

T.C.

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI
ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Nazan TUNA

HIV TANISI OLAN HASTALARIN CD4/CD8
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ, ORANIN
NORMALLEŞMESİNİ BELİRLEYİCİ FAKTÖRLER

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Seda KUL

TEKİRDAĞ-2024

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde büyük katkısı olan hocalarım; tez danışman hocam **Doç. Dr. Nazan TUNA'ya** ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. İlknur ERDEM'e**,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, yardımlarını esirgemeyen kıdemlilerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde beni destekleyen, bugünlere gelmeme vesile olan koruyucu meleğim anneme, babama, her konuda yardımcım olan kardeşlerime, tüm sevdiklerime,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Seda KUL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	1
HIV TANIM	1
HIV EPİDEMİYOLOJİ.....	1
HIV VİRİON YAPISI VE GENOMİK ORGANİZASYON	3
HIV YAŞAM DÖNGÜSÜ	3
HIV BULAŞ YOLLARI.....	5
HIV EVRELEME	5
HIV KLİNİK TABLO	6
HIV TANI.....	8
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ.....	9
KRONİK İNFLAMASYON.....	11
HIV CD4+/CD8+ İLİŞKİSİ	15
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR.....	43

ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	55



SİMGELER KISALTMALAR

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	: Antiretroviral Therapy
BIC	: Bictegravir
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CD4+	: CD4 Pozitif T Lenfosit
CD8+	: CD8 Pozitif T Lenfosit
CMV	: Cytomegalovirus
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DTG	: Dolutegravir
DRV	: Darunavir
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVG	: Elvitegravir
FTC	: Emtricitabin
GALT	: Gut-Associated Lymphoid Tissue
gp120	: Glycoprotein 120
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HBV	: Hepatitis B Virus
HCV	: Hepatitis C Virus
INSTI	: Integrase Strand Transfer Inhibitor
LPS	: Lipopolysaccharide
NNRTI	: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PI	: Protease Inhibitor
RNA	: Ribonucleic Acid
RT	: Reverse Transcriptase
RTV	: Ritonavir
sCD14	: Soluble Cluster of Differentiation 14
TAF	: Tenofovir Alafenamid

TDF : Tenofovir Disoproksil Fumarat
TLR4 : Toll-Like Receptor 4
UNAIDS : Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO : World Health Organization



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. HIV Evreleme [25].....	6
Tablo 2. HIV Tedavisi İlaç Grupları [36].....	10
Tablo 3. HIV ART Tedavi Rejimleri [37].....	11
Tablo 4. Hastaların Klinik Özellikleri Ve Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı	24
Tablo 5. Tedaviye Göre Demografik Ve Klinik Karşılaştırmalar	27
Tablo 6. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı	29
Tablo 7. CD ⁺ ve CD4 ⁺ /CD8 ⁺ Oranına Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı	31
Tablo 8. Cinsiyet, Tedavi, Tanı Yılı Ve Komorbiditeye Göre Normalizasyon Süresi Değerlendirilmesi	34
Tablo 9. Normalizasyon Süresi İle Yaş, Viral Yük, CD4 ⁺ , CD8 ⁺ Ve CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 'ın Korelasyon Analizi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HIV Genomik Yapı [17]	3
Şekil 2. HIV Yaşam Döngüsü [20].....	4
Şekil 3. Çalışmaya Katılan Hastaların Dağılımı.....	19
Şekil 4. Cinsiyete Göre Dağılım.....	22
Şekil 5. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı-1	28
Şekil 6. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı-2	28
Şekil 7. CD+4 Değerine Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı.....	31
Şekil 8. CD4+/CD8+ Oranına Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı.....	32

GİRİŞ VE AMAÇ

HIV (Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu, dünya genelinde halk sağlığını tehdit eden ciddi bir hastalıktır. HIV, bağışıklık sisteminin işleyişini bozarak tedavi edilmediği takdirde AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu) olarak bilinen ölümcül bir duruma neden olabilir. HIV, özellikle bağışıklık sisteminin temel hücrelerinden olan CD4+ T hücrelerini hedef alarak bu hücreleri yok eder. Bu süreç, vücudun enfeksiyonlarla ve bazı kanser türleriyle mücadele yeteneğini zayıflatır [1].

HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi üzerinde özellikle CD4+ ve CD8+ T hücreleri arasındaki dengeyi bozarak etkisini gösterir. CD4+ T hücreleri, bağışıklık sistemini koordine ederek enfeksiyonlarla mücadele ederken, CD8+ T hücreleri enfekte hücreleri ortadan kaldırmaktan sorumludur. HIV enfeksiyonu sırasında CD4+ hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma olurken, CD8+ hücreleri genellikle artış gösterir. Bu durum, CD4+/CD8+ oranının bozulmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde CD4+/CD8+ oranı genellikle 1,5 ile 2,5 arasında kabul edilirken, HIV pozitif bireylerde bu oran ciddi şekilde düşebilir [2].

