri	12
2.5.4. Proteaz inhibitörleri	12
2.5.5. Giriş inhibitörleri	13
2.6. HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar	13
2.6.1. Miyokard infarktüsü	14
2.6.2. Periferik arter hastalıkları	15
2.6.3. Kalp yetmezliği.....	15
2.6.4. Dislipidemi.....	16
2.6.5. Hipertansiyon.....	16
2.7. Antiretroviral Tedaviler ve Kardiyovasküler Hastalıklar	17
2.8. Geleneksel Risk Faktörleri.....	18

2.8.1. Cinsiyet	18
2.8.2. Yaş	18
2.8.3. Aile öyküsü	18
2.8.4. Dislipidemi.....	18
2.8.5. Obezite	19
2.8.6. Diyabetes mellitus.....	19
2.8.7. Sigara	20
2.8.8. Hipertansiyon.....	20
2.9. Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri	20
2.9.1. Sağlıksız alkol tüketimi	20
2.9.2. Depresyon	21
2.9.3. Hepatit C ve CMV koenfeksiyonu.....	21
2.10. HIV ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Algoritmaları.....	21
2.10.1. Framingham risk algoritması	21
2.10.2. SCORE risk algoritması.....	22
2.10.3. DAD risk algoritması.....	24
2.10.4. PROCAM risk algoritması.....	25
2.11. Serum İskemi Modifiye Albumin	25
2.12. İskemi Modifiye Albumin ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	27
2.12.1. Miyokard infarktüsü	27
2.12.2. Aort hastalıkları	28
2.12.3. Kalp yetmezliği.....	28
2.12.4. Kardiyomiyopati	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcılar	29
3.2. Muayene Notları.....	30
3.3. SCORE Kullanarak KVVH Riski Hesaplama	31
3.4. Biyokimya Tetkikleri	33
3.5. Çalışmada Kullanılan Kit	33
3.6. Human IMA (İskemi Modifiye Albumin) ELİSA KİT Çalışma Prosedürü	34
4. İSTATİSTİK.....	36
5. BULGULAR.....	37
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aa	: Aminoasit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Akkiz (kazanılmış) İmmün Yetmezlik Sendromu)
AKS	: Akut koroner sendrom
Ala	: Alanin
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALT	: Alanin transaminaz
ART	: Antiretroviral tedavi
Asp	: Asparajin
AST	: Asetil transferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKİ	: Beden kitle indeksi
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık kontrol ve önleme merkezi)
CK-MB	: Kreatin fosfokinaz-2
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
CRP	: C-reaktif protein (CRP)
CTCA	: Computed tomography coronary angiography
Cu²⁺	: Bakır
DAD	: Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EACS	: European AIDS Clinical Society
EKG	: Elektrokardiyografi
ELİSA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

GP120	: Glikoprotein120
GP41	: Glikoproteini41
H2O2	: Hidrojen peroksit
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDL	: High Density Lipoprotein
HDL-c	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HGB	: Hemoglobin
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (insan immün yetmezlik virüsü)
His	: Histidin
HT	: Hipertansiyon
INSTI	: İntegraz inhibitörü
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Kronik kalp hastalıkları
KKH	: Kronik kalp hastalıkları
KS	: Kaposi sarkomu
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
LDL-c	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Lys	: Lizin
Mg/dl	: Miligram/desilitre
MI	: Miyokard infarktüsüdür
Mm/hg	: Milimetre/civa
MR	: Manyetik Rezonans
Na	: Sodyum
Nm	: Nanometre
NNRTI	: Non-nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü
NRTI	: Nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü
NSTEMİ	: ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü
OH	: Hidroksil
PAH	: Periferik arter hastalığı

PCP	: Pneumocystis jirovecii pnömonisi
Ph	: Potansiyel hidrojen
PI	: Protez inhibitörü
PLT	: Platelet
PROCAM	: Prospektif Kardiyovasküler Münster
RNA	: Ribonükleik asit
SCORE 2-op	: Systematic Coronary Risk Evaluation 2- older person
SCORE	: Systematic Coronary Risk Evaluation
sİMA	: Serum iskemi modifiye albümin
STEMİ	: ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü
TAF	: Tenofovir alafenamid
TC	: Total kolesterol
TDF	: Tenofovir disproksil fumarat
TG	: Trigliserit
TG	: Trigliserit
TnI	: Troponin-I
USAP	: Unstabl angina pectoris
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	HIV partikülünün şematik görünümü, karşılık gelen elektron mikrografı	4
Şekil 2.2.	HIV tanısı için CDC tanı algoritması	10
Şekil 2.3.	IV ile yaşayan insanlarda küresel aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yükü. (A) Ülkeye göre nüfusa atfedilebilir yüzdelik oranları ve (B) Ülkeye göre yüz bin insan başına hastalığa göre ayarlanmış hayat yılı	14
Şekil 2.4.	Avrupa kardiyovasküler hastalık riskinin ülkelere göre risk derecesi. Türkiye turuncu renk ile boyanan ülkeler içinde olduğundan kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli gruptadır.	23
Şekil 2.5.	Avrupa Kardiyoloji Derneği SCORE 2 ve SCORE 2-op risk sınıflandırma cetvelleri. Dört Avrupa risk bölgesinde KVH riskinin tahmini için SCORE2 çizelgeleri. Türkiye C cetvelindeki verilere göre risk sınıfı belirlenmektedir.....	24
Şekil 2.6.	Dipeptit bölünmesi yoluyla IMA oluşumu. Ala2-His3 peptid bağının karbonili üzerindeki a -amino nitrojen tarafından nükleofilik bir saldırı, siklik dipeptidi ayırır ve serbest bırakır. Kesik NTS, geçiş metali iyonlarını bağlayamaz (96).....	26
Şekil 3.1.	SCORE hesaplama. (A) Türkiye yüksek risk grubunda bulunduğu kırımtı kutu içindeki ‘High risk’ seçeneği seçildi. (B) çıkan sayfada hastanın bilgileri girildi.....	31
Şekil 3.2.	1. örnek hastada SCORE risk hesaplaması. (A) sigara kullanmayan 50 yaşında erkek hasta, sistolik kan basıncı ve kolesterol değerleri ilgili alanlara yazıldı. Daha sonra ‘Calculate Risk’ yazılan yere tıklandı. (B) Açılan sayfada kırmızı kutu içinde hastanın 10 yıllık ölümcül olan veya olmayan kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir.	32
Şekil 3.3.	2. örnek hastada SCORE risk hesaplaması. (A) sigara kullanan 52 yaşında kadın hasta, sistolik kan basıncı ve kolesterol değerleri ilgili alanlara yazıldı. Daha sonra ‘Calculate Risk’ yazılan yere tıklandı. (B) Açılan sayfada kırmızı kutu içinde hastanın 10 yıllık ölümcül olan veya olmayan kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir. Mavi kutu içinde ise yaşa göre beklenen kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir.	33
Şekil 5.1.	IMA’nın Cut OFF değerini gösteren ROC eğrisi.	40
Şekil 5.2.	Tüm gönüllülerde yaşın IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.	42
Şekil 5.3.	Tüm gönüllülerde High Density Lipoprotein’in IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.....	42
Şekil 5.4.	Tüm gönüllülerde Trigliseritin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.	43
Şekil 5.5.	HIV ile yaşayan ve HIV olmayan gönüllülerin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.....	44

Şekil 5.6.	SCORE kategorilerinin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.....	45
Şekil 5.7.	IMA Cut OFF değerine göre SCORE kategorilerinin dağılımı.....	46
Şekil 5.8.	Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre CD4 dağılımı.....	46
Şekil 5.9.	Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre IMA değerinin dağılımı.	48
Şekil 5.10.	SCORE Risk yüzdesinin IMA değeri ile korelasyonu.	51



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2014 HIV /AIDS evreleme.....	5
Tablo 2.2.	HIV tanımlayıcı hastalıklar ve fırsatçı enfeksiyonlar.....	6
Tablo 2.3.	HIV enfeksiyonu bulaş yolları.....	7
Tablo 2.4.	Başlangıç tedavisi için önerilen antiretroviral tedavi rejimleri	13
Tablo 5.1.	Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin demografik bilgileri, muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları	37
Tablo 5.2.	Çalışmaya katılan kontrol ve vaka gruplarının SCORE kategori bilgileri ve vaka grubunun kullandığı ART rejimleri.....	38
Tablo 5.3.	Vaka ve kontrol gruplarında parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 5.4.	IMA'nın Cut OFF değerinin ROC eğrisine göre duyarlılığı ve özgüllüğü	40
Tablo 5.5.	IMA Cut OFF değerine göre tüm gönüllülerde parametrelerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 5.6.	IMA Cut OFF değerine göre vaka ve kontrol grup parametrelerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 5.7.	SCORE kategorilerine göre IMA değerinin dağılımı ve vaka grubunda CD4'ün karşılaştırılması.....	45
Tablo 5.8.	Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre parametrelerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 5.9.	Kontrol Grubu SCORE kategorilerine göre parametrelerin karşılaştırılması.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) tedavisindeki gelişmeler ve HIV ile yaşayan bireylerin etkin antiretroviral tedaviye erişebilmeleriyle Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) kaynaklı mortalite azalarak beklenen yaşam süreleri artmaktadır. Yaşlanan bu popülasyonda eşlik eden hastalıklar giderek artmakta olup morbidite ve mortaliteyi artıran önemli nedenleri oluşturmaktadır (1). Uzayan sağkalımda önemli bir paya sahip olan antiretroviral tedavinin (ART) ömür boyu kullanılması ile yan etkiler oluşabilmekte ve morbiditelere yol açmaktadır (2).

Kronik bir hastalık olarak anılmaya başlanan HIV enfeksiyonu birçok sistemi etkileyerek kardiyovasküler hastalık (KVH), renal hastalık, pulmoner hastalık, metabolik hastalık ve malignite prevalansını artırmaktadır (3). Bunlar içerisinde kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortaliteyi artıran önemli nedenlerden biridir (4). KVH etyolojisinde; HIV enfeksiyonunun neden olduğu proinflamasyon, lipid metabolizması değişiklikleri ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozulmalar rol oynar (5). Ek olarak uzun yıllar kullanılan ART'lerin, geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin de etiyolojiye katkısı olmaktadır (4). Normal popülasyona göre KVH riski 1.5- 2 kat artmış olduğundan HIV ile yaşayan bireylerde KVH oluşma riskini belirlemek için çeşitli skorlamalar kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları Amerika merkezli Framingham risk skalası ve Avrupa merkezli Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)'dir (6). Bu amaçla kullanılan skorlama sistemleriyle ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, HIV ile yaşayan bireylerde KVH tahmin algoritmalarının, riski var olandan daha düşük kestirdiği sonucuna varmıştır (7). KVH risk artışını daha iyi tahmin etmek için ek biyobelirteçlere de ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (8). İskemi ve oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıklarda erken bir biyobelirteç olarak kullanılan serum iskemi modifiye albümin (sİMA) kardiyovasküler hastalıklar ile olan çalışmalar için önerilmiştir (9). Özellikle miyokard infarktüsü, aort hastalıkları, dekompanze kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatide erken tanı ve prognozu belirlemek için kullanılmıştır (9). Akut koroner sendromlarda kreatin fosfokinaz-2 (CK-MB) ve troponin-I (TnI) ile birlikte bakıldığında erken tanıda sİMA sensitivitesinin arttığı bildirilmiştir (10).

HIV enfeksiyonu belirgin oksidatif stresi arttırarak reaktif oksijen türlerini arttırır ve antioksidan kapasiteyi azaltır (11). Oksidatif stresi artıran bir hastalık olan HIV enfeksiyonu ile sİMA molekülü ilişkisini inceleyen bir çalışma tespit edebildiğimiz kadarıyla literatürde yoktu. Biz çalışmamızda iskemi ve oksidatif stresle ilişkili olan sİMA biyobelirtecini HIV ile yaşayan bireylerde çalışmayı ve kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasından olan SCORE kategorileriyle sİMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Böylece HIV ile yaşayan bireylerde sİMA'nın ek bir biyobelirteç olarak kullanımının, KVVH risk tahminine katkısının olup olamayacağını tartışacağız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) yani “Akkiz (kazanılmış) İmmün Yetmezlik Sendromu”, kontrolsüz veya tedavi edilemeyen HIV ile yaşayan bireylerin immün sisteminin baskılanması, zamanla fırsatçı enfeksiyonların ve nadir malignitelerin görülmesiyle tanımlanmıştır.

1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yabancı uyruklu ve özellikle homoseksüel erkeklerde Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olguları artmıştır. PCP ve KS daha hafif seyreden ve nadir görülen hastalıklar olmasına rağmen bu dönemde ABD’de daha sık görülmüş olup daha ciddi seyretmiştir. ABD’de klinisyen ve epidemiyologlardan oluşan bilim insanları bu hastalığın daha önce tanımlanmamış olan farklı bir hastalık olduğu hususunda birlik olup 1982’de AIDS olarak adlandırdılar (12). 1984’te bir retrovirüsün AIDS ile ilişkili olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (13). 1985’te HIV enfeksiyonu için tanısal bir serolojik testin geliştirilmesi tanıdaki gelişmelerin önünü açmıştır. 1987’de ART olarak ilk ilaç olan zidovudin kullanıma girdi (14). 1996’da ise yeni geliştirilen kombine ART yaklaşımı bir dönüm noktası oldu. Böylece hastalığın doğal seyri değişti. İleri derecede immünosupresyonu ve önemli komorbiditeleri olmayan HIV ile enfekte kişilerin genel popülasyonunkine yaklaşan bir yaşam beklentisi oluştu (15,16).

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programının 2021’de dünya çapında 1,5 milyon [1,1 milyon–2,0 milyon] kişi yeni tanı olmak üzere toplam 38,4 milyon [33,9 milyon–43,8 milyon] insan HIV ile yaşıyordu. HIV ile yaşayanlardan 28,7 milyon kişi ART’ye ulaşıyordu. Enfekte olan insanlardan 650.000 [510.000–860.000] kişi AIDS ile ilgili hastalıklardan öldü (17).

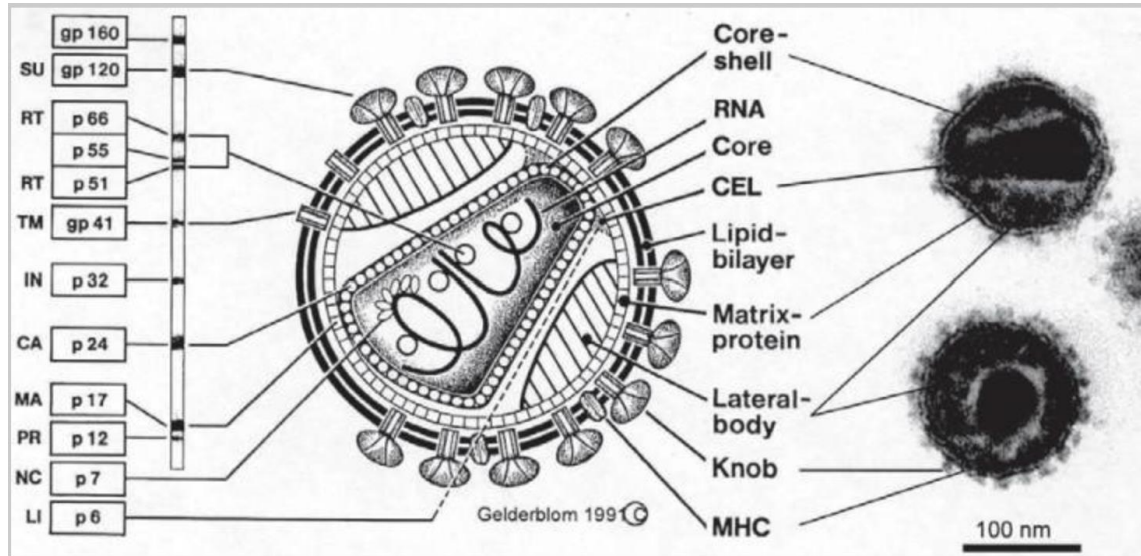
Ülkemiz halk sağlığı verilerine bakıldığında 1985’ten 15 Kasım 2022’ye dek tespit edilebilen 34.453 HIV enfekte ve 2.177 AIDS olgu mevcuttur. Olgular daha çok erkek cinsiyetten olmak üzere sıklıkla 25-35 yaş grubundan oluşmaktadır. Hastalığın edinilme şekline bakıldığında %55,04’ünde belirsiz, %43,8’inin ise cinsel temasla olduğu bilinmektedir. Ülkemizde olgu sayısı her yıl giderek artmaktadır. 2016’da tespit

edilebilen HIV ile yaşayan birey sayısı 2.689 olup bu sayı 2022’de 2.971’e kadar ulaşmıştır (18).

2.2. HIV Moleküler Yapısı

HIV, Retroviridae ailesi içinde bulunan lentivirüs alt cinsinin bir üyesidir. Retrovirüsler zarflı, pozitif iplikli, diploid, revers transkriptaza sahip RNA virüsleridir. Mutasyon yeteneği yüksek ve karmaşık bir genoma sahip olan HIV’in HIV-1 (grup 1 M, N, O ve P) ve HIV-2 (grup A-H) olmak üzere 2 alt tipi mevcuttur (19). Ülkemizde ve dünyada en sık görülen tipi HIV-1’dir (20). Virion ikozohedral yapıda ve 100-150 nm büyüklüğündedir. RNA’yı saran yapıya kapsit denir, kapsit p24 proteinlerinden oluşur. Kapsitin de etrafında çift katmanlı lipidden oluşan bir zarf vardır. Bu zarfın dış yüzünde de Gp120 ve Gp 41 olarak adlandırılan zarfa gömülü iki yapısal protein mevcuttur (19).

Bu virüste Gag, Pol, Env olmak üzere 3 ana gen bölgesi bulunmaktadır. Bunlardan Gag, P24 gibi gruba spesifik kapsit proteinleri kodlar. Pol, RNA bağımlı DNA polimerazı (ters transkriptazı) kodlar. Env geni, zarfta bulunan Gp120 ve Gp41 gibi glikoproteinleri kodlar. Gp120, membranda 72 adet çıkıntıdan oluşur ve her biri 9-10 nm uzunluğunda olup hedef hücreye tutunmayı sağlar. Gp41 virüsün hücre içerisine girişini sağlar. Ayrıca Tat, Nef, Rev, Vif ve Vpu gibi aksesuar proteinleri kodlayan gen bölgeleri de vardır (19,21).



Şekil 2.1. HIV partikülünün şematik görünümü, karşılık gelen elektron mikrografı (sağda) ve immünoelot bantları (solda) (19).