CD4+/CD8+ oranı, HIV enfeksiyonunun ilerleyişi ve bağışıklık sisteminin durumu hakkında kritik bilgiler sağlar. Antiretroviral tedavi (ART), HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini büyük ölçüde azaltarak CD4+ hücre sayısında artışa, CD8+ hücrelerinde ise azalmaya neden olur. Bu sayede, CD4+/CD8+ oranının düzelmesi mümkün hale gelir [3].

CD4+ ve CD8+ hücreleri, bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir ve yalnızca HIV'de değil, birçok hastalıkta bağışıklık yanıtının şekillenmesinde rol oynarlar. HIV enfeksiyonu sırasında subklinik CMV ve EBV replikasyonu, CD4/CD8 oranının düşük seviyelerde

kalmasına neden olabilir. CMV, özellikle CD8+ T hücrelerinde artışa yol açarak bağışıklık dengesizliğine katkıda bulunur [4]. COVID-19 hastalarında CD4 ve CD8 T hücreleri sayısında azalma yaygındır. Düşük CD4/CD8 oranı, ciddi klinik sonuçlarla ilişkilidir [5]. İlginç bir şekilde, COVID-19 hastalarında yüksek CD4/CD8 oranı, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir [6]. HIV ile yaşayan bireylerde düşük CD4/CD8 oranı, kanser riskinin artışıyla ilişkilidir. Bu, immünoşans ve kronik inflamasyonun katkı sağladığını gösterir [7]. CD4/CD8 oranı, sadece HIV değil, COVID-19, EBV ve CMV gibi hastalıklarda da prognoz değerlendirmesi için önemli bir biyobelirteçtir. Özellikle HIV'de, oran, fırsatçı enfeksiyon riskini öngörmede kullanılabilir [8]. CD4/CD8 oranı, immün durum ve hastalık prognozunun belirlenmesinde önemli bir göstergedir. Hem düşük hem de yüksek oranlar, hastalığın şiddetini ve sonuçlarını etkileyebilir. CD4 ve CD8 hücreleri, bağışıklık sisteminin temel taşlarıdır ve farklı hastalıklarda dengesizleşebilir. CD4/CD8 oranı, bağışıklık fonksiyonunu anlamada ve prognozu değerlendirmede güçlü bir biyobelirteçtir. Bu oran özellikle HIV, COVID-19, EBV, CMV ve kanser gibi durumlarda hastalık şiddeti ve tedavi başarısı hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, HIV tanısı konmuş bireylerde CD4+/CD8+ oranını değerlendirmek, bu oranın normalleşmesini etkileyen faktörleri incelemek ve bu oranın hastalığın seyrine, tedaviye yanıtına ve uzun dönem sağlık sonuçlarına etkisini ortaya koymaktır. Özellikle erken dönemde başlanan ART'nin, CD4+/CD8+ oranının düzelmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, yaş, cinsiyet, komorbiditeler, koenfeksiyonlar ve bağışıklık sisteminin genel aktivasyon durumu gibi faktörlerin de bu süreçte rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada bu faktörlerin her birinin ayrı ayrı incelenmesi ve CD4+/CD8+ oranının normalleşmesini sağlayacak stratejilerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

HIV TANIM

HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü), vücudun bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan CD4++ T lenfositlerini hedef alarak bu hücrelerin işlevlerini bozup sayılarını azaltan retrovirüs ailesinden bir virüstür. HIV enfeksiyonu tedavi edilmediği takdirde, bağışıklık sistemi zayıfladıkça AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) olarak bilinen son aşamaya geçmektedir. Bu aşamada CD4++ T hücre sayısı genellikle 200 hücre/mm³'ün altına düşer ve kişi, hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar veya kanserler gibi hastalıklarla karşı karşıya kalır [9]. AIDS hastalarında CD4++ hücre sayısındaki bu düşüşün, fırsatçı enfeksiyonlar ve diğer ciddi hastalıkların oluşmasına yol açan immün yetmezliğin başlıca nedeni olduğu belirlenmiştir [10].