2.3. HIV Enfeksiyonu ve Doğal Seyri

HIV bulaştıktan sonra asemptomatik tablodan şiddetli immün yetmezliğe kadar birçok klinik gelişebilir. Tedavi almayan olgularda bağışıklık sistemini baskılar. Fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler ve AIDS'e bağlı komplikasyonlar ile seyrettikten sonra hayatın kaybedilmesiyle sonuçlanan kronik enfeksiyona neden olur (22).

HIV enfeksiyonunu evrelemek için birçok sistem geliştirilmiştir. İlk kez 1987'de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafınca bir evreleme sistemi geliştirilmiş olup yıllar içerisinde güncellenerek 2014'te laboratuvar tetkikleri, CD4 sayısı ve klinik bulgulara da bakılarak son halini almıştır (23,24).

Tablo 2.1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2014 HIV /AIDS evreleme (24)

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

Tablo 2.2. HIV tanımlayıcı hastalıklar ve fırsatçı enfeksiyonlar.

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

Kaynak: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html> uzantılı internet sitesinden alınmıştır.

HIV kronik enfeksiyonunun doğal seyri 4 başlıkta irdelenebilir.

- Virüsün Bulaşması
- Primer HIV Enfeksiyonu (Akut dönem)
- Serokonversiyon
- Kronik Enfeksiyon
 - Aseptomatik Dönem
 - Erken Semptomatik Dönem
 - Geç Semptomatik Dönem (AIDS) ve İleri Evre HIV enfeksiyonu

2.3.1. HIV bulaşması

Virüs, HIV ile yaşayan bireylerin kan, sperm, vajina salgısında mevcuttur. Çocuk sahibi olan kadınların anne sütünde de bulunur. Bu salgıların değişimi ile

bulaşabilmektedir. Anneden bebeğe hamilelik veya doğum sırasında da bulaşabilir. Çok sık olmamakla birlikte açık yara ve mukozadan da bulaş olabilmektedir. Bulaş viral yük ile doğru orantılıdır, yük arttıkça bulaş artar (25).

Tablo 2.3. HIV enfeksiyonu bulaş yolları (26–28).

Maruziyet		Enfekte bir kaynağa 10.000 maruziyet başına risk (Risk)
Kan yoluyla	Kan nakli	9.000 (9/10)
	İğne paylaşımlı enjeksiyon ilaç kullanımı	67 (1/150)
	Perkütan iğne çubuğu	23 (1/435)
	Mukozaya kan maruziyeti (örneğin göze kan sıçraması)	10 (1/1.000)
Cinsel yolla	Alıcı anal ilişki	138 (1/72)
	Verici anal ilişki	11 (1/900)
	Alıcı penil-vajinal ilişki	8 (1/1250)
	İnsertif penil-vajinal ilişki	4 (1/2500)
	Alıcı veya araya giren penil-oral ilişki	0-4
Diğer	Isırmak, tükürmek, vücut sıvılarını atmak (semen ve tükürük dahil), seks oyuncaklarını paylaşmak	İhmal edilebilir

2.3.2. Primer HIV enfeksiyonu

Bulaştıktan sonraki ilk 6 ayı kapsayan dönemdir. Sıklıkla teması takip eden 14-28 günde başlar. Bazen 7 gün bazen de 45 günü bulabilmektedir. Yaklaşık olarak %70 hastada bulgu verir. Ateş, diyare, farenjit, döküntü, adenopati, ağrılı oral ve genital ülserasyonlar, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, artralji, miyalji gibi mononükleoz benzeri semptomlar ortaya çıkar. Adenopati lokal olarak başlayıp generalize olabilir. Bu tablo akut retroviral sendrom olarak isimlendirilir. Bu gürültülü tablo genellikle 2 haftadan daha kısa sürede düzelir. Bazı hastalarda 10 haftaya kadar uzayabilir. Viral yük 3-6 ayda denge oluşturur. Virüsün en bulaşıcı olduğu dönemdir. Bazı hastalarda bu dönem asemptomatik geçebilir (29).

2.3.3. Serokonversiyon

Virüs bulaşından yaklaşık 1.5-2 ay sonra koruyucu olmayan antikorlar oluşur. Bu antikorlar hastalığın progresyonunu ve bulaşıcılığı engellemez ancak HIV varlığını

laboratuvar olarak ortaya koymaya yardımcıdır. Genelde ilk 6 ayda testlerde yakalanır. Bu dönemde negatif çıkması HIV enfeksiyonunu dışlamaz. Klinik olarak uyumluysa test tekrar edilmelidir (30).

2.3.4. Kronik HIV enfeksiyonu

3 dönem olarak incelenebilir

2.3.4.1. Asemptomatik dönem

Serokonversiyon döneminden sonra 8-10 yıl süren asemptomatik dönem başlar. Suşun virülansı, hastanın yaşı ve bulaş yoluna göre asemptomatik dönemin süresi değişebilir. Bulaşıcılık devam eder. Hiç tedavi almadığı halde uzun süreler hastalığın stabil seyrettiği elit kontrolör denilen hasta grupları vardır. Bu dönemde hastalar klinik olarak stabildir ve çoğu zaman aktif şikayetleri yoktur. Bazı olgularda inguinal bölge dışında en az iki bölgede olmak üzere yaygın lenfadenopatiler görülebilir. Birçok nedenle lenfadenopati gelişebilmekte ancak HIV nedeniyle gelişenlerin en az 3 aydır büyümüş halde sebat etmesi gerekir (31).

2.3.4.2. Erken semptomatik dönem

Enfekte kişilerin çoğunda yaygın adenopati dışından belirti yoktur. İmmün sistem düştükçe belirtiler artar. Genelde enfekte kişilerin ilk kez hastaneye başvurduğu dönemdir. Kilo kaybı, ateş, geçmeyen ishal, tekrarlayan ağız mantarları, yaygın lenfadenopati, seboreik dermatit, yaygın ve sık herpetik enfeksiyonlar en sık görülen şikâyet ve bulgulardır. Viral ve bakteriyel birçok enfeksiyonun sıklığı artmıştır. Genelde CD4 sayısı 200-500 aralığındadır (22,31).

2.3.4.3. AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu

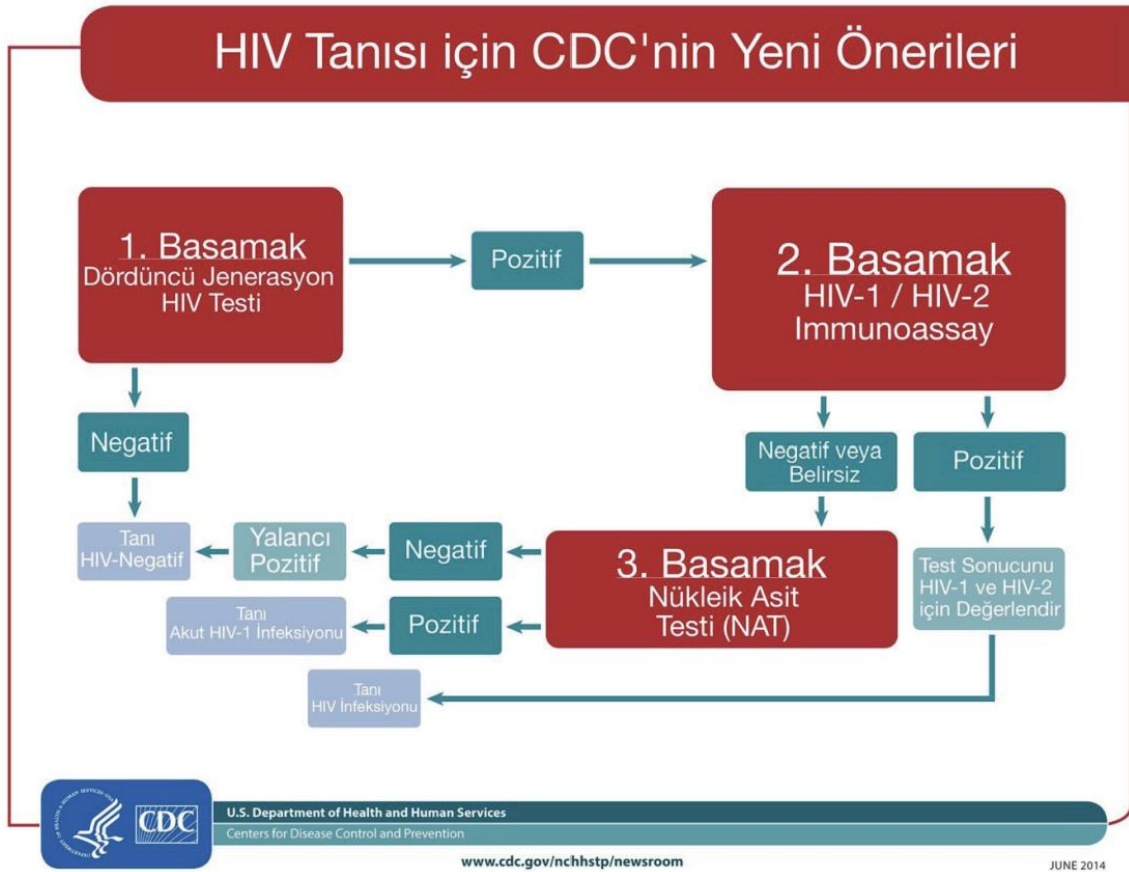
Kronik enfeksiyonun devam ettikçe CD4 sayısı düşer. CD4 sayısının 200'ün altına düşmesi veya HIV tanımlayıcı bir hastalığın görülmesiyle Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) gelişir. Birçok fırsatçı enfeksiyon, malignite, hematolojik bozukluklar görülebilir. CD4 sayısı 200'ün altına düşünce Toksoplazma, Pneumocistis

Jirovecii Pnomonisi gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlara yönelik profilaktik tedaviler düzenlenir. Enfeksiyonun progresyonu ile CD4 sayısı 50'nin altına düşer ve ileri HIV enfeksiyonu adını alır. Bu süreçte CMV retinitisi, micobacterium avium enfeksiyonu, kriptokok menenjitisi gibi daha nadir klinik durumlar görülür. Yapılan çalışmalarda enfekte kişiler bu evreye geldikten sonra etkili bir tedavi almazlarsa beklenen yaşam süresi 1.5-2 yıldır (32,33).

2.4. HIV Enfeksiyonu Tanısal Yaklaşımı

HIV testleri yıllar içinde önemli ölçüde iyileşmiştir ve sonuçlar için daha hızlı geri dönüş süresi ile artık daha kolay ve daha ucuzdur.

HIV enfeksiyonu tanı algoritması CDC'nin 2014'teki önerileri ile güncellenmiştir. Tarama testi olarak Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) bakılır. Pozitiflik saptanması halinde doğrulama testi olarak HIV-1 ve HIV-2'yi ayırabilen immünoloji temelli antikor testleri kullanılır. Doğrulama testi pozitif çıkarsa tanı konur. Negatif veya belirsiz sonuç vermesi halinde akut HIV enfeksiyonunu kaçırmamak adına nükleik asit testi olarak HIV RNA PCR (Polymerase Chain Reaction) bakılır. Doğrulama testi olarak artık Western Blot kullanılması önerilmemektedir (34,35).



Şekil 2.2. HIV tanısı için CDC tanı algoritması (34).

2.5. HIV Enfeksiyonu Tedavisi

Günümüzdeki tüm rehberlerde CD4 sayısından bağımsız olarak tüm HIV enfeksiyonu doğrulanmış kişilere tedavi başlanması önerilir. Antiretroviral tedavi başlanan ve diğer önemli ek hastalıkları olmayan enfekte kişiler, genel popülasyonunkine yakın bir yaşam beklentisine sahip olabilir. Tedavi başlanması bulaşı da önler (36).

1987’de Zidovudin’in keşfinden bugüne kadar tedavide büyük ilerlemeler kat edilmiştir (14). 1996 yılında gündeme gelen ve halen kullanılan Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ile tedavide en az iki gruptan sıklıkla üç gruptan olmak üzere kombine rejimlerin kullanımı önerilmektedir. Bu şekilde daha kısa sürede etki ve daha uzun vadede viral baskılanma sağlanmıştır. Tedavi yaklaşımında 2 nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NRTI) omurga olarak seçilip bir non-nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTI), integras inhibitörü (INSTI) ya da protez inhibitörü (PI) eklenmesi önerilir (37).

Güncel European AIDS Clinical Society (EACS) rehberi INSTI'nin tercih edilen üçüncü ajan olarak kullanılması öneriliyor; diğer üçüncü ajan sınıfları (örn. Güçlendirilmiş PI) direnç varlığı veya tedaviye uyumsuzluk riski durumlarında endike olabileceğinden, antiretroviral rejimlerin bireye göre özel olarak belirlenmesini önermektedir (38).

2.5.1. Nükleoz(t)it revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)

Nükleoz(t)it revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) ; Aktif trifosfat formu, viral enzim olan revers transkriptaza yarışmalı bağlanma yoluyla viral replikasyonu inhibe eder. Etki spektrumu olarak hem HIV1 hem HIV2'ye etki eder (39).

Günümüzde kombinasyon tedavilerinde sıkça kullanılan NRTI'ler; guanozin analogu abakavir sülfat (ABC), sitozin analogları olan emtivistabin (FTC,XTC) ve lamivudin (3TC), adenoinden türetilmiş NRTI'ler olan tenofovir alafenamid ve tenofovir disproksil fumarat, timidin analogu olarak zidovudin şeklindedir (36,39,40).

Tenofovir; tenofovir alafenamid (TAF) veya tenofovir disproksil fumarat (TDF) ön ilacı olarak oral yoldan uygulanan adenosin monofosfatın asiklik bir nükleotid diester analogudur. Her ikisi de hücre içinde tenofovir-difosfata dönüştürülür.

Tenofovir böbrek hasarına ve kemik kaybına yol açabilir; bununla birlikte TAF, daha düşük plazma tenofovir konsantrasyonları elde ettiğinden, TDF ile karşılaştırıldığında daha az böbrek ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir (41).

TAF'ın TDF'ye göre birçok avantajı olmasına rağmen, TAF daha fazla kilo alımı ile ilişkilendirilebilir. Ek olarak, randomize çalışmalarda TAF alan hastalarda TDF alan hastalara göre LDL ve HDL kolesterol ile trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (42).

Abakavir; başlanması planlandığında önceden mutlaka HLA-B*5701 için taramalıdır. Abakavir, aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirme riski yüksek olduğundan, HLA-B*5701 testi pozitif olan kişilerde verilmemelidir (43).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan kişilerde ve aynı zamanda KAH için birden fazla risk faktörü olan kişilerde abakavirden genellikle kaçınılmalıdır. Çalışmalarda edinilen veriler abakavirin artmış hiperlipidemi ve kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (44).

2.5.2. Nonnükleoz(t)it revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)

Revers transkriptazı inhibe eder. Ek olarak NRTI sınıfı tarafından hedeflenen aktif bölgeden ayrı bir bölgede viral cDNA uzamasını bloke eder. Azalan cDNA uzamasıyla viral replikasyonda bir düşüş meydana gelir. NNRTİ'ler etki spektrumu olarak sadece HIV1'e etkilidir (36,39,40).

Birinci nesil NNRTİ'ler (efavirenz ve nevirapin) ve diğer NNRTİ'ler (doravirin, etravirin ve rilpivirin (RPV)) olarak iki gruba ayrılırlar. Birinci nesil NNRTİ'ler dirence karşı düşük bir bariyere sahiptir ve ilaç direnci olması için yalnızca tek bir mutasyon gerektirir. En sık kullanılan iki NNRTİ olan efavirenz ve rilpivirin nörolojik ve psikiyatrik yan etkilere neden olabilir. Ayrıca QT uzaması ile de ilişkilidirler (45).

2.5.3. İntegraz inhibitörleri

İntegraz enzimi, viral DNA'nın konak hücrenin genomuna entegre edildiği süreci katalize eder. Bu süreç, viral genomun ve viral gen ekspresyonunun sürdürülmesi için gereklidir. İntegraz inhibitörleri viral DNA entegrasyonunun zincir transfer adımını hedefler. HIV replikasyonunun entegrasyon adımını sona erdirirler. En sık kullanılanlar Raltegravir (RTG), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) ve biktgravir (BIC) şeklindedir. Tedavi de hızlı yanıt sağlayan direnç bariyeri yüksek bir gruptur. Bu nedenle çoğu rehberde ilk basamak tedaviler içinde yerini almıştır (39,45,46).

2.5.4. Proteaz inhibitörleri

Proteaz inhibitörleri (PI'ler), viral olgunlaşma sürecinde çok önemli bir adım olan enfekte hücrelerde Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini yarışmalı bir şekilde inhibe eder ve böylece bulaşıcı olmayan olgunlaşmamış viryonların üretilmesine neden olur. PI'ler HIV1 ve HIV2'ye karşı aktiftir. Yan etki olarak insülin direnci, glikoz ve lipid

metabolizmasında bozukluk, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon parametrelerinde bozukluğa neden olur. (39,45,47).

2.5.5. Giriş inhibitörleri

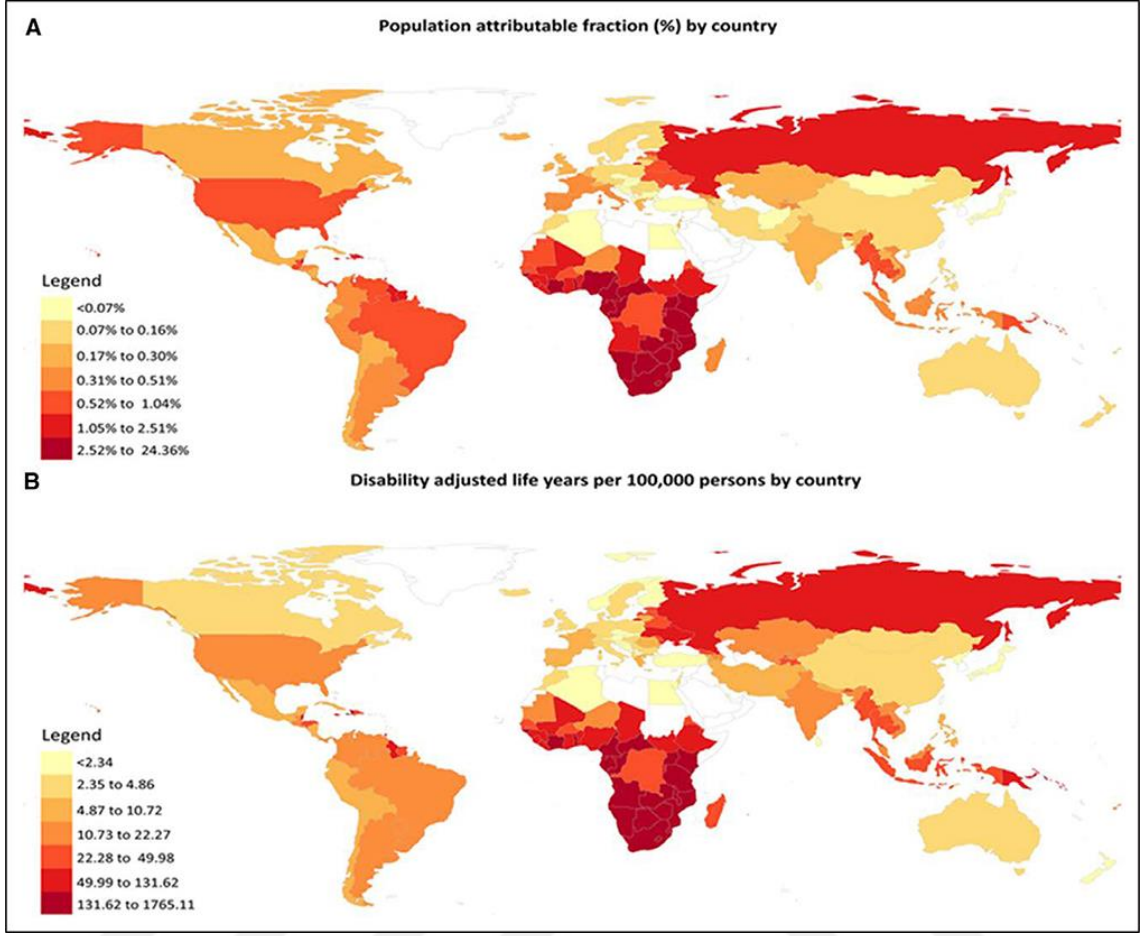
CCR5 koreseptör antagonistleri ve füzyon inhibitörleri klinik kullanıma girmiş olan giriş inhibitörleridir. CCR5'i bloke eden ajanlar, CCR5 tropik virüslerin CD4 T hücrelerine girişini bloke ederek HIV'e karşı antiviral aktivite gösterirler. Maraviroc, onaylanmış tek CCR5 antagonistidir. Maraviroc kullanılmadan önce mutlaka koreseptör testi yapılmalıdır. Füzyon inhibitörleri, CD4 T hücrelerine viral füzyonu önlemek için HIV'in zarf glikoproteini 41'e (gp41) bağlanır. Onaylanmış tek füzyon inhibitörü, 36 amino asitli bir peptid olan enfuvirtid'tir. (39,45,48).

Tablo 2.4. Başlangıç tedavisi için önerilen antiretroviral tedavi rejimleri (49)

ÖNERİLEN REJİMLER	
2 NRTI + INSTI	ABC+3TC+DTG
	TAF+FTC+BIC
	TAF+FTC ya da TDF+XTC + DTG
	TAF+FTC ya da TDF+XTC + RAL
1 NRTI + INSTI	XTC+DTG ya da 3TC + DTG
2 NRTI + NNRTI	TAF+FTC ya da TDF + XTC +DOR ya da TDF+3TC+DOR
ALTERNATİF REJİMLER	
2 NRTI + NNRTI	TAF+FTC ya da TDF+XTC+EFV ya da TDF+FTC+EFV
	TAF+FTC ya da TDF+XTC+RPV ya da TAF+FTC+RPV ya da TDF+FTC+RPV
2 NRTI + PI/r ya da PI/c	TAF+FTC ya da TDF+XTC+DRV/c ya da DRV/r ya da TAF+FTC+DRV/c

2.6. HIV Enfeksiyonu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

HIV ile yaşayan bireylerde HIV enfeksiyonu olmayan popülasyona göre daha fazla KVH riski vardır (4). Antiretroviral tedaviye erişimin artmasıyla HIV ile yaşayan bireylerde yaş ortalaması artarak bu risk daha da artar (50).



Şekil 2.3. IV ile yaşayan insanlarda küresel aterosklerotik kardiyovasküler hastalık yükü. **(A)** Ülkeye göre nüfusa atfedilebilir yüzdelik oranları ve **(B)** Ülkeye göre yüz bin insan başına hastalığa göre ayarlanmış hayat yılı (51). Shah ve ark. Telif Hakkı © 2018, American Heart Association, Inc.

2.6.1. Miyokard infarktüsü

Kardiyovasküler hastalıklarda mortalitede en önemli nokta; ateroskleroz ve buna bağlı gelişen miyokard infarktüsüdür (MI) (52). HIV ile yaşayan bireylerde HIV enfeksiyonu olmayan bireylere göre ateroskleroz ya da MI daha fazla görülür (53).

Bu risk artışı birden fazla nedene bağlı olmakla beraber en önemlilerinden biri enfeksiyona bağlı oluşan kronik inflamasyon ve anormal immün sistem aktivasyonudur (53,54). Düşen CD4 sayısı ve artan viremi MI riskini artırır (54). Gelişen teknolojik tanı yöntemleri sayesinde koroner arterdeki inflamasyonun HIV enfeksiyonu olan bireylerde daha fazla olduğunu görmekteyiz (55). Ayrıca artan monosit aktivasyonunun da koroner arterdeki plaklarla ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (52,53). ART tedavisi ile

inflamasyon baskılanmasına rağmen normal popülasyondan daha fazla MI riski vardır. Bu da tedaviye rağmen daha az da olsa inflamasyonun devam ettiğini gösterir (56).

HIV enfeksiyonu dolaylı olarak metabolik disfonksiyona yol açarak da MI riskini artırır (52). Özellikle dislipidemiye yol açarak LDL kolesterol düzeyini artırır ve koruyucu olan HDL kolesterol düzeyini düşürür (57). HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak hipertansiyon prevalansı artar (58). Ayrıca bu bireylerde insülin direnci ve DM prevalansı daha fazladır (59). Tüm bu metabolik nedenlerle KVH riski artar.

HIV ile yaşayan bireylerin koroner arterlerinde oluşan plak morfolojisi de diğer popülasyona göre daha farklıdır. Özellikle bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemelerde HIV ile yaşayan bireylerde bulunan plak yapısı kalsiyumdan fakir lipidden zengindir (55). Plak yapısının farklı olması da MI insidansının daha fazla olmasına yol açar.

2.6.2. Periferik arter hastalıkları

HIV enfeksiyonunun inme ve MI ile ilişkisi olduğunu biliyoruz. Ancak HIV'in periferik arter hastalığı (PAH) ilişkisi sadece birkaç çalışmada gösterilmiş. PAH ve MI benzer risk faktörlerine sahiptir. Ayrıca CD4 düşüklüğü ve artan viral yük PAH ile ilişkilidir. Bu da MI'de olduğu gibi PAH'ta mortalite ile ilişkilidir (60).

2.6.3. Kalp yetmezliği

HIV enfeksiyonunun neden olduğu kalp yetmezliği ya da miyokard disfonksiyonu ART'ye rağmen hala önemli bir komplikasyondur (52). İlk vakaların bildirildiği zamanlarda HIV enfeksiyonunun miyokardı tutması ile kardiyomiyopatiye yol açtığı gösterildi (61). Özellikle inflamasyona bağlı miyokardit sık görülür, bu da miyokard disfonksiyonuna yol açar (52,61). Zamanla ART erişiminin artmasıyla HIV ile yaşayan bireylerde kalp yetmezliği morfolojisi değişti. Artık AIDS kardiyomiyopati vakaları daha az görülmeye başlandı. Bununla beraber sol ventrikül diastolik disfonksiyon ve sol ventrikül sistolik kalp yetmezliği arttı (62).

HIV ile yaşıyan bireyler, enfekte olmayan popölasyona oranla daha fazla sol ventriköl diastolik disfonksiyonuna sahiptir (52,62). Ayrıca HIV ile yaşıyan kadınlarda, enfekte olmayan kadınlara oranla kalp yetmezliğıne bağı daha fazla hospitilizasyon ve mortalite görölür (63). Etkili ART'ye rağmen CD4>500 hücre/mm³ ve HIV RNA<500 kopya /ml olan bireylerin bile normal topluma göre KY riski daha yüksektir (64). Ayrıca bu bireylerde alkol, sigara ve uyuşturucu madde kullanımının daha yaygın olması KVH riskini artırır (52,64). Miyokardiyal disfonksiyona yol açan inflamasyonu somut olarak ortaya koymak için bu hasta grubunda yapılan bir çalışmada; kardiyak manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntölemelerinde HIV ile yaşıyan bireylerde sağılıklı kontrol grubuna oranla daha fazla miyokardiyal fibrozis ve staz olduğı göröldü (65).

2.6.4. Dislipidemi

HIV ile yaşıyan bireylerde tedaviden bağımsız olarak dislipidemi metabolik bir olaydır. HIV ile yaşıyan bireylerin yaşam süresinin uzaması da lipid anormallikleri ile sürekliliğı artırdığından KVH riskinin artmasına katkıda bulunabilir (66). HIV ile yaşıyan bireylerde dislipidemi artışı olduğunu biliyoruz. Bunun ne kadarının konak faktörleri ile ilişkili olduğı tam bilinmiyor. Çünkü yapılan çalışmalara göre kişinin kendi genetiğı ve çevresel etkenlerde bu sürece katkısı olması yönündedir (67,68).

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c) düşük, trigliserit (TG) ise normal veya yüksektir (68,69). Ateroskleroza katkıda bulunan apoB lipoproteinlerin transferini artıran kolesterol ester tranfer proteininin aktivesini artırarak HDL metabolizmasına doğrudan etki eder (68,70). HIV ile ilişkili hipertrigliserid ve düşük HDL birlikteliğı kolesterolün makrofajda birikmesini ve bununla birlikte köpük hücre oluşmasına yol açar; böylece ateroskleroza neden olur (68,70,71).

2.6.5. Hipertansiyon

HIV ile yaşıyan bireylerin HT prevalansı normal popölasyona oranla daha fazladır. Yapılan metaanalizlerde HIV ile yaşıyan bireylerin tansiyon prevalansı %35

iken normal popölasyonda %30'dur. Ayrıca 50 yaşından büyük HIV ile yaşayan bireylerde bu oran %50'dir (58,72).

HIV ile yaşayan bireylerdeki HT patogenezi hakkında yapılan çalışma sayısının az olduğunu görüyoruz. Genel olarak enfeksiyonun doğası gereği oluşan kronik inflamasyon, immün aktivasyonu ve diğer etkenlere ek olarak ART ile ilgili faktörler suçlanmıştır. Bunların tümü sempatik ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemleri etkileyerek HT patogenezi oluşturur (58,73).

2.7. Antiretroviral Tedaviler ve Kardiyovasküler Hastalıklar

ART'lerin bir kısmının kolesterol düzeylerini etkileyerek KVH riskini artırdığı bilinmektedir. PI'lar LDL-c düzeyinde artışa yol açar. Bu artışı özellikle bağırsakta emilimi artırarak yapar (74,75).

Özellikle eski PI'lar olmak üzere bazı ART'ler trigliserit (TG) düzeylerini de artırır (76). Yapılan çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsa dahi özellikle eski ART kullanımı MI ile ilişkilendirilmiştir (75). Yeni PI'lar, raltegravir ve maravirok eski ART'lere kıyasla lipid düzeylerini daha olumlu etkilerler (77).

ART'ler ayrıca insülin direncini artırarak ve diğer yağ dağılım modellerini etkileyerek KVH'ye yol açabilir (75). Abakavir alışmalarda MI riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu risk artışı endotel disfonksiyonuna ve trombosit aktivasyon artışına bağlanmıştır (76). Yapılan Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (DAD) alışmasında atazanavirin bilirubin aktivitesini etkileyerek darunavire göre MI riskinde daha koruyucu ne sürülmüştür (77). Genel olarak yeni ART'ler eskilere göre daha düşük KVH riski ile ilişkilidir (75).

Ayrıca ART kullanan HIV ile yaşayan bireyler komorbidleri için ek ilaç kullanımına bağlı ilaç-ilaç etkileşimi sorunları yaşayabilir. Özellikle uzun QT ve buna bağlı ani kardiyak ölüm görülebilir. HIV ile yaşayan bireylerde daha fazla ani ölüm görülmesi bu ilişkiyi destekler niteliktedir (52).

2.8. Geleneksel Risk Faktörleri

2.8.1. Cinsiyet

Cinsiyet değiştirilemeyen bir KVH risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda birçok toplumda erkek cinsiyetin daha yüksek koroner kalp hastalığı ve buna bağlı mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (78,79). Kadınlarda bu riskin az olması premenapozal dönemde östrojenin lipid profili üzerindeki olumlu etkisine bağlanmaktadır. Kadınlarda postmenapozal dönemde yaş ilerledikçe bu risk erkeklere yaklaşır (78).

2.8.2. Yaş

Değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri de yaştır. Yaşın ilerlemesiyle KVH prevalansı ve KVH'ye bağlı mortalite artmaktadır (78,79). 40 yaş üstü yaklaşık 3,6 milyon kişiden oluşan bir kohortta her 10 yılda herhangi bir vasküler hastalık prevalansının önemli ölçüde arttığı gösterildi (80).

2.8.3. Aile öyküsü

Aile öyküsünün pozitif olması değiştirilemeyen KVH risk faktörlerindendir. Bu yüzden bu kişiler aileleri ile birlikte KVH yönünden daha erken taranmalıdır (78,79).

2.8.4. Dislipidemi

Dislipidemi, HDL konsantrasyonlarında azalma ile birlikte total kolesterol, LDL ve trigliseritlerin (TG) artan açlık konsantrasyonları olarak bilinir. Dislipidemi ateroskleroz oluşumunda rol oynayan en önemli faktörlerden biridir. Hiperkolesterolemi kalp damar hastalığıyla doğrudan ilişki içerisinde olduğundan bu risk faktörünün düzeltilmesi KVH açısından çok önemlidir (79,81).

Hiperkolesteroleminin sadece yaşam biçimi ile ilgili olduğunu söylemek yanlış olur. Çünkü beslenme, yaşlanma gibi nedenlerin yanında genetik geçişli ailesel hiperkolesterolemilere de bağlıdır. Ailesel geçişli bireylerde yüksek kolesterol düzeyi ve erken MI ile ilişkilidir (78,79).

Hiperkolesterolemi tedavisinde özellikle LDL-c ne kadar çok düşürülürse kardiyovasküler yararın o kadar arttığı görülmüştür. Statinler başta olmak üzere LDL-c düşürülmesinde önemli sonuçlar elde edilmiştir (82).

Medikal tedavinin yanı sıra yaşam şekli ve diyetin değiştirilmesi hem hiperkolesterolemiyi hem de KVVH riskini azaltır (81).

2.8.5. Obezite

Obezite tanım olarak, ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksinin (BKİ) 30 kg/m² ve üzerinde çıkmasıdır (83).

BKİ, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca da en başta tercih edilen yöntemdir. Ancak BKİ vücutta artan kas, yağ dokusu ve su tutulumunun artması gibi durumları hesaplayamaz. Bu yüzden bel çevresi ve bel kalça oranı ölçümleri gibi bazı alternatif ölçümler ortaya çıkmıştır (79,84).

Abdominal obezite tanısı; bel çevresi ölçümlerinin; kadında >88 cm değerleri, erkekte ise >102 cm ölçümlerin olmasıyla konur. Abdominal obezite çoğu zaman metabolik sendromun bir unsuru olup bozulmuş açlık glukoz düzeyleri, insülin direnci, HDL-kolesterolün düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve hipertansiyon ile birliktedir (78,79,84).

Araştırmacıların yaptığı uzun vadeli prospektif çalışmalarda obezitenin kronik kalp hastalıkları (KKH) için eşlik eden diğer komorbidlerden bağımsız olarak prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (79,81).

2.8.6. Diyabetes mellitus

Kardiyovasküler hastalık riskini en çok artıran komorbidlerden biridir. Özellikle Tip 2 diyabeti olan hastalar normal popülasyondan yaklaşık 3 kat daha fazla KVVH riski taşır. Önceden MI geçirmemiş bir DM tanılı hastanın MI riski normal popülasyona göre %20 daha yüksektir. KVVH riski DM'nin süresi ve şiddetiyle de orantılıdır (78,79).

2.8.7. Sigara

Araştırmalar sigara içmenin MI ve ölümcül kardiyak hastalık insidansını artırdığını desteklemektedir (78,79).

Klinik ve deneysel çalışmalar, aktif veya pasif maruz kalmanın, çoklu vasküler yataklarda vazomotor disfonksiyonu, aterogenezi ve trombozu desteklediğini göstermektedir. Sorumlu mekanizmalar belirsiz kalsa da serbest radikal aracılı oksidatif stres, sigara içmek aracılı aterotrombotik hastalıklarda merkezi bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Ayrıca, çoklu protrombotik ve antifibrinolitik etkilerle güçlenen intravasküler tromboz, akut kardiyovasküler olayların baskın nedenidir (85).

2.8.8. Hipertansiyon

Düzeltililebilir risk faktörleri arasında en önemlilerden biri olan hipertansiyon (HT); serebrovasküler olay, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve böbrek yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler ve böbrek sorunları için bağımsız bir risk faktörüdür (86).

Birden fazla çalışmadan elde edilen veriler kullanılarak, sistolik basınçta 10 mmHg'lik bir azalmanın inme riskinde %26, koroner hastalık riskinde %16 ve kalp yetmezliği riskinde %26 göreceli azalma sağlayacağı tahmin edilmektedir (87).

2.9. Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

2.9.1. Sağlıksız alkol tüketimi

HIV ile yaşayan bireylerde alkol tüketimi topluma kıyasla daha fazladır. Sağlıksız alkol tüketimi HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak mikrobiyal translokasyon yaparak kronik enflamasyon ile ilişkili olan kupfer hücrelerini aktive eder. Aynı zamanda alkol tüketimi ART uyumsuzluğuyla da ilişkilidir. Bundan dolayı aşırı alkol alımı HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskini artırabilir (4,88).

2.9.2. Depresyon

HIV ile yaşayan bireylerde majör depresif bozukluklar yaklaşık %10 düzeyinde görülür. Görülen kişilerde akut MI ve kalp yetmezliği için de risk faktörü oluşturur. Kesin mekanizması bilinmemekle beraber bazı raporlarda depresyonun otonom sistem düzensizliği, inflamasyon ve trombosit aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (89).

2.9.3. Hepatit C ve CMV koenfeksiyonu

Hepatit C virüsünün, kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hepatit ve mikrobiyal translokasyon yaparak KVVH riski oluşturduğuna inanılır. Tam konsensus sağlanamasa da HCV ile KVVH riski ilişkilendirilmiştir (53).