HIV EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık 1981 yılında görülmeye başladıktan sonra, pandemi kısa sürede dünyaya yayılmış ve 10 yıl içinde 192 ülkede AIDS vakası bildirilmiştir. ART'deki gelişmelere rağmen, HIV enfeksiyonu hala dünya genelinde önemini sürdüren bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS) tarafından yayınlanan 2023 itibarıyla dünya genelinde HIV ile yaşayan insan sayısı 39,9 milyona ulaşmıştır. Bu bireylerin 38,6 milyonu yetişkinlerden (15 yaş ve üzeri), 1,4 milyonu ise çocuklardan (0-14 yaş) oluşmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerin %53'ünü kadınlar ve kız çocukları oluşturmaktadır. 2023 yılında, dünya genelinde 1,3 milyon

kişi yeni HIV enfeksiyonu alırken, yaklaşık 630.000 kişi AIDS ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmiştir. Tedaviye erişim açısından, HIV ile yaşayan kişilerin %86'sı HIV durumunu bilmekte, %77'si tedaviye ulaşabilmekte ve %72'sinde viral süpresyon sağlanmaktadır. Kadınlar için tedaviye erişim oranı %83 iken, çocuklar için bu oran %57 seviyesindedir. Ancak, erkeklerde tedaviye erişim oranı %72 ile daha düşük kalmıştır. 1995'ten bu yana yeni HIV enfeksiyonları %60 oranında azalmış, 2010'dan bu yana çocuklardaki enfeksiyon oranları ise %62 oranında düşmüştür. AIDS'e bağılı ölüm oranları ise 2004'ten bu yana %69, 2010'dan bu yana %51 azalma göstermiştir. Bu azalmalar cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, kadınlar ve kız çocukları arasında ölüm oranlarının %56, erkekler ve erkek çocukları arasında %47 azaldığı görülmektedir. Coğrafi dağılımda ise Afrika'nın doğu ve güney bölgelerinde HIV enfeksiyonu oranları oldukça yüksek seyretmekte ve kadınlar arasında enfeksiyon oranı %62 gibi bir seviyeye ulaşmaktadır. Dünyanın diğeri bölgelerinde ise HIV enfeksiyonları büyük ölçüde erkekler ve erkek çocukları arasında yoğunlaşmaktadır. UNAIDS'in 2025 hedefleri doğrultusunda, HIV ile yaşayan bireylerin %95'inin durumlarını bilmeleri, tedaviye erişenlerin %95'inin viral baskılanma sağlaması planlanmaktadır. Ancak bu hedeflere ulaşmada özellikle çocuklar için ciddi zorluklar bulunmaktadır; örneğiri, çocuklar arasında viral süpresyon oranı yalnızca %84'tür. Bu veriler, HIV/AIDS ile mücadelenin ilerlediğini ancak hedeflere ulaşmak için daha fazla çaba gerektiğini göstermektedir [11].

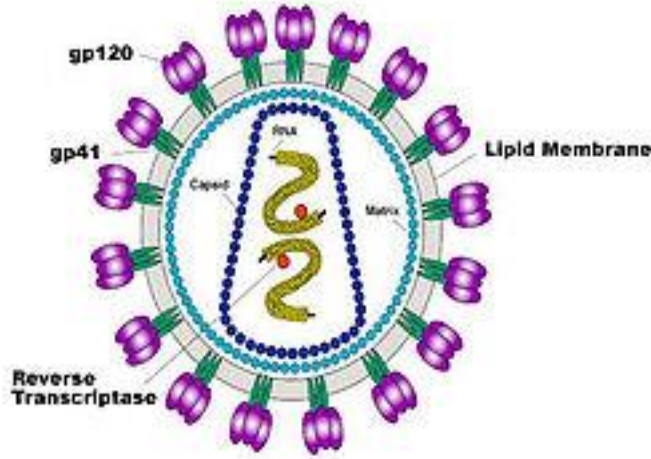
Türkiye'de ilk kez 1985 yılında HIV/AIDS vaka bildirimi yapılmış olup, HIV/AIDS C grubu bildirimi zorunlu olan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bireylerin ayrımcılığa ve damgalamaya uğramaması amacıyla süurveyans işlemleri gizlilik kurallarına uygun olarak yürütölmektedir [12]. 1986 yılında kan ve kan ürünleri HIV açısından taranmaya başlanmış, 1987 yılında ise kan, organ, doku donörlerinde, kayıtlı seks işçilerinde ve büyük ameliyatlari öncesinde serolojik testler uygulanmaya başlanmıştır [13].

Türkiye'de 1985 ile 15 Kasım 2022 tarihleri arasında doğrulama testi pozitif çıkan 36.500 HIV pozitif kişi ve 2.250 AIDS vakası bildirilmiştir. Bu vakaların %81'i erkek, %19'u kadındır. En sık rastlanan yaş grupları ise 25-29 ve 30-34 yaş aralığındadır. Bulaşma yolları incelendiğinde, vakaların %44'ünün cinsel yolla bulaştığı ve cinsel yolla bulaşan bu vakaların %69'unda bulaş yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğı tespit edilmiştir. Ayrıca, vakaların %1'inin damar içi madde kullanımıyla bulaştığı, %55,04'ünün ise bulaş yolunun bilinmediğı raporlanmıştır [12].