Gözlemsel çalışma verilerinde her ne kadar CMV antikör durumu KVVH ile ilişkilendirilse de tam olarak netlik kazanmamıştır. HIV ile yaşayan bireylerde böyle bir veri olmamasına rağmen bazı kanıtlar CMV koenfeksiyonunun KVVH riskine zemin hazırlayabilecek immün yaşlanma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4,53).

2.10. HIV ve Kardiyovasküler Hastalık Risk Algoritmaları

Antiretroviral ilaçların ortaya çıkmasıyla birlikte, HIV ile yaşayan bireyler, KVVH gibi kronik hastalıklardan kaynaklanan önemli morbidite ve mortalite ile karşılaşacak kadar uzun yaşamaya başladı (1). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, HIV ile yaşayan bireyler, nispeten daha genç yaşta yüksek KVVH riski altındadır (1,50). Bu grupta KVVH riski hesaplamak önemlidir. Bununla birlikte, hesap sistemlerinin çoğu, genel popülasyondaki risk hesabı için tasarlanmıştır (78).

2.10.1. Framingham risk algoritması

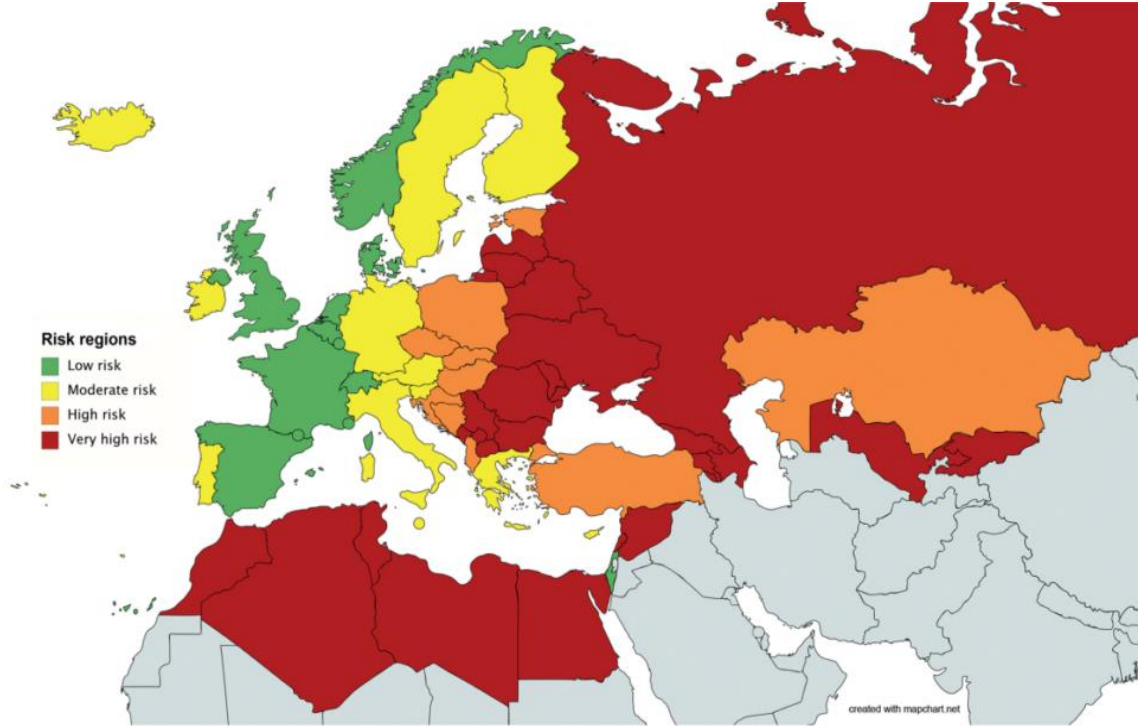
Framingham Kalp Çalışması, 1948'de başlayan ve en uzun süreli olan kardiyovasküler epidemiyolojik çalışmadır. Bu makale, çeşitli kohortlara, toplanan verilere ve bugüne kadarki en önemli araştırma bulgularına genel bir bakış sunmaktadır. Özetle, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından finanse edilen ve Boston Üniversitesi tarafından yönetilen Framingham Kalp Çalışması, kapsamlı kohort çalışmalarına sahiptir.

Bu kohortlar yoğun bir şekilde fenotiplenmiştir, uzun takipleri vardır. Bize yaşam süresi boyunca insan kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan fizyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamaya ve ayrıca kardiyovasküler hastalık için ana risk faktörlerini belirlemeye devam ederler. Framingham skorunda yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, serum TC ve HDL değerleri ve sigara içme durumuna bakılır. 10 yıllık KVH riski düşük ($\leq 10\%$), orta (10% ila 20%) veya yüksek ($> 20\%$) olarak sınıflandırılmıştır (90).

2.10.2. SCORE risk algoritması

On yıllık KVH riskinin hesaplanması için geliştirilmiş birçok hesaplama yöntemi mevcuttur. HIV ile yaşayan kişiler için Framingham veya DAD skorlaması gibi yöntemler önerilse de farklı skorlama sistemlerinin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir (91). Günümüz kılavuzlarında önerilen, ulusal kılavuzlarda kullanılan skorlama yöntemleriyle yıllık risk değerlendirmesinin yapılmasıdır. DAD risk cetvelinin 18-75 yaş arası bireylerde geçerliliği gösterilmişken Framingham risk cetvelinin 30-75 yaş arasındaki bireylerde uygulandığı akılda tutulmalıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kılavuzunda SCORE sisteminde, diğer hesaplamalardan farklı olarak, mortal kardiyovasküler olay riskini bildirir. (92) Tüm dünyada kabul edilmiş tek bir hesaplama yöntemi olmadığı gibi Türkiye toplumuna özgü bir hesaplama yöntemi de mevcut değildir. Ancak Türkiye toplumu için uyarlanmış olan ve Türk Kardiyoloji Derneği ve Türk Endokrin Metabolizma Derneği tarafından 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplaması için önerilen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk cetvelidir (78,92). 2016'da yayınlanan SCORE cetveli, kişinin sadece 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskini hesaplamaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2021 yılında KVH önleme kılavuzunu güncelleyerek SCORE 2 kılavuzunu yayınlamıştır; bu yeni kılavuzda 10 yıllık kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile birlikte KVH riski tahmin edilmektedir. Ayrıca bu yeni güncellemede belli yaş aralığındakilerin risk tahmini için SCORE 2-OP olarak ayırım mevcuttur (78). Eski SCORE' daki total kolesterol yerini yeni güncellemede non-HDL'ye bıraktı. Tablodaki cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve sistolik kan basıncı aynı şekilde kaldı. 50 yaş altındaki kişiler için risk; düşük ($\leq 2.5\%$), orta (2.5% - 7.5%) ve yüksek ($> 7.5\%$) olarak sınıflandırıldı. 50-69 yaş arası kişiler için düşük ($\leq 5\%$), orta (5% - 10%) ve yüksek ($> 10\%$) olarak sınıflandırıldı (78).

Avrupa kardiyovasküler risk haritasına göre Türkiye yüksek riskli grupta olduğu için C cetvelindeki tabloya göre risk sınıflandırılması yapılır. Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Avrupa kardiyovasküler hastalık riskinin ülkelere göre risk derecesi. Türkiye turuncu renk ile boyanan ülkeler içinde olduğundan kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli gruptadır.

yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Riski $<1\%$ olanlar düşük, $>10\%$ olanlar ise çok yüksek riskli gurubu oluşturur (93).

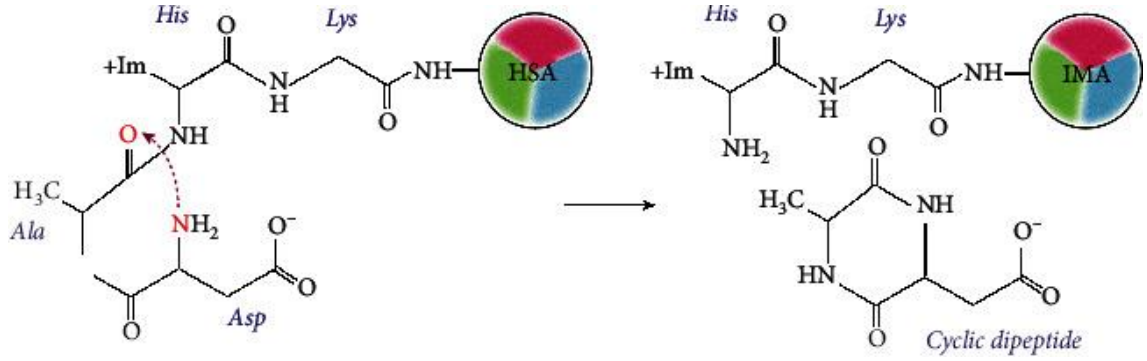
2.10.4. PROCAM risk algoritması

Prospektif Kardiyovasküler Münster (PROCAM) çalışması, Almanya'nın Münster şehrinde ve kuzey Ruhr vadisinde çalışan nüfusun kardiyovasküler risk faktörlerinin ileriye dönük bir araştırmasıdır. PROCAM çalışmasına 1979'da başlandı. Şu anda, geçerli istatistiksel analize izin vermek için yeterli sayıda koroner olayın meydana geldiği bir grup olan PROCAM'daki orta yaşlı erkek kohortunda 10 yıllık takip verileri mevcuttur. PROCAM sisteminde çalışmaya alınan kişiler sanayide çalışan erkekler olduğundan kadınlara yönelik riski hesaplamada sınırlıdır. PROCAM'da yaş, cinsiyet, bilinen diyabet, açlık kan şekeri seviyesi ≥ 120 mg/dl olması, sistolik kan basıncı, serum TG, LDL ve HDL-kolesterol seviyeleri, sigara kullanımı ve ailede KKH öyküsüne bakılmaktadır. 10 yıllık akut koroner olay riski düşük ($<10\%$), orta (10% ila 20%) veya yüksek ($>20\%$) olarak sınıflandırılmıştır (94).

2.11. Serum İskemi Modifiye Albumin

Albumin karaciğerden sentezlenir ve vücudumuzda en fazla bulunan proteindir. Temel yapısı, 585 aminoasitlik(aa) primer zincir, 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aa'dan meydana gelmektedir. Plazma proteinlerinin 60% 'ını oluşturduğundan plazma onkotik basıncın ayarlanmasında en önemli yapıdır. Ayrıca kan potansiyel hidrojenini(ph) düzenleyici görevi de vardır. Aminoasit deposu olan albumin karaciğerde protein sentezine katkıda bulunur. Albumin vücutta kargo gibi önemli bir göreve sahiptir. Hormon, ilaç, mineral, metal, toksik yapı ve inorganik-organik birçok maddeyi taşımaktadır (95).

Albuminin N-terminal ucunda Asparajin (Asp)-Alanin(Ala)-Histidin(His)-Lizin(Lys) aa zinciri yer almaktadır. Bu bölge kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metalleri için bağlanma bölgesidir. İskemi reperfüzyon durumunda, asidoz ve sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler bu uçta yapısal modifikasyonlar meydana getirir. Bu modifikasyon sonrası geçiş metallerinin bazıları bu uç bölgeye bağlanamaz ve oluşan metabolik proteine İskemi Modifiye Albumin (İMA) denir (9).



Şekil 2.6. Dipeptit bölünmesi yoluyla İMA oluşumu. Ala2-His3 peptid bağının karbonili üzerindeki α -amino nitrogen tarafından nükleofilik bir saldırı, siklik dipeptidi ayırır ve serbest bırakır. Kesik NTS, geçiş metali iyonlarını bağlayamaz (96).

İMA oluşabilmesi için ortamda serbest oksijen radikalleri var olması gerekir. Serbest OH radikal oluşumu ve iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra, intrasellüler ortamda yer alan veya taşıma proteinlerine bağlı bakır (Cu^{2+}) ve demirler, dolaşıma salınır ve serbest konsantrasyonları artar. Ortamdaki oksijen aktif metal iyonlarıyla etkileşerek zararlı reaktif oksijen ürünleri oluşumuna neden olur. Dolaşımdaki askorbik asit gibi indirgeyici maddeler, Cu^{+2} elementinden bir elektron alır ve Cu^{+} ya indirgenmiş olur. Ortamdaki oksijenler, bu indirgenmiş bakırlar aracılığıyla süperoksid radikallerine dönüşür. Dokularda çok fazla bulunan süperoksid dismutaz enzimi, süperoksitleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürür. Oluşan H_2O_2 diğer bir enzim olan katalaz ile oksijen ve suya çevrilmek suretiyle zararsız hale getirilir. Fe ve Cu gibi redoks reaktif okside metallerin ortamda bulunması süperoksid/metal/ H_2O_2 arasında gerçekleşen Fenton reaksiyonları neticesinde oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı okside metal iyonları ve serbest OH radikallerinin artışına yol açar (97).

Serbest OH radikalleri oluşuktan sonra vücutta bulunan protein gibi bazı organik bileşiklerin yapısında hasara yol açar. Albüminin, biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımlarında spesifik fenton reaksiyonları sonucunda hasar oluşur. Açığa çıkan ve ortamda indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomlar bu zincir reaksiyonların oluşumu için tetikleyicidir (9,97).

Laktik asit artışı ile oluşan asidoz ilişkili iskemide de İMA oluşumu artar. Burda yeterli oksijen sağlanmadığından anaerobik metabolizma ile laktik asit artar. Ortamdaki ATP azaldığında Na-K ATPaz pompası çalışmaz (98).

Reperfüzyona bağılı iskemi direk olarak arteriyel ya da venöz sistemdeki kanlanma azlığına bağlıdır. Burada perfüzyon olmadığından doku iskemisi meydana gelir. Vücut reperfüzyon sağlayarak dokuya oksijen taşımını artırmaya çalışır ancak burda oluşan toksik maddeler ve hücrel ölüm serbest radikal artışına yol açarak bu durumu daha da kötü yapabilir (99).

İMA oksidatif stresle ilişkili çeşitli hastalıklar için erken bir biyobelirteç olabilir. Bu yüzden miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, diyabet ve renal yetmezlikler gibi hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanılabilme durumu tartışılmıştır (100).

2.12. İskemi Modifiye Albumin ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Dünyada morbidite ve mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (101). Bu yüzden KVH tanısını daha erken koymak veya tedaviye cevabı iyi takip etmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. İskemi modifiye albümin oksidatif strese artar, bu durum KVH'de kullanılabileceğini akla getirmiştir (8).

2.12.1. Miyokard infarktüsü

Serum İMA değeri, 2000 yılında MI erken tanısında kullanılabileceği önerildikten sonra ilgi duyulan bir biyobelirteç olmuştur (102). Yapılan ilk çalışmalarda İMA'nın troponinden daha erken akut koroner sendrom (AKS) saptama potansiyeli olduğu tespit edildi. Yapılan çok merkezli bu çalışmada İMA'nın CK-MB ve troponin ile birlikte kullanıldığında AKS tanısı için duyarlılığın %80,2 den %94,5 e yükseldiği özgüllüğün ise %57 den %45,1'e düştüğü görüldü (103).

CK-MB ve troponin AKS'de göğüs ağrısı başladıktan 2-6 saat sonra pozitif olurken, İMA 30 dakikada artar. Bu yüzden elektrokardiyografi (EKG), CK-MB ve troponinin normal olduğu kişilerde İMA pozitifliği AKS'de erken tanı için bir biyobelirteç olabilir (104).

İMA'nın AKS alt tiplerinden olan ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve unstabil anjina pectoris (USAP) ile yapılan çalışmalarda artışta istatistiksel olarak fark

görülmediği gösterildi. İMA, AKS'de 12 saat boyunca yüksek kalır. Bu yüzden İMA, hem AKS erken tanısında yardımcı olur hem de hastalığın prognostik durumu hakkında bilgi vermektedir (9,104).

Ayrıca koroner bypass ameliyatlarında ilk bir saatten sonra düşmeye başlar ve 48 saat içinde normal düzeylere gelir (105).

2.12.2. Aort hastalıkları

Akut aort diseksiyonu mortalitesi yüksek olduğundan erken tanısı çok önemlidir. Aort patolojisi olan (anevrizma, diseksiyon, rüptür) hastalar sağlıklı kişilerle karşılaştırılmış, aort patolojisi olan kişilerde İMA değeri daha yüksek bulunmuştur (106). Başka yapılan bir retrospektif çalışmada da aort diseksiyonu olan kişilerde İMA değerinin mortaliteyi gösterebileceği sonucuna varıldı (107).

2.12.3. Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği de oksidatif stres oluşturduğundan dolayı akut ve kronik kalp yetmezliklerinde İMA değeri yüksek bulunmuştur (9,108). Bu hastaların tedaviye olumlu cevap vermesi durumunda İMA seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir (109). Normalde serum İMA değeri arttığında serum albümin düşer. Bu ilişki ciddi kalp yetmezliğinde de görülür, bu yüzden ciddi kalp yetmezliği olan kişilerde daha düşük albümin değerleri görülür (9).

2.12.4. Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopatisi (DKMP) olan hastalar ile sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada İMA değerleri arasında fark görülmedi (110). Ancak dekompanze DKMP hastalarında İMA değeri daha yüksek bulundu (9). Ayrıca kemoterapi ve antibiyoterapiye bağlı oluşan DKMP hastalarında İMA değerlerinin yükseldiği tespit edildi (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Human Immunodeficiency Virus (HIV) Hastalarında Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) kategorileriyle Serum İskemi Modifiye Albumin (İMA) Ölçümlerinin İlişkisini değerlendirmek” amacıyla tasarlanmış olan bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya başlanmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp merkezi etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya Ocak ve Aralık 2022 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış veya tedavi almakta olan HIV ile yaşayan bireylerden çalışmaya katılmak isteyenler dahil edildi. Hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış yazılı onam belgesi alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcılar

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşını dolduran yetişkinler,
- Takiplerine merkezimizde devam edecek katılımcılar,
- Çalışmayı katılmak için yazılı onam belgesini dolduran kişiler olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşını doldurmayanlar,
- Koroner arter hastalığı olanlar,
- Sistolik kalp yetmezliği olanlar,
- Kalp kapak patolojisi olanlar,
- Böbrek yetmezliği olanlar,

- Aritmisi olanlar,
- Bilinen diyabetes mellitus olanlar,
- Gebeler,
- Onkolojik hastalığı olanlar,
- Katılımcıların çalışmaya katılmayı kabul etmemesi olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerini sağlayan 60 HIV ile enfekte kişi alındı. Kontrol grubuna altta yatan kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus ve böbrek hastalığı olmayan 25 sağlıklı gönüllü alındı.

Üniversite hastanemizin enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran HIV ile yaşayan bireylere çalışma anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalarda rutin muayene ve tetkikler yapıldı. Katılmayı kabul edenler HIV ile yaşayan bireyler ve kontrol grubu olarak randomize edilerek rutin poliklinik tetkiklerine ek olarak fazladan bir tüp kan alındı.

3.2. Muayene Notları

Katılımcıların yaş, cinsiyet, komorbidleri ve kullandığı ilaçlar not alındı.

Hastaların BKİ hesaplamak için poliklinikteki dijital bir tartı ile kiloları ve bir metre aracılığı ile boyları not alındı.

Hastalar 15 dk dinlendikten sonra sessiz bir oda da dijital bir cihazla kan basınçları ölçülerek not edildi.

Hastaların bel çevresi bir mezura aracılığı ile ölçüldü. Daha sonra kardiyovasküler hastalıkların dışlanması için kardiyoloji polikliniğine yönlendirildiler. Kalp yetmezliği, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalıkları ve aritmisi olmayan hastalarla çalışmaya devam edildi.

3.3. SCORE Kullanarak KVH Riski Hesaplama

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin güncel son kılavuzuna uygun şekilde https://www.heartscore.org/en_GB/ internet sistesi aracılığıyla risk hesaplaması yapıldı. Türkiye kardiyovasküler hastalık riski açısından yüksek riskli ülkeler arasında olduğundan kılavuzun önerdiği şekilde high risk (yüksek risk) seçeneği seçildi (Şekil 3.1A). Daha sonra çıkan sayfada hastaların tek tek verileri girildi (Şekil 3.1B). Hastalar çıkan hesaplamalara göre düşük-orta-yüksek olarak üç kategoriye ayrıldı. Örnek olarak 2 tane hesaplama Şekil 3.2 ve 3.3'teki gibi yapıldı.

HeartScore
EAPC
European Association
of Preventive Cardiology

Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients

Discover HeartScore
HeartScore is now updated with the SCORE2 and SCORE2-OP algorithms.
Calculate 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events
No log-in required
This new release is available in English, for four risk regions: [click here to find out which risk model applies for your country.](#)

Low risk **Moderate risk** **High risk** **Very high risk**

See more > See more > See more > See more >

HeartScore
EAPC
European Society of Cardiology

Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients

Personal details

Birth date *
(month / year)

Sex *
☐ Male ☐ Female

Systolic blood pressure: *
mmHg

Total Cholesterol: *
☒ mmol/L ☐ mg/dl

HDL-Cholesterol *
mmol/L

LDL-Cholesterol
mmol/L

Current Smoker: *
☐ Yes ☐ No

Calculate Risk

* denotes a mandatory field
The LDL-C field is not used for the calculation but to trigger Guidelines recommendations.

Şekil 3.1. <https://www.heartscore.org/> internet sistesinden SCORE hesaplama. **(A)** Türkiye yüksek risk grubunda bulunduğundan kırımızı kutu içindeki 'High risk' seçeneği seçildi. **(B)** çıkan sayfada hastanın bilgileri girildi.

1. Örnekte 50 yaşında bir erkek hasta mevcut. Kan basıncı 124 mm/hg ve sigara kullanmıyor. Hastanın total kolesterol değeri 162 mg/dl idi. LDL kolesterol değeri 100 mg/dl ve HDL kolesterol değeri 38 mg/dl olarak ölçüldü, verileri girildi (Şekil 3.2A). Hastanın KVH riski %5'in altında yani %3 olarak ölçüldüğünden düşük riskli olarak kategorilendi (Şekil 3.2B).

2. Örnekte 52 yaşında bir kadın hasta var. Kan basıncı 130 mm/hg ve sigara kullanıyor. Hastanın total kolesterol değeri 193 mg/dl LDL kolesterol değeri 123 mg/dl ve HDL kolesterol değeri 30 mg/dl olarak ölçüldü ve verileri girildi. (Şekil 3.3A) Hastanın KVH riski %5-10 arasında yani %9 olarak ölçüldüğünden orta riskli olarak kategorilendi (Şekil 3.3B).

The image shows the HeartScore EAPC calculator interface. On the left (A), the 'Personal details' section is filled with: Birth date 6 / 1972, Sex Male, Systolic blood pressure 124 mmHg, Total Cholesterol 162 mg/dl, HDL-Cholesterol 38 mg/dl, LDL-Cholesterol 100 mg/dl, and Current Smoker No. A 'Calculate Risk' button is at the bottom. On the right (B), the 'Your results' section shows: Examination date 28 January 2023, Age 50 (6/1972), Sex Male, Systolic blood pressure 124 mmHg, Total Cholesterol 162 mg/dl, HDL-Cholesterol 38 mg/dl, LDL-Cholesterol 100 mg/dl, and Current Smoker No. Below this, a red box highlights the result: 'Your 10-year risk of fatal and non-fatal CVD events is * : 3%'. To the right, a green box states: 'For a person of your age, the Guidelines recommend a 10-year CVD risk: < 5%'. At the bottom, there are sections for 'Healthy Lifestyle Advice' and 'STEP 1: Prevention goals'.

Şekil 3.2. <https://www.heartscore.org/> internet sitesi aracılığı ile 1. örnek hastada SCORE risk hesaplaması. (A) sigara kullanmayan 50 yaşında erkek hasta, sistolik kan basıncı ve kolesterol değerleri ilgili alanlara yazıldı. Daha sonra 'Calculate Risk' yazılan yere tıklandı. (B) Açılan sayfada kırmızı kutu içinde hastanın 10 yıllık ölümcül olan veya olmayan kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir.

HeartScore EAPC European Society of Cardiology

Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients

Personal details

Birth date: 6 / 1970 (month / year)

Sex: ☐ Male ☒ Female

Systolic blood pressure: 130 mmHg

Total Cholesterol: 193 mmol/L ☐ mmol/L ☒ mg/dl

HDL-Cholesterol: 30 mmol/L

LDL-Cholesterol: 123 mmol/L

Current Smoker: ☒ Yes ☐ No

Calculate Risk

What is CVD risk?

CVD risk means your risk of a fatal or non-fatal cardiovascular disease event (a composite of cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke) in the next 10 years.

Your results

Examination date: 28 January 2023

Age: 52 (6/1970) Sex: Female

Systolic blood pressure: 130 mmHg Total Cholesterol: 193 mg/dl

HDL-Cholesterol: 30 mg/dl LDL-Cholesterol: 123 mg/dl

Current Smoker: Yes

Results Summary:

- Your 10-year risk of fatal and non-fatal CVD events is: **9%**
- For a person of your age, the Guidelines recommend a 10-year CVD risk: **< 5%**

Healthy Lifestyle Advice:

- 150 - 300 min/week of moderate intensity or 75 - 150 min/week of vigorous intensity aerobic physical activity, or an equivalent combination thereof
- Healthy diet: (Recommendations include a Mediterranean or similar diet, replace saturated with unsaturated fats, reduce salt intake.)
- Stop smoking

STEP 1: Prevention goals

- Stop smoking and lifestyle optimization
- SBP <140 down to 130 mmHg if tolerated
- LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) (or non-HDL-C <3.4 mmol/L (131 mg/dL))

Footnote A: The LDL-C field is not used for the calculation but to trigger Guidelines recommendations.

Footnote B: The LDL-C field is not used for the calculation but to trigger Guidelines recommendations.

Şekil 3.3. <https://www.heartscore.org/> internet sitesi aracılığı ile 2. örnek hastada SCORE risk hesaplaması. **(A)** sigara kullanan 52 yaşında kadın hasta, sistolik kan basıncı ve kolesterol değerleri ilgili alanlara yazıldı. Daha sonra 'Calculate Risk' yazılan yere tıklandı. **(B)** Açılan sayfada kırmızı kutu içinde hastanın 10 yıllık ölümcül olan veya olmayan kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir. Mavi kutu içinde ise yaşa göre beklenen kardiyovasküler olay yaşama riski gösterilmektedir.

3.4. Biyokimya Tetkikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımı, serum kreatinin, alanin transaminaz (ALT), asetil transferaz (AST), hemoglobin, beyaz küre, platelet, C-reaktif protein (CRP), TK, LDL, HDL, trigliserit, HbA1C ve ek olarak HIV enfekte hasta grubunun HIV RNA ve CD4 sayısı/yüzdesi kayıt altına alındı.

3.5. Çalışmada Kullanılan Kit

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri steril koşullarda jelli düz tüplere alınarak 3000-5000 devir/dakika 10-15 dakika santrifüje edilerek elde edilen serum örnekleri daha sonra serum iskemi modifiye albumin çalışılmak üzere eppendorf tüplerine konularak analiz yapılınca kadar -80 °C'da derin dondurucuda saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların örnekleri çalışılacağı gün derin dondurucudan alınarak çözündürüldü. Örnek toplama işlemi

tamamlandıktan sonra saklanan kan örneklerindeki serum iskemi modifiye albumin düzeyleri Bostonchem's Human IMA (İskemi Modifiye Albumin) ELİSA KİT (KATALOG NUMARASI BLS-5368Hu) kiti ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Biotek ELISA cihazında analiz edildi. Elde edilen sonuçlar ng/ml birimi ile gösterildi.

3.6. Human IMA (İskemi Modifiye Albumin) ELİSA KİT Çalışma Prosedürü

Daha önceden oda ısısına getirilen serum örneklerinde iskemi modifiye albümin biyomarkeri kit protokolüne uygun olarak çalışıldı.

Prosedür aşağıdaki şekilde uygulandı.

1-Standart dilüsyon

320ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
160ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
80ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
40ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
20ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent

2-Test için gereken şerit sayısını belirlenir. Şeritleri kullanmak için çerçevelere yerleştirilir. Kullanılmayan stripler 2-8°C'de saklanmalıdır.

3-Standart kuyuya 50µl standart eklenir. Not: Standart kuyuya biyotinlenmiş antikor eklenmez çünkü standart solüsyon biyotinlenmiş antikor içerir.

4-Numune kuyularına 40µl numune eklenir ve ardından numune kuyularına 10µl anti-IMA antikor eklenir, ardından numune kuyularına ve standart kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklenir (Kör kontrol kuyusu değil). Plaka bir kapatıcı ile örtülür. 37°C'de 60 dakika inkübe edilir.

5-Kapatıcı çıkarılır ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır. 300ul yıkama ile kuyuları ıslatılır. Her yıkama için 30 saniye ila 1 dakika tampon yapılır. Otomatik yıkama,

aspire etme veya boşaltma için her bir kuyuya yerleştirilir ve yıkama tamponu ile 5 kez yıkanır.

6-Her kuyuya 50µl substrat solüsyonu A eklenir ve ardından her kuyuya 50µl substrat solüsyonu B eklenir. Karanlıkta 37°C'de 10 dakika boyunca yeni bir kapatici ile kaplanmış plak inkübe edilir.

7-Her kuyucuğa 50µl Durdurma Solüsyonu eklenir, mavi renk hemen sarıya dönüşür.

8-Mikroplaka okuyucu kullanarak hemen her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlenir, durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanır.

9-Standart konsantrasyonlarına ve ilişkili OD değerlerine göre standart doğrusal eğrisi çıkartılır ardından ilgili örneğin konsantrasyonu ile uyumlu OD değeri belirlenir. Bunu hesaplamak için uygun yazılımlar kullanılabilir.

4. İSTATİSTİK

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



5. BULGULAR

Tablo 5.1. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin demografik bilgileri, muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş (yıl)		21.0 - 73.0	42.0	41.6 ± 10.6
Cinsiyet	Kadın			17 20.0%
	Erkek			68 80.0%
Bel Çevresi (cm)		35.0 - 120.0	87.0	87.2 ± 13.2
BKİ (kg/cm2)		18.0 - 40.0	24.0	24.6 ± 3.3
Sigara Kullanımı	(-)			45 52.9%
	(+)			40 47.1%
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		110.0 - 140.0	122.0	121.8 ± 6.2
Glukoz (mg/dL)		60.0 - 353.0	93.0	100.0 ± 36.9
ALT (IU/mL)		8.0 - 94.0	19.0	23.4 ± 13.8
AST (IU/mL)		10.0 - 100.0	19.0	21.4 ± 10.6
HbA1C (%)		4.6 - 10.7	5.3	5.5 ± 0.9
Total Kolesterol (mg/dL)		101.0 - 275.0	162.0	166.5 ± 32.8
LDL (mg/dL)		20.0 - 170.0	91.0	91.1 ± 27.2
HDL (mg/dL)		23.0 - 77.0	41.0	41.2 ± 11.9
TG (mg/dL)		52.0 - 690.0	160.0	179.0 ± 112.2
WBC (x10 ³ /uL)		1.9 - 11.0	6.9	7.1 ± 1.9
HGB (mg/dL)		7.5 - 18.3	15.4	14.9 ± 2.0
PLT (x10 ³ /uL)		94.0 - 561.0	256.0	260.1 ± 66.0
CRP (mg/L)		2.0 - 225.0	3.0	11.6 ± 38.1
IMA (x10 ³) (ng/mL)		0.3 - 14.7	3.6	4.4 ± 3.4
HIV	(-)			25 29.4%
	(+)			60 70.6%
CD4 (hücre/mm3)		11.0 - 1800.0	919.0	833.3 ± 437.8

BKİ: Beden kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.

Tablo 5.2. Çalışmaya katılan kontrol ve vaka gruplarının SCORE kategori bilgileri ve vaka grubunun kullandığı ART rejimleri

		n	%
IMA (ng/mL)	<3000	35	41.2%
	>3000	50	58.8%
SCORE Kategorileri	Düşük	43	50.6%
	Orta	39	45.9%
	Yüksek	3	3.5%
Vaka Grubu SCORE Kategorileri	Düşük	28	46.7%
	Orta	29	48.3%
	Yüksek	3	5.0%
Kontrol Grubu SCORE Kategorileri	Düşük	15	60.0%
	Orta	10	40.0%
	Yüksek	0	0.0%
ART	Tedavi almayanlar	3	5.0%
	Triumeq	16	26.7%
	Genvoya	8	13.3%
	Bictarvy	10	16.7%
	Dolutegravir + Lamivudin	10	16.7%
	Tivicay + Truvada	11	18.3%
	Truvada + İsentress	1	1.7%
	Stribild	1	1.7%

IMA: İskemi Modifiye Albümin, SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation, ART: Antiretroviral tedavi.

Kontrol ve vaka grubu arasında hastaların **yaşı, cinsiyet** dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grubu arasında **bel çevresi, BKİ değeri** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.3).

Kontrol ve vaka grubu arasında **sigara kullanımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grubu arasında **sistolik kan basıncı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.3).

Kontrol ve vaka grubu arasında **glukoz, alt, ast, HbA1C, total kolesterol, LDL** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda **HDL** değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda **TG** değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol ve vaka grubu arasında **WBC, HGB, PLT, CRP** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.3).

Vaka grubunda **IMA>3000** oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda **IMA** değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5.3).

Kontrol ve vaka grubu arasında SCORE Kategorileri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Vaka ve kontrol gruplarında parametrelerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu				Vaka Grubu			p
Yaş (yıl)		40,7 ± 6,2				42,0 ± 12,0			0,603 ^t
Cinsiyet	Kadın	6	24,0%			11	18,3%		0,552 ^{X²}
	Erkek	19	76,0%			49	81,7%		
Bel Çevresi (cm)		88,1 ± 10,8				86,8	± 14,2		0,694 ^t
BKİ (kg/cm2)		23,0	18,0	-	30,0	24,5	20,0	- 40,0	0,071 ^m
Sigara (-)		13	52,0%			32	53,3%		0,911 ^{X²}
Kullanımı (+)		12	48,0%			28	46,7%		
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		120,0	110,0	-	130,0	122,0	110,0	- 140,0	0,592 ^m
Glukoz (mg/dL)		91,0	77,0	-	109,0	93,0	60,0	- 353,0	0,490 ^m
ALT (IU/mL)		18,0	8,0	-	44,0	20,5	8,0	- 94,0	0,282 ^m
AST (IU/mL)		18,0	11,0	-	29,0	19,0	10,0	- 100,0	0,329 ^m
HbA1C (%)		5,2	4,9	-	5,8	5,3	4,6	- 10,7	0,141 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)		160,0	111,0	-	275,0	164,0	101,0	- 274,0	0,915 ^m
LDL (mg/dL)		46,2 ± 14,3				39,1 ± 10,1			0,011 ^t
HDL (mg/dL)		88,0	36,0	-	170,0	92,0	20,0	- 164,0	0,540 ^m
TG (mg/dL)		118,0	55,0	-	690,0	168,5	52,0	- 475,0	0,020^m
WBC (x10³/uL)		7,7 ± 1,6				6,8 ± 1,9			0,057 ^t
HGB (mg/dL)		15,3	12,5	-	17,7	15,4	7,5	- 18,3	0,836 ^m
PLT (x10³/uL)		261,0	173,0	-	369,0	254,5	94,0	- 561,0	0,802 ^m
CRP (mg/L)		3,0	2,0	-	25,0	3,0	2,0	- 225,0	0,372 ^m
IMA	< 3000	23	92.0%			12	20.0%		0.000^{X²}
	> 3000	2	8.0%			48	80.0%		
IMA (x10³) (ng/mL)		1,5	0,3	-	13,0	5,5	0,3	- 14,7	0,000^m
SCORE Kategorileri	Düşük	15	60.0%			28	46.7%		0.263 ^{X²}
	Orta	10	40.0%			29	48.3%		
	Yüksek	0	0.0%			3	5.0%		

^t Bağımsız örneklem t test (Ort.±ss) / ^m Mann-whitney u test (Medyan, min-max) / ^{X²} Ki-kare test (n-%)
BKİ: Beden kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.