HIV VİRİON YAPISI VE GENOMİK ORGANİZASYON

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirus alt grubuna ait bir retrovirüstür. Genetik yapısı ve viral antijenlerdeki farklılıklarına göre HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki temel serotipi bulunmaktadır. HIV-1, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve AIDS pandemisinden sorumlu olan serotiptir; aynı zamanda mutasyon ve rekombinasyona yatkınlığı nedeniyle oldukça değişken bir genetik yapıya sahiptir. HIV-2 ise daha sınırlı bir coğrafi yayılım gösterir ve özellikle Batı ve Orta Afrika'nın bazı bölgelerinde bulunur [14]. Her iki serotip de birçok biyolojik özellik bakımından benzese de, HIV-2'nin HIV-1'e kıyasla daha düşük virülansa sahip olduğu, bulaşma riskinin daha az olduğu ve klinik seyrinin daha yavaş ilerlediği bilinmektedir [15].

HIV, dış yüzeyinde çift katmanlı bir lipid zar ile çevrilidir. Bu zar içerisinde, CD4++ reseptörlerine bağlanmada önemli rol oynayan gp120 proteini ve bu proteine bağlı olarak konak hücre zarı ile viral zarın kaynaşmasını sağlayan gp41 adlı glikoprotein yapılar bulunmaktadır [16].



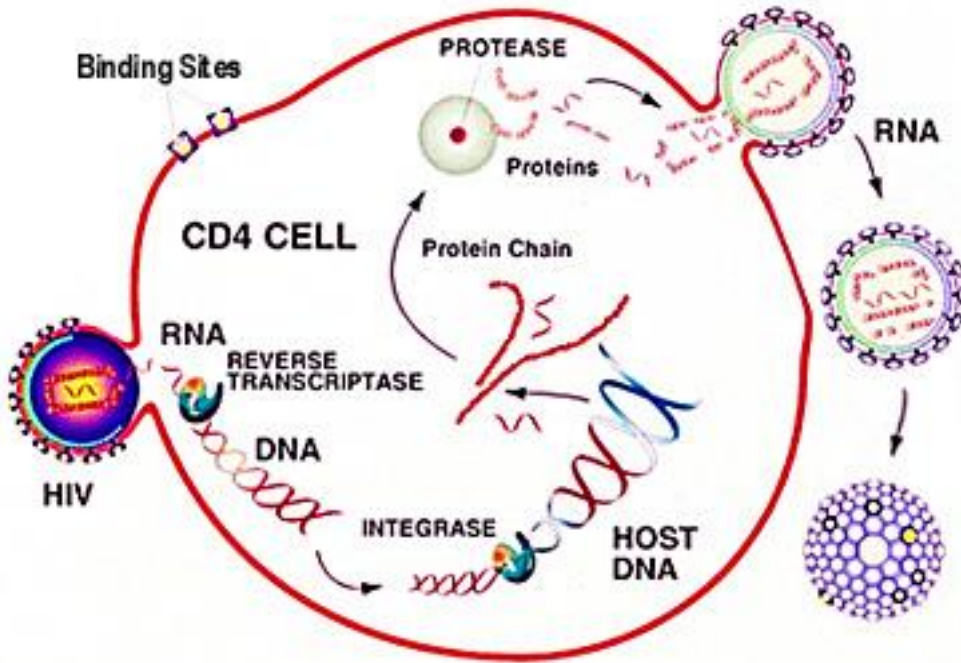
Şekil 1. HIV Genomik Yapı [17]

HIV YAŞAM DÖNGÜSÜ

HIV'in yaşam döngüsü, virüsün gp120 proteini aracılığıyla konak hücrenin yüzeyindeki CD4+ molekülüne bağlanmasıyla başlar [18]. Bu bağlanmanın ardından gp120, CCR5 veya CXCR4 olarak adlandırılan yardımcı reseptörlerden birine bağlanabilecek duruma gelir.

Yardımcı reseptörle gp120'nin etkileşime girmesi, HIV'in dış zarı ile konak hücrenin plazma zarının kaynaşmasını (füzyonunu) başlatır ve bu süreç gp41 proteini aracılığıyla gerçekleşir. Bu füzyon sonucunda, viral genomu içeren çekirdek, konak hücrenin sitoplazmasına girer.