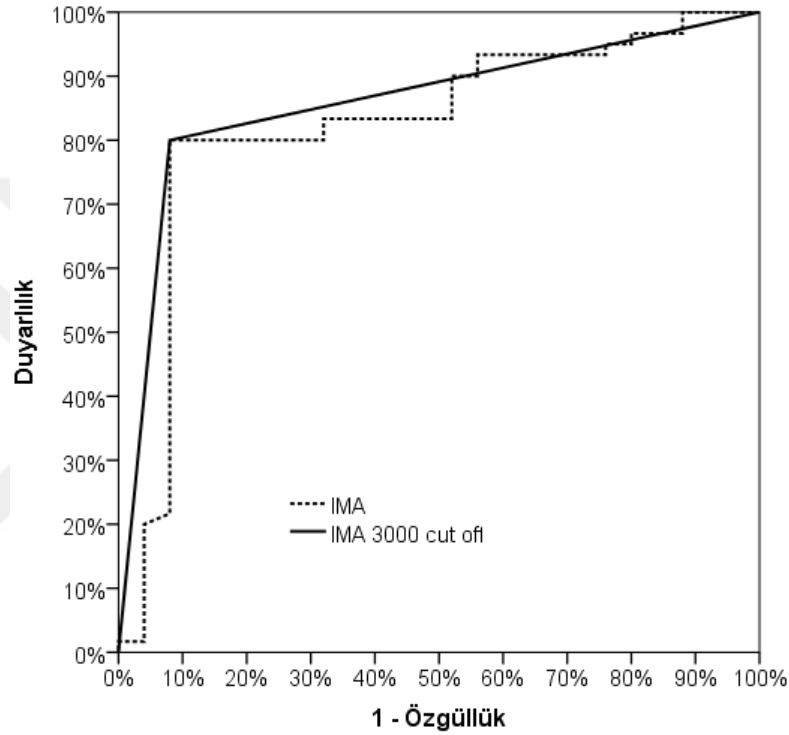
Kontrol ve vaka grubu hastaların ayırımında **IMA** değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0. 826 (0.720-0.931)] etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve vaka grubu hastaların ayırımında **IMA 3000 cut off** değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.860 (0.773-0.947)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 5.4).

IMA 3000 cut off değerinde Kontrol ve vaka grubu hastaları ayırmada duyarlılık %80.0, pozitif kestirim % 96.0, özgüllük % 92.0, negatif kestirim % 65.7 idi (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. IMA'nın Cut OFF değerinin ROC eğrisine göre duyarlılığı ve özgüllüğü

		Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	P	
IMA (ng/mL)		0.826	0.720 - 0.931	0.000	
IMA 3000 Cut Off		0.860	0.773 - 0.947	0.000	
		Kontrol Grubu	Vaka Grubu	%	
IMA	<3000	23	12	Duyarlılık	80.0%
	≥ 3000	2	48	Pozitif Kestirim Oranı	96.0%
				Özgüllük	92.0%
				Negatif Kestirim Oranı	65.7%

ROC Eğrisi.



Şekil 5.1. IMA'nın Cut OFF değerini gösteren ROC eğrisi.

IMA>3000 grubunda hastaların **yaşı** IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda hastaların **cinsiyet** dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda hastaların **bel çevresi**, **BKI** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.5).

IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **sigara kullanımı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **sistolik kan basıncı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.5).

IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **glukoz**, **alt**, **ast**, **HbA1C**, **total kolesterol**, **LDL** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. IMA>3000 grubunda **HDL** değeri

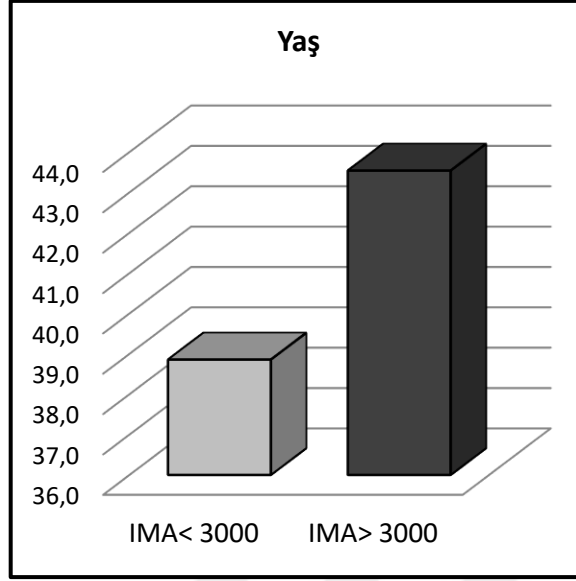
IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. IMA>3000 grubunda TG değeri IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **WBC**, **HGB**, **PLT**, **CRP** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. IMA Cut OFF değerine göre tüm gönüllülerde parametrelerin karşılaştırılması

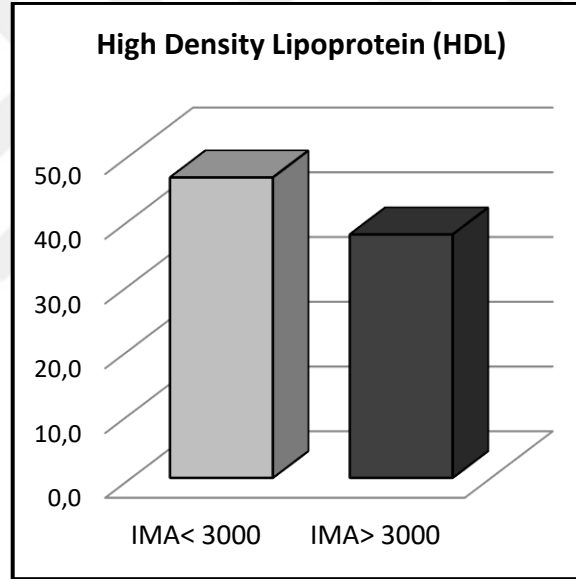
		IMA<3000		IMA> 3000		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş (yıl)		38.9 ± 7.9	38.0	43.5 ± 11.8	43.0	0.044 ^t
Cinsiyet	Kadın	8	22.9%	9	18.0%	0.582 ^{X²}
	Erkek	27	77.1%	41	82.0%	
Bel Çevresi (cm)		88.1 ± 10.8	87.0	86.6 ± 14.7	87.5	0.619 ^t
BKİ (kg/cm ²)		24.0 ± 3.1	24.0	25.0 ± 3.4	24.5	0.219 ^m
Sigara (-)		21	60.0%	24	48.0%	0.275 ^{X²}
Kullanımı (+)		14	40.0%	26	52.0%	
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)		120.8 ± 5.7	120.0	122.4 ± 6.4	123.0	0.365 ^m
Glukoz (mg/dL)		98.5 ± 45.7	91.0	101.1 ± 29.7	93.0	0.346 ^m
ALT (IU/mL)		20.6 ± 8.9	18.0	25.5 ± 16.1	20.5	0.219 ^m
AST (IU/mL)		19.9 ± 5.4	19.0	22.4 ± 13.0	19.0	0.465 ^m
HbA1C (%)		5.5 ± 1.0	5.2	5.5 ± 0.8	5.3	0.214 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)		168.9 ± 30.6	162.0	164.8 ± 34.5	163.0	0.639 ^m
LDL (mg/dL)		92.7 ± 27.6	94.0	90.1 ± 27.2	89.5	0.698 ^m
HDL (mg/dL)		46.4 ± 12.6	45.0	37.6 ± 9.9	36.0	0.001 ^t
TG (mg/dL)		152.2 ± 119.3	134.0	197.7 ± 104.0	176.5	0.006 ^m
WBC (x10 ³ /uL)		7.3 ± 1.8	7.1	6.9 ± 1.9	6.8	0.331 ^t
HGB (mg/dL)		14.9 ± 1.9	15.3	14.9 ± 2.1	15.4	0.879 ^m
PLT (x10 ³ /uL)		261.1 ± 70.9	260.0	259.4 ± 63.1	254.5	0.876 ^m
CRP (mg/L)		8.9 ± 28.3	3.0	13.6 ± 43.8	3.0	0.508 ^m
IMA (x10 ³) (ng/mL)		1.2 ± 0.8	1.0	6.5 ± 2.7	6.0	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test.

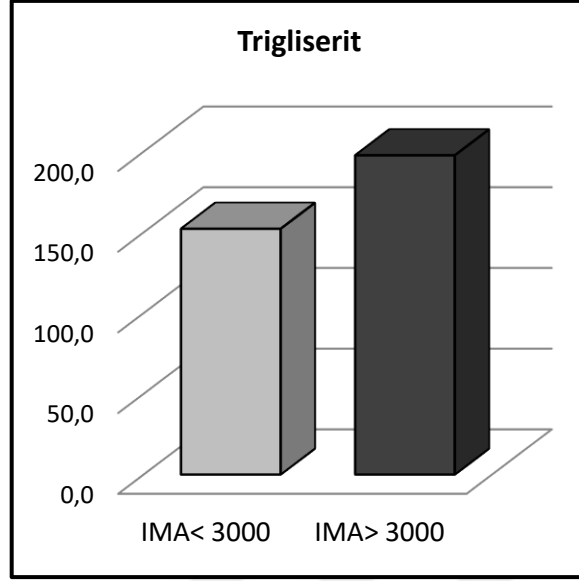
BKİ: Beden kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.



Şekil 5.2. Tüm gönüllülerde yaşı IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.



Şekil 5.3. Tüm gönüllülerde High Density Lipoprotein'in IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.



Şekil 5.4. Tüm gönüllülerde Trigliseritin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.

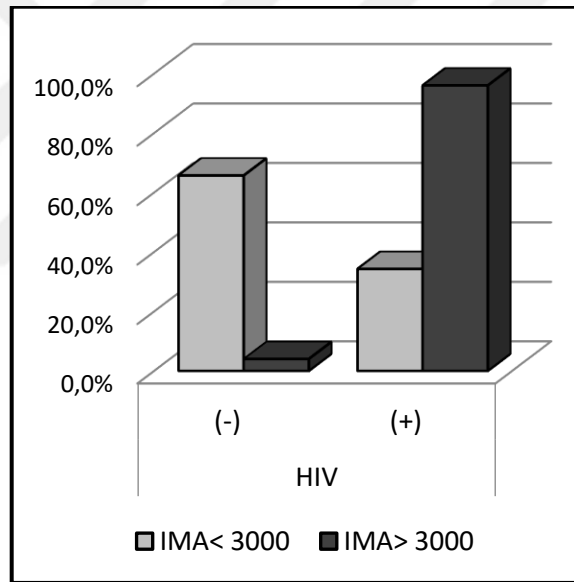
IMA>3000 grubunda hastalarda **HIV** oranı IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **CD4** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.6).

IMA>3000 grubunda **orta-yüksek kategorideki risk** oranı IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 grubunda **vaka grubu orta-yüksek kategoride risk** oranı IMA<3000 grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. IMA>3000 ve IMA<3000 grubunda **kontrol grubu SCORE kategorilerine** göre anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. IMA Cut OFF değerine göre vaka ve kontrol grup parametrelerinin karşılaştırılması

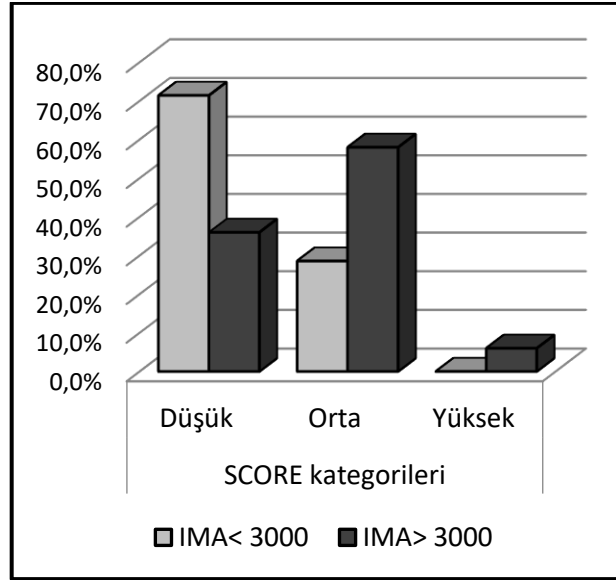
		IMA<3000		IMA> 3000		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
HIV	(-)	23	65.7%	2	4.0%	0.000 ^{X²}
	(+)	12	34.3%	48	96.0%	
CD4 (hücre/mm ³)		970.2 ± 444.5	1075.0	797.6 ± 433.9	875.0	0.227 ^t
SCORE Kategorileri	Düşük	25	71.4%	18	36.0%	0.001 ^{X²}
	Orta	10	28.6%	29	58.0%	
	Yüksek	0	0.0%	3	6.0%	
Vaka grubu SCORE Kategorileri	Düşük	10	83.3%	18	37.5%	0.004 ^{X²}
	Orta-Yüksek	2	16.7%	30	62.5%	
Kontrol grubu SCORE Kategorileri	Düşük	15	65.2%	0	0.0%	0.150 ^{X²}
	Orta-Yüksek	8	34.8%	2	100.0%	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)
SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.



HIV: Human Immunodeficiency Virus, IMA: İskemi Modifiye Albümin

Şekil 5.5. HIV ile yaşayan ve HIV olmayan gönüllülerin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.



SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation, IMA: İskemi Modifiye Albümin

Şekil 5.6. SCORE kategorilerinin IMA Cut OFF değerine göre dağılımı.

SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA>3000** oranı SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **HIV** oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.7).

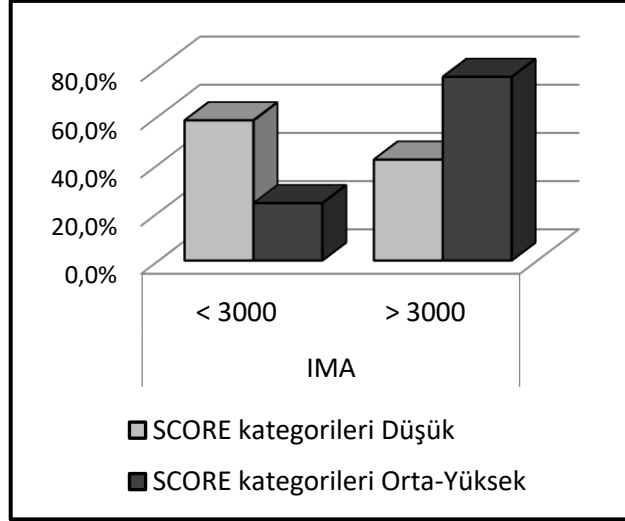
SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **CD4** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. SCORE kategorilerine göre IMA değerinin dağılımı ve vaka grubunda CD4'ün karşılaştırılması

		SCORE kategorileri				P	
		Düşük		Orta-Yüksek			
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
IMA	<3000	25	58.1%	10	23.8%	0.001	X ²
	>3000	18	41.9%	32	76.2%		
IMA (x10 ³) (ng/mL)		2.9 ± 2.5	2.4	5.8 ± 3.6	6.0	0.000	m
HIV	(-)	15	34.9%	10	23.8%	0.263	X ²
	(+)	28	65.1%	32	76.2%		
CD4 (hücre/mm3)		968.1 ± 438.7	1061.5	707.4 ± 404.6	666.0	0.022	t

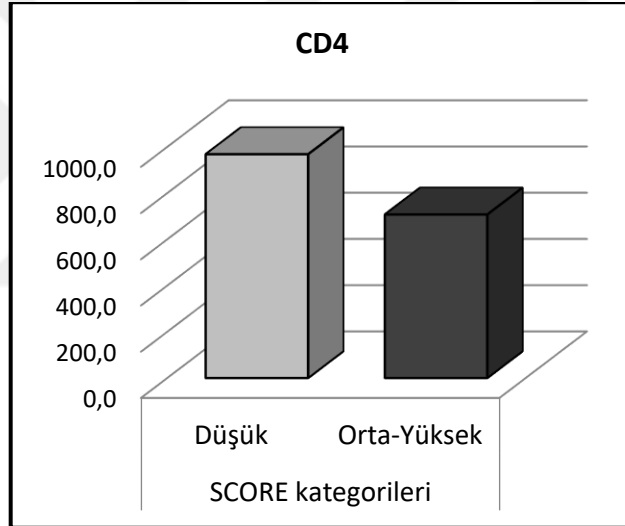
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.



SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation, IMA: İskemi Modifiye Albümin

Şekil 5.7. IMA Cut OFF değerine göre SCORE kategorilerinin dağılımı.



SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

Şekil 5.8. Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre CD4 dağılımı.

Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta hastaların **yaşı** SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **cinsiyet** dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **bel çevresi**, **BKI** değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **sigara kullanım** oranı SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka

grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **sistolik kan basıncı** SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5.8).

Vaka grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **glukoz, alt, ast** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **HbA1C** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **total kolesterol** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **LDL, HDL** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **TG** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **WBC, HGB, PLT, CRP** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA>3000** oranı SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 5.8).

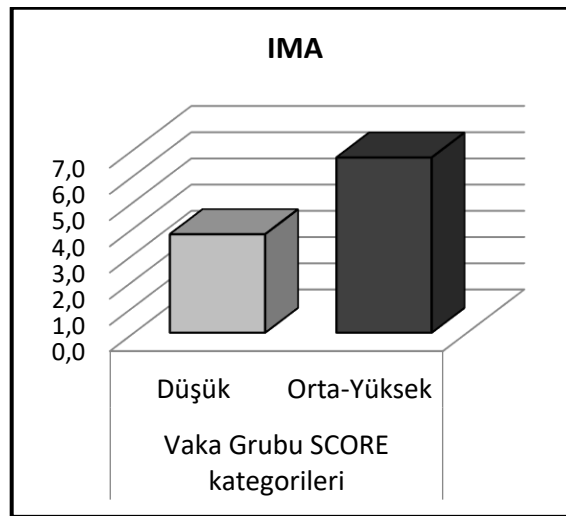
Vaka grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **CD4** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 5.8).

Tablo 5.8. Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre parametrelerin karşılaştırılması

		Vaka Grubu SCORE kategorileri				P	
		Düşük		Orta-Yüksek			
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş (yıl)		34.9 ± 10.3	30.0	48.2 ± 9.8	44.5	0.000	t
Cinsiyet	Kadın	7	25.0%	4	12.5%	0.212	X²
	Erkek	21	75.0%	28	87.5%		
Bel Çevresi (cm)		86.8 ± 11.2	86.0	86.9 ± 16.5	88.0	0.981	t
BKİ (kg/cm2)		25.0 ± 3.4	24.5	25.0 ± 3.1	24.5	0.940	m
Sigara (-)		22	78.6%	10	31.3%	0.000	X²
Kullanımı (+)		6	21.4%	22	68.8%		
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		119.6 ± 6.4	120.0	124.1 ± 6.2	124.0	0.014	m
Glukoz (mg/dL)		104.8 ± 57.1	92.5	101.9 ± 26.7	93.0	0.253	m
ALT (IU/mL)		22.4 ± 11.8	19.0	26.6 ± 17.4	20.5	0.366	m
AST (IU/mL)		20.3 ± 5.3	19.0	23.7 ± 15.7	19.0	0.841	m
HbA1C (%)		5.63 ± 1.36	5.20	5.59 ± 0.72	5.50	0.046	m
Total Kolesterol (mg/dL)		155.1 ± 23.5	156.0	175.7 ± 34.8	165.0	0.019	m
LDL (mg/dL)		86.1 ± 19.5	82.5	97.0 ± 30.5	96.5	0.082	m
HDL (mg/dL)		40.1 ± 10.7	38.5	38.3 ± 9.6	40.0	0.489	t
TG (mg/dL)		149.1 ± 81.4	140.0	222.4 ± 101.6	196.0	0.000	m
WBC (x10³/uL)		6.9 ± 1.8	6.4	6.8 ± 2.0	6.8	0.829	t
HGB (mg/dL)		14.8 ± 2.2	15.2	14.9 ± 2.4	15.5	0.678	m
PLT (x10³/uL)		275.1 ± 80.7	257.5	248.8 ± 62.9	245.5	0.332	m
CRP (mg/L)		9.3 ± 31.6	2.5	19.5 ± 54.2	3.0	0.139	m
IMA	< 3000	10	35.7%	2	6.3%	0.004	X²
	> 3000	18	64.3%	30	93.8%		
IMA (x10³) (ng/mL)		3.8 ± 2.7	3.5	6.7 ± 3.0	6.4	0.000	m
CD4 (hücre/mm3)		968.1 ± 438.7	1061.5	707.4 ± 404.6	666.0	0.022	t

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test

BKİ: Beden kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.



IMA: İskemi Modifiye Albümin

Şekil 5.9. Vaka grubunda SCORE kategorilerine göre IMA değerinin dağılımı.

Kontrol grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta hastaların **yaşı** SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **cinsiyet** dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **bel çevresi, BKİ** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.9).

Kontrol grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **sigara kullanım** oranı SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **sistolik kan basıncı** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.9).

Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **glukoz, alt, ast, HbA1C, total kolesterol, LDL** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **HDL** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubunda SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **TG** değeri SCORE kategorisi düşük olan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **WBC, HGB, PLT, CRP** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.9).

Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA** oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda SCORE kategorisi düşük ve SCORE kategorisi orta-yüksek olan grupta **IMA** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5.9).

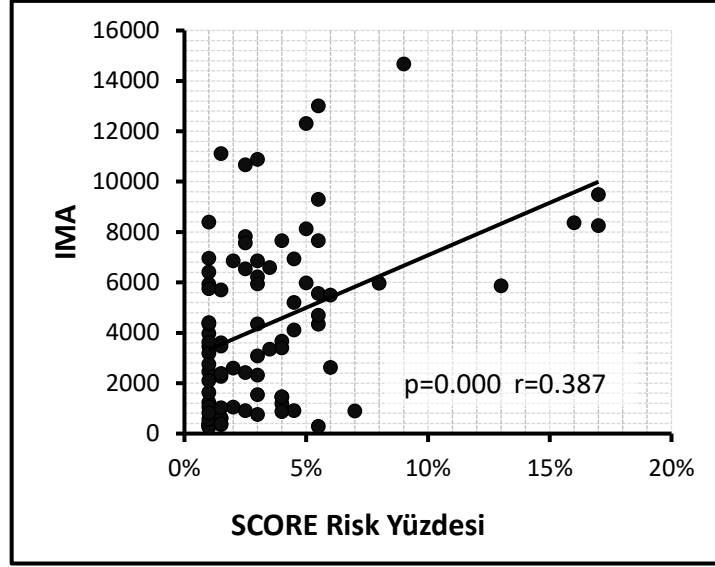
Tablo 5.9. Kontrol Grubu SCORE kategorilerine göre parametrelerin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu SCORE kategorileri				P
		Düşük		Orta-Yüksek		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş (yıl)		37.5 ± 4.5	37.0	45.5 ± 5.2	45.5	0.000 ^t
Cinsiyet	Kadın	5	33.3%	1	10.0%	0.181 ^{X²}
	Erkek	10	66.7%	9	36.0%	
Bel Çevresi (cm)		84.7 ± 11.8	82.0	93.2 ± 6.6	92.5	0.050 ^t
BKİ (kg/cm2)		23.1 ± 3.7	22.0	24.4 ± 2.4	24.0	0.242 ^m
Sigara	(-)	12	80.0%	1	4.0%	0.001 ^{X²}
Kullanımı	(+)	3	20.0%	9	36.0%	
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		122.1 ± 5.5	124.0	120.0 ± 4.1	120.0	0.295 ^m
Glukoz (mg/dL)		91.7 ± 9.0	89.0	93.3 ± 9.6	93.0	0.657 ^m
ALT (IU/mL)		21.4 ± 11.0	19.0	19.3 ± 7.3	17.5	0.867 ^m
AST (IU/mL)		19.8 ± 5.8	18.0	19.1 ± 5.2	16.0	0.780 ^m
HbA1C (%)		5.2 ± 0.2	5.2	5.4 ± 0.3	5.4	0.067 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)		163.0 ± 21.0	160.0	173.8 ± 52.3	164.5	0.890 ^m
LDL (mg/dL)		89.7 ± 18.4	89.0	88.7 ± 42.8	76.0	0.560 ^m
HDL (mg/dL)		52.7 ± 13.3	53.0	36.6 ± 9.9	32.5	0.003 ^t
TG (mg/dL)		99.9 ± 62.3	75.0	242.4 ± 177.7	176.0	0.001 ^m
WBC (x10 ³ /uL)		7.5 ± 1.7	7.5	7.9 ± 1.6	8.2	0.608 ^t
HGB (mg/dL)		15.0 ± 1.4	15.0	15.1 ± 1.2	15.4	0.890 ^m
PLT (x10 ³ /uL)		258.0 ± 43.3	262.0	257.1 ± 58.0	257.5	0.698 ^m
CRP (mg/L)		5.1 ± 5.8	3.0	3.0 ± 1.1	3.0	0.324 ^m
IMA	< 3000	15	100.0%	8	80.0%	0.150 ^{X²}
	> 3000	0	0.0%	2	20.0%	
IMA (x10 ³) (ng/mL)		1.3 ± 0.9	1.0	3.1 ± 4.1	1.5	0.292 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

BKİ: Beden kitle indeksi, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low Density Lipoprotein, HDL: High Density Lipoprotein, TG: Trigliserit, WBC: White Blood Cell, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, CRP: C-Reaktif Protein, IMA: İskemi Modifiye Albümin ve HIV: Human Immunodeficiency Virus.

IMA ile SCORE risk oranı arasında anlamlı (r=0.387/ p=0.000) pozitif korelasyon gözlenmiştir.



SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation, IMA: İskemik Modifiye Albümin

Şekil 5.10. SCORE Risk yüzdesinin IMA değeri ile korelasyonu.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

HIV ile enfekte hastalarda klinik KVVH arttığı gibi subklinik hastalık risklerinin de arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinin en iyi nasıl yapılması gerektiğinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu konudaki çalışmaların çoğunda, genel toplumdaki bireyler için hazırlanmış KVVH risklerini değerlendiren algoritmaların, HIV ile enfekte bireylerdeki riski, var olandan daha düşük tahmin gücüyle kestirdiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca risk skorlarının, geliştirildikleri toplum veya coğrafi bölgeye göre de KVVH tahmin performansları değişebilmektedir (7).

Bu alandaki diğer bir çalışmada ise KVVH risk artışını daha iyi tahmin etmek için ek biyobelirteçlere de ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (8). Nadel ve arkadaşları ise konuyla ilgili yaptığı çalışmada; günümüz HIV ile enfekte popülasyonun karşı karşıya olduğu yüksek KVVH riski ve ayrıca bu hastalarda riskli koroner plakların gelişimine eğilimin arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, mevcut klinik bilgilerle, bu risk altındaki grubun en iyi nasıl taranacağı ve tedavi edileceği konusundaki belirsizliğin korunduğunu belirterek; orta ila yüksek riskli hastaların taranmasında stres ekokardiyografi ve/veya (Computed tomography coronary angiography) CTCA kullanımının uygun olduğunu önermişlerdir. Çalışmada, sonuç olarak bu popülasyonun birincil ve ikincil uygun tarama ve risk değerlendirme araçları ve protokollerini belirlemeye yönelik gelecekteki yapılacak çalışmaların önemi vurgulanmıştır (112). Tüm bu çalışmalardaki konuyla ilgili değerlendirme ve öneriler dikkate alındığında, HIV ile yaşayan bireylerde KVVH risklerini daha iyi tahmin etmeye yönelik çalışmaların önemli olabileceğini dikkate aldık. Daha önce genel toplumdaki kardiyovasküler hastalıklarla yapılan çalışmalarda, iskemi ve oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıklarda erken bir biyobelirteç olarak kullanılan serum iskemi modifiye albümin (sİMA) molekülünü biz de bu çalışmamızda kullandık (9,10). Çalışmamız, tespit edebildiğimiz kadarıyla, HIV ile yaşayan bireylerde serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki HIV ile yaşayan bireyler ve kontrol grubu için KVVH risk tahmin algoritması olarak SCORE kullandık. Ana hipotezimiz olan HIV ile enfekte hastalarda SCORE risk tahmin algoritmasındaki hafif orta ve yüksek kategorilerle sİMA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki var mı sorusunun cevabı araştırıldı. HIV ile yaşayan bireylerde, 10 yıllık ölümcül veya ölümcül

olmayan, SCORE algoritmasında ölçülen düşük ve orta-yüksek KVH risk kategorileriyle sİMA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit ettik ($p:0.004$). Ayrıca çalışma ve kontrol grubunun SCORE kategorileri benzer ağırlıkta olmasına rağmen, HIV ile yaşayan bireylerdeki genel sİMA düzeylerini de kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptadık ($p<0.001$).

Literatüre baktığımızda sİMA biyobelirteci AKS dahil birden fazla KVH türünde çalışılmıştır. Özellikle dekompanze kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, dekompanze kardiyomiyopatiler (KMP) ve aort hastalıklarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı İMA yükseklikleri bulunmuştur(9). Akut veya dekompanze kalp yetmezliğinde verilen tedavi sonrası serum İMA değerinin düştüğünü gösteren çalışmalar KVH’da tedavi yanıtı açısından da İMA’nın değerli olduğunu göstermektedir(109). Bazı çalışmalarda ise dekompanzasyon gelişmediği sürece İMA değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre artmadığını göstermiştir (110). Genel popülasyonda KVH ile yapılan bu çalışmalardaki sonuçlarla, çalışmamızdaki HIV ile yaşayan bireylerdeki SCORE risk kategorileriyle serum İMA değerleri arasında saptanan anlamlı düzeydeki ilişki uyumluydu. Ancak çalışmamızdaki kontrol grubunda, SCORE risk kategorileriyle serum İMA değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Ayrıca KVH mortalitesi üzerinde etkisi olduğu bilinen dislipidemi, DM, HT ve kronik böbrek hastalığı gibi hastalıkların insidansı HIV ile yaşayan bireylerde artmaktadır (66). Bu durumlara ek olarak HIV ile yaşayan bireylerde toplum baskısına bağlı oluşan depresyon, artan sigara ve madde kullanımı da KVH insidansını ve KVH’ye bağlı mortaliteyi normal popülasyona göre 2-3 kat artırmaktadır(4,89). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubundaki bireylerde yaş, sigara kullanımı, cinsiyet, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve HbA1c değerlerinin birbirine benzer olduğu ancak HDL düşüklüğü ve TG yüksekliğinin ise gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Çalışmamızdaki bu bulgu, literatürdeki HIV ile yaşayan bireyleri kapsayan büyük bir popülasyondaki yüksek dislipidemi tespitiyle uyumludur (69). Dislipidemi olan hastalarda sİMA ile yapılmış bir çalışma da mevcut olup, tedavi öncesi ve sonrası yapılan karşılaştırmada, Ezetimib tedavisi sonrası sİMA değerinin anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir (113). Birçok çalışmada HIV ile yaşayan bireylere, KVH riskini azaltmak için dislipidemiye yönelik tedavilerin verilmesi önerilmektedir (114).

Günümüze dek yapılan çalışmalarda HIV enfeksiyonunun oksidatif stresi belirgin olarak aktive ettiği ve antioksidan dengeyi bozduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca hepatit B(HBV), hepatit C(HCV) ve hepatit D (HDV) gibi diğer birçok viral enfeksiyonlarda da benzer şekilde oksidatif stres artışı gösterilmiştir (115,116). Oksidatif strese serbest oksijen radikalleri artar ve artan bu serbest oksijen radikalleri de erken iskemik hasar göstergesi olan İMA'yı oluşturmaktadır (97). Literatüre baktığımızda 63 HCV tanılı hasta ile 40 sağlıklı gönüllüde serum İMA değeri karşılaştırılmış ve İMA değeri HCV tanılı grupta daha yüksek bulunmuştur (117). Mevcut kronik enfeksiyon hastalıklarıyla ilgili bu çalışmalardaki sonuçları dikkate aldığımızda, çalışmamızda saptadığımız HIV ile yaşayan bireylerdeki genel sİMA düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olmasını, literatürle uyumlu olarak değerlendirdik.

HIV enfeksiyonu oksidatif stresi artırmanın yanı sıra organizmada inflamasyona da yol açmaktadır (3). Bu nedenle günümüzde artan etkili ART ile birlikte HIV enfeksiyonunu kronik bir inflamasyona neden olan hastalıklar içerisinde değerlendirilmektedir. Buradan yola çıkarak literatürde İMA ile ilişkisi araştırılan diğer kronik inflamasyona yol açan hastalıkları taradık. Az sayıda vaka ile yapılan bir araştırmada karaciğer fibrozis şiddeti ile İMA arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (118). Başka bir çalışmada kronik karaciğer hastalığı bulunan 33 çocuk hasta değerlendirilmiş benzer ilişki gösterilmiştir (119). Reaktif dönemdeki Ailesel Akdeniz Ateşi olan 58 hastada yapılan çalışmada ise kontrol grubuna göre İMA değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da HIV ile yaşayan grupta kontrol grubundan daha yüksek düzeylerde sİMA düzeylerinin saptanması bu çalışmalardaki sonuçlarla uyumluydu. Literatürle birlikte çalışmamızdaki bu sonuçlar göz önünde tutulduğunda, HIV pozitif bireylerde, kronik inflamasyon süreçlerinin sİMA düzeylerini artırıcı etkiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

HIV ile yaşayan bireylerde, CD4 düşüklüğü ile KVH ve mortalite arasında da ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (54). ART tedavisiyle birlikte CD4 sayısı arttıkça KVH ve mortalitenin de azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HIV ile yaşayan bireylerde CD4 düşüklüğünün oksidatif stresle yakın ilişkili olduğu bulunmuştur (11,121). Çalışmamıza baktığımızda HIV ile yaşayan bireylerde SCORE algoritmasında orta-yüksek riskli grupta olanlarda düşük riskli gruba göre CD4 değeri anlamlı olarak daha

düşük bulundu (666 vs 1061, p:0.022). CD4'ün sİMA yüksek ve düşük (>3000 vs <3000) gruplarla olan ilişkisine baktığımızda, sİMA yüksek olanlarda CD4 değeri daha düşük bulundu (875 vs 1075, p:0.227).

sİMA molekülünün diğer bir ilgi çeken noktası ise, erken iskemik olayları mevcut biyobelirteçlerden daha erken tespit etme düşüncesi olduğundan akut hadiseyle seyreden birçok hastalık grubunda da irdelenmiştir (102). Bunlardan en çok araştırılan ve üstünde durulan Akut Koroner Sendromlu (AKS) hastalarda troponin ve CK-MB'ye alternatif olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda İMA'nın AKS'de troponin ve CK-MB'ye göre ilk 30 dakikada yükselerek daha erken yükseldiği gösterilmiştir (104). Ayrıca 12 saat boyunca yüksek kaldığından prognostik durum hakkında da bilgi verebileceği düşünülmüştür (104). Ancak bu tür acil kardiyovasküler hastalıkların tanısında, İMA belirtecinin tek başına kullanımına oranla troponin ve CK-MB ile birlikte kullanıldığında daha duyarlı bir test olduğu bildirilmektedir (10). Literatüre baktığımızda İMA, AKS dışındaki diğer akut hadiselerde de çalışılmıştır. Yoğun bakımda yatan 148 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada akut böbrek hasarı olan ve olmayan 74'er hastanın İMA değerleri karşılaştırılmıştır (122). Akut böbrek hasarı olan grupta daha yüksek İMA değerleri gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada böbrek fonksiyonu bozuldukça İMA değerlerinin de daha çok yükseldiği tespit edilmiştir. Yazarlar akut böbrek hasarının prognozunun değerlendirilmesinde İMA'nın güvenilir bir belirteç olduğunu düşünmüşlerdir (122). Acil polikliniğine başvuran sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada sepsis şiddeti ile İMA değerinin korelasyonunun olduğu bulunmuştur (123). Yine başka bir çalışmada acile başvuran 100 akut karbon monoksit zehirlenme vakası 50 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış. İki grupta 1, 3 ve 6. Saatte İMA değerlerine bakıldığında 1. ve 3. saatlerde belirgin İMA yüksekliği olduğu görülmüştür (124). Akut mezenter iskemisini daha erken tespit etmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada İMA değerini yükselten diğer hastalıklar dışlanarak elde edilen hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda sİMA biyobelirtecinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (125). Akut Pulmoner Emboli (PE) tanısında D-dimer testine alternatif olması açısından 130 akut PE tanılı hastada sİMA değeri çalışılmış, kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Fakat alternatif bir test olarak kullanılması için daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (126). Çeşitli birçok hastalıkta, farklı parametrelerle anlamlı ilişkisi saptanmış olan sİMA molekülüyle yapılan çalışma

sonuçları bize, bu molekülün kontrolsüz HIV enfeksiyonu, tedavi uyumsuz hastalar, akut veya kronik dönemlerle ilgili gelecekte yapılabilecek çalışmalarda, ek bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda SCORE KVH risk kategorileriyle serum İMA değerleri arasındaki anlamlı düzeydeki ilişkiyi, HIV negatif kontrol grubunda saptayamamamıza rağmen HIV ile yaşayan bireylerde bulduk. Özellikle KVH riski yüksek olan bu grupta mevcut KVH risk tahmin algoritmalarına ek bir biyobelirteç olarak sİMA kullanımının ne düzeyde değerli olabileceği, gelecekteki çok merkezli ve daha çok sayıda olgu içeren çalışmalarla incelenmesi bu molekülün önemi konusunda daha fazla bilgi sağlayacaktır. Genel toplum için uyarlanan KVH risk algoritmaların bu popülasyonda KVH riskini olduğundan daha az düzeyde kestirim yaptığı ve bu tahmin algoritmalarının 40 yaş altında kullanımının uygun olmadığı göz önüne alındığında KVH doğru risk tahmininde fayda sağlayabilecek biyobelirteçlerin önemi daha da artmaktadır.