HIV partikülleri, RNA'ya bağımlı DNA polimeraz olan ters transkriptaz (RT) enzimini taşır. RT enzimi, viral RNA'yı cDNA'ya çevirir. Bu süreçte RNA'yı cDNA-RNA kompleksinden ayırmak için RNaz aktivitesi gösterir ve cDNA ipliğini tamamlayan bir DNA ipliği daha sentezleyerek çift iplikli DNA oluşturur. Ters transkripsiyon tamamlandığında, viral genom, hücre çekirdeğine taşınır ve burada viral integraz enzimi aracılığıyla konak hücrenin DNA'sına entegrasyon gerçekleşir. Bu entegrasyonla birlikte viral DNA, provirüs olarak adlandırılır ve latent durumda kalabilir. Viral RNA sentezi için bir şablon görevi gören bu proviral DNA, hücre transkripsiyon faktörleri ve viral düzenleyici genler olan Tat, Rev, Nef ve Vpr gibi proteinler tarafından düzenlenir. Replikasyon döngüsünün sonunda, yeni hedef hücreleri enfekte edecek virüs partikülleri bir araya getirilir ve hücre zarından tomurcuklanarak serbest bırakılır. Bu aşama, HIV'in hücreden ayrılması ve yeni hücrelere yayılması ile sonuçlanır [19].



Şekil 2. HIV Yaşam Döngüsü [20]

HIV BULAŞ YOLLARI

HIV, enfekte bireylerin başta kan olmak üzere genital salgılar, tükürük, anne sütü, gözyaşı ve beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında bulunur. HIV'in başlıca bulaşma yolları korunmasız cinsel temas, enfekte kan ve kan ürünleriyle temas, ortak enjektör kullanımı ve mesleki maruziyet olarak bilinir. Ayrıca, enfekte anneden bebeğe gebelik sırasında, doğumda vajinal sekresyonlar ve kan yoluyla ya da emzirme ile bulaşma riski vardır [21]. Bulaşma riski, virüsün vücut sıvılarındaki yoğunluğuna, temasın süresine, bulaş yoluna ve temas eden kişinin bağışıklık sistemi ile genetik yapısına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, virüsün hücre tropizmi de bulaşmada etkili bir faktördür [22].

HIV'in dünya genelinde en yaygın bulaş yolu cinsel temastır ve korunmasız heteroseksüel, homoseksüel, oral veya anal ilişkiler yoluyla, kan, semen veya vajinal sekresyonlarla temas edildiğinde bulaşabilir. Genital salgılarda HIV ile enfekte mononükleer hücrelerin artmasına yol açan genital enfeksiyonlar, bulaş riskini daha da artırabilir [23]. Cinsel yolla HIV bulaşını inceleyen randomize klinik çalışmalar ve gözlemsel kohort çalışmaları, viral baskılamının sağlandığı HIV pozitif bireylerden HIV negatif partnerlerine cinsel yolla HIV bulaşının gerçekleşmediğini göstermiştir [23]. Bu bulgular doğrultusunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), UNAIDS ve CDC gibi sağlık otoriteleri, "Belirlenemeyen = Bulaştırmayan" (Undetectable = Untransmittable) sloganıyla etkin tedavi altında olan HIV pozitif bireylerin HIV bulaştırma riskinin olmadığını açıklamıştır. HIV'in sarılmak, dokunmak, sarılmak, aynı havuz, banyo ya da tuvaleti paylaşmak, kıyafetlerin ortak kullanımı, telefon kulaklığı kullanımı, gözyaşı ve ter gibi vücut sıvılarıyla ya da sivrisinek, böcek veya arı sokması yoluyla bulaşma olmamaktadır [24].

HIV EVRELEME

Etkili antiretroviral tedavi (ART) rejimlerinin devreye girmesiyle HIV enfeksiyonunun evrelemesi, tedavi sürecinde eskisi kadar büyük bir rol oynamasa da, epidemiyolojik değerlendirmeler ve araştırmalar için hala kullanılmaktadır. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2014 yılında HIV enfeksiyonuna yönelik sürveyans vaka tanımlarını revize etmiş ve enfeksiyonu 5 evrede (Evre 0, 1, 2, 3 ve bilinmeyen) sınıflandırmıştır. Bu evreleme sistemi, öncelikli olarak epidemiyolojik amaçlar için kullanılmaktadır ve hasta takibi, klinik araştırmalar ya da diğer tıbbi amaçlar için her zaman uygun olmayabilir.

- **Evre 0:** Bu evre, son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar.

Kişinin son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif veya belirsiz olup, tekrarlanan HIV testinin pozitif sonuç vermesi durumu bu evrede yer alır.

- **Evre 1, 2 ve 3:** Bu evreler, kişinin CD4++ T lenfosit sayısına dayanmaktadır. CD4++ T lenfosit sayısı mevcut değilse veya bilinmiyorsa, toplam lenfositlerin CD4++ T lenfosit oranı kullanılabilir.
- **Bilinmeyen Evre:** CD4++ T lenfosit sayısı veya oranı hakkında bilgi olmayan vakalar bu kategoride sınıflandırılır.
- **Evre 3:** Bu evre, fırsatçı bir hastalığın tanısı konulan bireylerde, CD4++ T lenfosit sayısına bakılmaksızın uygulanır.

Teşhis anındaki CD4++ T lenfosit sayısı veya oranları, vakaların uygun bir şekilde evrelendirilmesini sağlar. İzleyen dönemde ise CD4++ T lenfosit sayıları, hastalığın ilerlemesini ve hastaların düzenli olarak takip edilip edilmediğini izlemek için kullanılır [25, 26].

Tablo 1. HIV Evreleme [25]

Evre	AIDS Tanımlayıcı Hastalık	CD4++ T Lenfosit Sayısı veya Oranı
0	-	-
1	Yok	$\geq 500 \text{ mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	$200-499 \text{ mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$<200 \text{ mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

HIV KLİNİK TABLO

HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık olup, yapılan araştırmalar HIV enfeksiyonunun ilerleme hızının kişiden kişiye farklılık gösterebileceğini net bir şekilde ortaya koymuştur (30). Bu farklılıklara rağmen, HIV enfeksiyonu genel olarak üç ana dönemde tanımlanır: primer (akut) HIV enfeksiyonu, kronik asemptomatik dönem ve ileri evre/AIDS. Enfeksiyonun başlangıcında virüs, hangi yolla bulaşmış olursa olsun, hızla kana geçer ve virüs seviyesi hızla

artar. Virüs, bölgesel lenf düğümlerine yayılır ve bu süreç, bellek CD4++ T lenfositlerinin büyük ölçüde azalmasına, immün sistemin aktivasyonu ve inflamasyona neden olur, böylece CD8++ T lenfosit sayısında artış gözlenir [24]. CD8++ T lenfositlerindeki bu artış, virüs replikasyonunun kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynar. Akut HIV enfeksiyonunu genellikle 8-12 yıl süren kronik asemptomatik enfeksiyon dönemi takip eder. Bu dönemde, kandaki virüs replikasyonu büyük oranda kontrol altına alınmış olsa da, bağırsaklardaki virüs replikasyonu devam eder. Foliküler dendritik hücre ağında biriken hücre dışı virüs, zamanla bağışıklık sisteminin etkili spesifik tepkilerini sürdürmesini zorlaştırır ve bu durum lenfoid dokularda yapısal ve işlevsel bozulmalara yol açar [27]. Bu bozulmalar sonucunda virüs seviyesinde hızlı bir artış ve CD4++ T lenfosit sayısında ciddi bir düşüş meydana gelir, bu da hastalığın AIDS aşamasına ilerlemeye sebep olur. AIDS dönemi, CD4++ T lenfosit sayısının <200/µl'ye düşmesi ve fırsatçı enfeksiyonlar ile malignitelerin artışıyla karakterize edilir [28].

HIV Enfeksiyonu ile İlişkili Klinik Tablolar

1. Akut ve Erken HIV Enfeksiyonu:

HIV bulaşını takip eden ilk 6 ayı kapsayan dönem, “erken HIV enfeksiyonu” olarak adlandırılır ve bu sürecin 2-8. haftalarında ortaya çıkan belirtiler “akut HIV enfeksiyonu” ya da “Akut Retroviral Sendrom” olarak tanımlanır. Bu dönemde hastaların yaklaşık %70'i semptomatiktir. Semptomatik vakalarda ateş, ishal, farenjit, döküntü, lenf bezlerinde büyüme, ağrılı oral ve genital ülserler, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, eklem ve kas ağrıları gibi mononükleoz benzeri belirtiler görülür. Bu belirtiler genellikle 2 hafta içinde düzelir [29]. Semptomların daha şiddetli ve uzun sürdüğü vakalarda, asemptomatik vakalara kıyasla AIDS'e geçişin daha hızlı olduğu bildirilmiştir [30]. Bu dönem, hızlı viral replikasyonun yanı sıra, CD4++ T lenfosit düzeylerinde hızlı ve geçici bir düşüş ile karakterizedir. Yüksek viral yük nedeniyle hastalar bu dönemde oldukça bulaşıcıdır [31].