Sınırlamalarımız; Çalışmamızın tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılması, çalışmadaki bazı hastaların yeni tanılı, bazılarının ise 9-10 yıldır tedavi altında olan bireylerden oluşması sayılabilir. Ayrıca çalışmadaki olgulardan bir kısmında, serum İMA ile eş zamanlı albümin ölçüm verilerinde eksiklik olması nedeniyle, İMA/albümin oranı çalışmaya dahil edilmedi. Son olarak çalışmamızdaki mevcut hasta sayısı, HIV ile yaşayan bireylerdeki ART tedavi türü ile İMA değeri arasındaki ilişki gibi bazı ek değerlendirmelerin yapılmasını kısıtladı.

Gelecekte cevaplanması gereken sorular:

- 1) Çok merkezli ve daha yüksek sayıyla gelecekte yapılacak çalışmaların, çalışmamızdaki HIV ile yaşayan bireylerdeki KVH risk kategorisiyle sİMA düzeyleri arasındaki pozitif anlamlı düzeydeki ilişkiyi teyit edip etmeyeceği
- 2) Çalışmamızda tespit ettiğimiz; HIV ile yaşayan bireylerdeki SCORE risk kategorileriyle serum İMA değerleri arasında saptanan anlamlı düzeydeki ilişkiyi tespit etmemize rağmen bu ilişkinin HIV negatif kontrol grubunda olmamasının nedenlerini daha detaylı açıklayabilecek veya aksini gösterecek daha yüksek olgu sayılı ve çok merkezli çalışmaların yapılması

- 3) CD4 düşüklüğüne HIV ile yaşayan bireylerde fırsatçı enfeksiyon riskini artırdığı, ayrıca CD4 düşüklüğüne oksidatif stresle yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. CD4 düşüklüğüne yanı sıra sİMA düzeylerinin de kullanıldığı gelecekteki çalışmalar, fırsatçı enfeksiyonların erken tespitinde uyarıcı olabilir mi? Bu enfeksiyonların tedavisine cevabın izlenmesi ve prognoz hakkında öngörüye yardım edebilir mi?
- 4) HIV ile yaşayan bireylerdeki ART tedavi türüne göre tedaviye cevabın etkinliğini belirlemek için sİMA biyobelirtecinin tedavi öncesi ve sonrasındaki periyodik ölçümleri klinisyene fikir verebilir mi?
- 5) Orta ila yüksek riskli hastaların taranmasında stres ekoardiyoğrafi ve (Computed tomography coronary angiography) CTCA kullanılan çalışmalarda KVH risk yüzdeleriyle sİMA düzeyi ilişkisinin incelenmesi.

KAYNAKLAR

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *The Lancet*. 2014 Jul;384(9939):241–8.
2. Smit M, Smit C, Geerlings S, Gras L, Brinkman K, Hallett TB, et al. Changes in First-Line cART Regimens and Short-Term Clinical Outcome between 1996 and 2010 in The Netherlands. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e76071.
3. Overton ET. Metabolic complications of HIV infection and its therapies. *Top Antivir Med*. 2014;22(3):651–4.
4. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV*. 2020 Apr;7(4):e279–93.
5. Neuhaus J, Jacobs JDR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, la Rosa A, et al. Markers of Inflammation, Coagulation, and Renal Function Are Elevated in Adults with HIV Infection. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201(12):1788–95.
6. Achhra AC, Lyass A, Borowsky L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Massaro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021 Aug 11;18(4):271–9.
7. Korten V. Prevalence of HIV infection in Turkey and importance of cardiovascular disease. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2017;
8. Apple FS. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 2005 May 1;51(5):810–24.
9. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2021 Jul 19;2021:1–18.
10. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, Shin HB, Choi TY, Lee YK. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2007 Sep;384(1–2):24–7.
11. Ivanov A V., Valuev-Elliston VT, Ivanova ON, Kochetkov SN, Starodubova ES, Bartosch B, et al. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–18.
12. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981 Jun 5;30(21):250–2.
13. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, Isolation, and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* (1979). 1984 May 4;224(4648):497–500.
14. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jul 23;317(4):185–91.

15. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 1998 Mar 26;338(13):853–60.
16. Markson LE. Implications of Generalists' Slow Adoption of Zidovudine in Clinical Practice. *Arch Intern Med*. 1994 Jul 11;154(13):1497.
17. Heath K, Levi J, Hill A. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 95–95–95 targets: worldwide clinical and cost benefits of generic manufacture. *AIDS*. 2021 Dec 15;35(Supplement 2):S197–203.
18. YURDAKUL Ş, MEHMET N. EPIDEMIOLOGICAL STUDIES ON HIV/AIDS IN TURKIYE: A SYSTEMATIC REVIEW. *Eskişehir Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. 2023 Jan 23;8(1):0–0.
19. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) S 'Assessment of PT by B. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Jun 27];43(3):203–22. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/445852>
20. SAYAN M, KUMBASAR KARAOSMANOĞLU H, METE B, GÜNDÜZ A, AYDIN Ö, YEMİŞEN M, et al. Molecular Epidemiological Analysis of HIV-1 pol Gene Sequences Isolated in Istanbul, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2013 Jan 24;87–97.
21. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV 1 1Edited by P. E. Wright. *J Mol Biol*. 1999 Jan;285(1):1–32.
22. Coutinho RA. Some aspects of the natural history of HIV infection. *Tropical Medicine and International Health*. 2000 Jul;5(7):A22–5.
23. Taylor RN, Hearn TL, Schalla WO, Valdiserri RO. Indirect immunofluorescence test performance and questionnaire results from the Centers for Disease Control Model Performance Evaluation Program for human immunodeficiency virus type 1 testing. *J Clin Microbiol*. 1990 Aug;28(8):1799–807.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014 Apr 11;63(RR-03):1–10.
25. Shaw GM, Hunter E. HIV Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11):a006965–a006965.
26. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *New England Journal of Medicine*. 2000 Mar 30;342(13):921–9.
27. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9263):1149–53.
28. Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, Westfall AO, Zulu I, Lobashevsky ES, et al. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *The Lancet*. 2004 Jun;363(9427):2137–9.

29. Apoola A, Ahmad S, Radcliffe K. Primary HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2002 Feb 1;13(2):71–8.
30. Mir MU, Akhtar F, Zhang M, Thomas NJ, Shao H. A Meta-analysis of the Association Between Needle Exchange Programs and HIV Seroconversion Among Injection Drug Users. *Cureus*. 2018 Sep 18;
31. Goulder P, Deeks SG. HIV control: Is getting there the same as staying there? *PLoS Pathog*. 2018 Nov 1;14(11):e1007222.
32. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013 May;1.
33. Phillips AN, Sabin CA, Elford J, Bofill M, Janossy G, Lee CA. Use of CD4 lymphocyte count to predict long term survival free of AIDS after HIV infection. *BMJ*. 1994 Jul 30;309(6950):309–13.
34. Bernard M. B, S. Michele O, Laura G. W, Berry B, Barbara G. W, Kelly E. W, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. Atlanta, GA; 2014 Jun.
35. Guarner J. Human immunodeficiency virus: Diagnostic approach. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Jul;34(4):318–24.
36. Atta MG, de Seigneux S, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Mar 7;14(3):435–44.
37. Taylor B, Olender S, Wilkin TJ, Hammer SM. Advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2011;19(2):69–97.
38. Ryom L, Cotter A, de Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas J, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020 Nov 3;21(10):617–24.
39. Taylor BS, Tieu HV, Jones J, Wilkin TJ. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019 Apr;27(1):50–68.
40. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):191.
41. Aloy B, Tazi I, Bagnis CI, Gauthier M, Janus N, Launay-Vacher V, et al. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS Rev*. 2016;18(4):184–92.
42. Romano JW, Baum MM, Demkovich ZR, Diana F, Dobard C, Feldman PL, et al. Tenofovir Alafenamide for HIV Prevention: Review of the Proceedings from the Gates Foundation Long-Acting TAF Product Development Meeting. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021 Jun 1;37(6):409–20.
43. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype. 2012.
44. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PHC. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013 Mar;59(2):186–98.

45. KOIBUCHI T. Anti-HIV drugs. *Uirusu*. 2013;63(2):199–208.
46. Scarsi KK, Havens JP, Podany AT, Avedissian SN, Fletcher C v. HIV-1 Integrase Inhibitors: A Comparative Review of Efficacy and Safety. *Drugs*. 2020 Nov 29;80(16):1649–76.
47. Liu Y, Liang C, Xin L, Ren X, Tian L, Ju X, et al. The development of Coronavirus 3C-Like protease (3CLpro) inhibitors from 2010 to 2020. *Eur J Med Chem*. 2020 Nov;206:112711.
48. Wilkin TJ, Gulick RM. CCR5 Antagonism in HIV Infection: Current Concepts and Future Opportunities. *Annu Rev Med*. 2012 Feb 18;63(1):81–93.
49. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med*. 2022 Sep 25;23(8):849–58.
50. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jul;15(7):810–8.
51. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV. *Circulation*. 2018 Sep 11;138(11):1100–12.
52. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2).
53. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614.
54. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of Immunologic and Virologic Factors With Myocardial Infarction Rates in a US Healthcare System. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010 Dec 15;55(5):615–9.
55. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial Inflammation in Patients With HIV. *JAMA*. 2012 Jul 25;308(4):379.
56. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, Korthuis PT, Yehia BR, Rutstein RM, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2015 Jun 1;211(11):1692–702.
57. Riddler SA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2978.
58. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-Infected Adults. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):44–55.
59. Brown TT. Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1179.

60. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, et al. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018 Jul 17;138(3):255–65.
61. Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol*. 1989 Jan;63(1):86–9.
62. Hsue PY, Hunt PW, Ho JE, Farah HH, Schnell A, Hoh R, et al. Impact of HIV Infection on Diastolic Function and Left Ventricular Mass. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):132–9.
63. Janjua SA, Triant VA, Addison D, Szilveszter B, Regan S, Staziaki P v., et al. HIV Infection and Heart Failure Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jan;69(1):107–8.
64. Freiberg MS, Chang CCH, Skanderson M, Patterson O v., DuVall SL, Brandt CA, et al. Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era. *JAMA Cardiol*. 2017 May 1;2(5):536.
65. Thiara DK, Liu CY, Raman F, Mangat S, Purdy JB, Duarte HA, et al. Abnormal Myocardial Function Is Related to Myocardial Steatosis and Diffuse Myocardial Fibrosis in HIV-Infected Adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2015 Nov 15;212(10):1544–51.
66. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 Sep 1;37(5):613–27.
67. Cassol E, Misra V, Holman A, Kamat A, Morgello S, Gabuzda D. Plasma metabolomics identifies lipid abnormalities linked to markers of inflammation, microbial translocation, and hepatic function in HIV patients receiving protease inhibitors. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec 4;13(1):203.
68. Kelesidis T, Currier JS. Dyslipidemia and Cardiovascular Risk in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Sep;43(3):665–84.
69. Riddler SA. Impact of HIV Infection and HAART on Serum Lipids in Men. *JAMA*. 2003 Jun 11;289(22):2978.
70. Rose H, Hoy J, Woolley I, Tchoua U, Bukrinsky M, Dart A, et al. HIV infection and high density lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):79–86.
71. Khera A v., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 13;364(2):127–35.
72. Xu Y, Chen X, Wang K. Global prevalence of hypertension among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017 Aug;11(8):530–40.

73. Crane H, Grunfeld C, Harrington R, Kitahata M. Lipoatrophy and lipohypertrophy are independently associated with hypertension. *HIV Med.* 2009 Sep;10(8):496–503.
74. Leyes P, Cofan M, González-Cordón A, de Lazzari E, Trabal J, Domingo P, et al. Increased cholesterol absorption rather than synthesis is involved in boosted protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia. *AIDS.* 2018 Jun 19;32(10):1309–16.
75. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Dec 10;16(12):745–59.
76. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, et al. Lipid Profiles in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy: Are Different Antiretroviral Drugs Associated with Different Lipid Profiles? *J Infect Dis.* 2004 Mar 15;189(6):1056–74.
77. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis.* 2010 Feb;201(3):318–30.
78. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
79. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev.* 2018 Aug 7;14(3):153–63.
80. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr;61(16):1736–43.
81. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143–421.
82. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2015 Jun 18;372(25):2387–97.
83. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016 Jun;22(7 Suppl):s176-85.
84. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the

- special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul 1;33(13):1635–701.
85. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May;43(10):1731–7.
 86. Yılmaz MB. Temporal changes in the epidemiology of diabetes mellitus in Turkey: A systematic review and meta-analysis. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology* [Internet]. 2018; Available from: <https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-15679>
 87. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Ramakrishnan R, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet*. 2021 May;397(10285):1625–36.
 88. So-Armah KA, Lim JK, Io Re V, Tate JP, Chang CCH, Butt AA, et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients. *Hepatology* [Internet]. 2017 Oct;66(4):1286–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29285>
 89. Khambaty T, Stewart JC, Gupta SK, Chang CCH, Bedimo RJ, Budoff MJ, et al. Association Between Depressive Disorders and Incident Acute Myocardial Infarction in Human Immunodeficiency Virus–Infected Adults. *JAMA Cardiol*. 2016 Nov 1;1(8):929.
 90. Andersson C, Naylor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study: JACC Focus Seminar, 1/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 1;77(21):2680–92.
 91. Achhra AC, Lyass A, Borowsky L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Massaro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021 Aug 11;18(4):271–9.
 92. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
 93. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, D’Arminio Monforte A, de Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010 Oct;17(5):491–501.
 94. Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J*. 2005 Oct 1;26(20):2120–6.
 95. de Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaced Enzyme. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 18;22(18):10086.
 96. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site-specific N-terminal Auto-degradation of Human Serum Albumin. *Eur J Biochem*. 1995 Jan;227(1–2):524–8.
 97. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute

- Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study. *Clin Chem*. 2001 Mar 1;47(3):464–70.
98. Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *J Biol Chem*. 1988 Jan 25;263(3):1353–7.
 99. Bal W, Christodoulou J, Sadler PJ, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorg Biochem*. 1998 Apr;70(1):33–9.
 100. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol*. 2008 Sep;61(9):1025–8.
 101. Al-Mawali A. Non-Communicable Diseases: Shining a Light on Cardiovascular Disease, Oman’s Biggest Killer. *Oman Med J*. 2015 Jul 15;30(4):227–8.
 102. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000 Nov;19(4):311–5.
 103. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, Shin HB, Choi TY, Lee YK. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2007 Sep;384(1–2):24–7.
 104. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of “Ischemia Modified Albumin” (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J*. 2014 Nov;66(6):656–62.
 105. Thielmann M, Pasa S, Holst T, Wendt D, Dohle DS, Demircioglu E, et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein and Ischemia-Modified Albumin for Detection of Myocardial Infarction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):130–7.
 106. EROĞLU O, TÜRKMEN S, MENTEŞE A, ALTUN G, TÜREDİ S, ERYİĞİT U, et al. The diagnostic value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of aortic pathology. *Turk J Med Sci*. 2014;44:62–7.
 107. Yang G, Zhou Y, He H, Pan X, Chai X. Ischemia-Modified Albumin, a Novel Predictive Marker of In-Hospital Mortality in Acute Aortic Dissection Patients. *Front Physiol*. 2019 Sep 27;10.
 108. Ellidag HY, Eren E, Yılmaz N, Cekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Report*. 2014 May 13;19(3):118–23.
 109. Cavusoglu Y, Demirtas S, Gencer E, Sasmaz H, Mutlu F, Gunes H, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015 Aug 21;15(8):611–7.
 110. Sbarouni E, Georgiadou P, Koutelou M, Sklavainas I, Panagiotakos D, Voudris V. Ischaemia-modified albumin in dilated cardiomyopathy. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2009 May 23;46(3):241–3.

111. Ma Y, Kang W, Bao Y, Jiao F, Ma Y. Clinical Significance of Ischemia-Modified Albumin in the Diagnosis of Doxorubicin-Induced Myocardial Injury in Breast Cancer Patients. *PLoS One*. 2013 Nov 4;8(11):e79426.
112. Nadel J, Holloway C. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med*. 2017 Apr;18(4):292–9.
113. Kotani K, Caccavello R, Sakane N, Miyamoto M, Gugliucci A. Influence of ezetimibe monotherapy on ischemia-modified albumin levels in hypercholesterolemic patients. *Pharmacological Reports*. 2011 Sep;63(5):1248–51.
114. Yağcı Çağlayık D, İnan A, Korten V, Mert A, Tigen Tükenmez E. HIV/AIDS TANI İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI. Sürüm 2. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, editors. Vol. ARALIK 2021. 2021. 175–176 p.
115. Higgs MR, Chouteau P, Lerat H. ‘Liver let die’: oxidative DNA damage and hepatotropic viruses. *Journal of General Virology*. 2014 May 1;95(5):991–1004.
116. Ivanov A, Bartosch B, Smirnova O, Isaguliant M, Kochetkov S. HCV and Oxidative Stress in the Liver. *Viruses*. 2013 Jan 28;5(2):439–69.
117. Zuwała-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(4):661–7.
118. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Jan 1;49(11).
119. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia-Modified Albumin Levels in Children with Chronic Liver Disease. *Gut Liver*. 2012 Jan 30;6(1):92–7.
120. Kucuk A, Uslu AU, Arslan S, Balta S, Ozturk C, Uysal S, et al. Ischemia-Modified Albumin and Atherosclerosis in Patients With Familial Mediterranean Fever. *Angiology*. 2016 May 3;67(5):456–60.
121. STAAL FJT, ROEDERER M, ISRAELSKI DM, BUBP J, MOLE LA, McSHANE D, et al. Intracellular Glutathione Levels in T Cell Subsets Decrease in HIV-Infected Individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992 Feb;8(2):305–11.
122. ÇANAKÇI EBRU, KARATAŞ AHMET, DERELİ SEZGİN, KAYA YASEMİN, BAYRAK TÜLİN, COŞKUN İLKER, et al. *Fırat Tıp Dergisi*. FIRAT TIP DERGİSİ [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 21];27(4):269–76. Available from: <http://www.firattipdergisi.com/text.php3?id=1332#TOP>
123. Choo SH, Lim YS, Cho JS, Jang JH, Choi JY, Choi WS, et al. Usefulness of ischemia-modified albumin in the diagnosis of sepsis/septic shock in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2020 Sep 30;7(3):161–9.
124. Daş M, Çevik Y, Erel Ö, Çorbacioğlu ŞK. Ischemia-modified albumin levels in the prediction of acute critical neurological findings in carbon monoxide poisoning. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016 Apr;32(4):201–6.

125. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatlı O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008 Feb;26(2):202–5.
126. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res*. 2008 Dec 30;9(1):49.