2. Kronik HIV Enfeksiyonu:

Asemptomatik Enfeksiyon: Bu dönem, virüsün alınmasından sonra genellikle 8-10 yıl süren "klinik latent dönem" olarak bilinir. Dönemin süresi, kişinin bağışıklık yanıtı, virüsün bulaşma şekli ve virüsün virülansı gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. HIV'in vücuda girdikten sonraki 6 ay içinde viral yük sabit bir seviyeye ulaşır ve CD4++ T lenfosit sayısının azalması durdurulur. HIV replikasyonu devam ederken, CD4++ T lenfosit üretimi de hızlanır ve bu süreçte foliküler dendritik hücreler, serbest virüs ve enfekte CD4++ T hücrelerini

yok eder. Bu süreç, bir denge kurulmasına yardımcı olur. Denge noktasındaki viral yük, enfeksiyonun gidişatını belirleyici bir faktördür. Tedavi almayan vakalarda CD4++ T hücre sayısı, yılda ortalama 50-90 hücre/mm³ azalır. Bazı vakalarda bu dönemde persistan jeneralize lenfadenopati (genişlemiş lenf bezleri) görülebilir [32].

Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu: Bu aşamada ortaya çıkan hastalıklar, AIDS tanımlayıcı değildir (Tablo 2), ancak HIV enfeksiyonunda daha sık ve şiddetli olarak görülürler. Genellikle deri ve mukozalarda enfeksiyonlar görülür [33].

AIDS: CD4++ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve/veya AIDS'i tanımlayan hastalıklardan birinin varlığı ile tanımlanır. Bu dönemde ciddi bir immünsüpresyon söz konusudur [33].

İleri HIV Enfeksiyonu: CD4++ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olması ve/veya AIDS tanımlayan hastalıklardan birinin varlığı ile tanımlanır. Bu aşamada antiretroviral tedavi almayan hastaların ortalama yaşam süresi 12-18 ay arasında değişmektedir [33].

HIV TANI

İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra laboratuvarı uygun tanı testleriyle HIV enfeksiyon varlığı doğrulanır. Laboratuvar tanısı virus izolasyonu, antiviral antikorların tespiti, antijen tespitine ve viral nükleik asit varlığına dayanır [34].

Günümüzde, erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklarda HIV taraması için başlangıç testi olarak, hem HIV-1 hem de HIV-2 antikorlarını ve aynı zamanda HIV-1 p24 antijenini tespit edebilen, "combo" adıyla bilinen dördüncü kuşak ELISA testleri önerilmektedir. Bu testlerin duyarlılığı oldukça yüksektir (Duyarlılık:>%99,7, özgüllük:>%99,5) ve pencere dönemini önemli ölçüde kısaltarak, enfekte bireyleri yaklaşık 14. günde tespit edebilir. Güncel HIV algoritmasına göre, laboratuvarlar dördüncü kuşak ELISA testiyle elde ettikleri reaktif sonuçları, HIV-1/HIV-2 ayrımı yapan hızlı antikor testleriyle doğrulamak zorundadır. Bu doğrulama işlemi için ilk olarak "lateral-flow" metoduna dayalı Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test kullanılmıştır. Daha sonra, 2014 yılında CDC'nin önerisiyle doğrulama testi olarak Geenius™ HIV 1/2 Supplemental System test kiti algoritmaya eklenmiştir. Bu testin avantajları arasında hızlı sonuç verme, sonuçların otomatize okuyucu tarafından okunması ve belirsiz sonuçların azlığı yer almaktadır. DSÖ ve CDC, daha önce doğrulama için tercih edilen 'Western-Blot' ve 'Line Immunoassay' testlerinin kullanımını artık önermemektedir. HIV

enfeksiyonunun ekliip d6nemi, enfeksiyonun ilk aşamasıdır ve yaklaşık 10 g6n s6rer. Bu d6nemde enfeksiyon varlığı mevcut tanı testleriyle saptanamaz. Ancak enfeksiyonun 12.-14. g6nlerinde, viral n6kleik asit n6kleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile tespit edilebilir hale gelir. Kısa bir s6re sonra HIV-1 p24 antijeni de saptanabilir d6zeye ulaşır. Enfeksiyonun yaklaşık 666nc6 haftasından itibaren, bağışıklık sisteminin yanıtı ile birlikte HIV-1'e 6zg6 antik6rlar tespit edilebilir hale gelir [35].

6lkemizde, 2018 yılında g6ncellenen HIV tanı algoritması DS6'n6n 6nerileri doğrultusunda d6zenlenmiş olup, 6zellikle erken d6nem HIV enfeksiyonlarının teşhisinin ve doğrulama s6recinin kısaltılması hedeflenmiştir. Ulusal algoritmada tarama i6in 4. kuşak ELISA testi, doğrulama i6inse antik6ra dayalı hızlı imm6nokromatografik test 6nerilmektedir 50,52.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Antiretroviral tedavinin temel hedefleri; mortalite ve morbiditeyi azaltmak, yaşam s6resini ve kalitesini artırmak, imm6nolojik fonksiyonları iyileştirmek ve plazma HIV viral y6k6n6 en y6ksek seviyede ve kalıcı bir şekilde baskılayarak hastalığın bulaşmasını 6nlemektir. 2015 yılından itibaren, CD4++ T lenfosit sayısı na bakılmaksızın, HIV enfeksiyonu tanısı alan herkese antiretroviral tedavi başlanması 6nerilmektedir [34]. Antiretroviral ila6lar, HIV'in replikasyon d6ng6s6n6n farklı aşamalarına etki ettikleri i6in, NRTI, NNRTI, proteaz inhibit6rleri (PI), INSTI ve giriş inhibit6rleri (CCR5 antagonisti, f6zyon inhibit6r6) gibi farklı gruplara ayrılırlar [36].

Tablo 2. HIV Tedavisi İlaç Grupları [36]

İlaç Grubu	Örnek İlaçlar
Nükleozid ve Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)	Zidovudin (AZT), Didanozin (ddI), Stavudin (d4T), Lamivudin (3TC), Abakavir (ABC), Tenofovir disproksil fumarat (TDF), Tenofovir aleanamid fumarat (TAF), Emtrisitabin (FTC)
Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)	Nevirapin, Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Rilpivirin
Proteaz İnhibitörleri (PI)	Sakinavir (SQV), Ritonavir (RTV), İdinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Fosamprenavir (FPV), Lopinavir (LPV), Atazanavir (ATV), Tipranavir (TPV), Dorunavir (DRV)
İntegraz İnhibitörleri (INSTI)	Biktegravir, Dolutegravir, Raltegravir, Kabotegravir
Giriş İnhibitörleri	Enfuvirtid (ENF), Maravirok (MVC)

HIV ART Tedavisi

HIV enfeksiyonunun tedavisinde önerilen antiretroviral tedavi rejimleri, bireyin gebe kalma isteği veya gebelik durumu, eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz varlığı, komorbiditeler (diğer tıbbi durumlar) ve kullanmakta olduğu ilaçlar dikkate alınarak belirlenmelidir. Daha önce tedavi almamış bireylerde ART'ye başlamadan önce genotipik direnç testi yapılması önerilmektedir. Eğer direnç testi sonuçları beklenmeden tedaviye başlanacaksa, genetik bariyeri yüksek bir tedavi rejimi seçilmelidir. Genellikle tedavi rejimi, NRTI sınıfından iki ilaca ek olarak PI, NNRTI veya INSTI sınıfından bir ilaç eklenerek oluşturulur [37].

Tablo 3. HIV ART Tedavi Rejimleri [37]

Tedavi Rejimi	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
2 NRTI + INSTI	ABC/3TC + DTG, ABC/3TC/DTG, TAF/FTC/BIC	TAF/FTC veya TDF/XTC* + DTG, TAF/FTC veya TDF/XTC* + RAL
2 NRTI + NNRTI	TAF/FTC veya TDF/XTC* + DOR, TDF/3TC/DOR	TAF/FTC veya TDF/XTC* + EFV, TDF/FTC/EFV, TAF/FTC veya TDF/XTC* + RPV, TAF/FTC/RPV, TDF/FTC/RPV
2 NRTI + PI/r veya PI/c	TAF/FTC veya TDF/XTC* + DRV/c veya DRV/r, TAF/FTC/DRV/c	-
1 NRTI + INSTI	XTC + DTG, 3TC/DTG	-
*XTC = FTC veya 3TC		

KRONİK İNFLAMASYON

İnflamasyon, patojenleri ortadan kaldırarak ve doku onarımı ile iyileşme süreçlerini teşvik ederek konağı zararlı ajanlardan (bakteri, virüs, toksin vb.) korumaya yönelik immün ve non-immün hücrelerin aktivasyonu ile karakterize edilen bir süreçtir [38]. Normal bir inflamatuvar yanıt, pek çok iyi programlanmış mekanizmadan oluşur. Akut inflamatuvar yanıt hızla başlar, kısa sürede şiddetlenir ve genellikle birkaç gün içinde sona erer. Ancak, patojen kaynaklı uyarı devam eder veya inhibitör mekanizmalar düzgün çalışmazsa inflamatuvar yanıt durdurulamaz ve bu durum, genellikle kronik inflamasyona yol açacak şekilde yeni özellikler kazanır [39]. İnflamatuvar yanıtın kapsamı ve derecesine bağlı olarak, metabolik enerjiyi koruma ve bağışıklık sistemine daha fazla enerji sağlama amacıyla metabolik ve nöroendokrin değişiklikler meydana gelebilir [40]. Bu durum, bireyde halsizlik, yorgunluk, azalan libido, iştah kaybı, uyku bozuklukları, yüksek kan basıncı, dislipidemi ve insülin direnci gibi enerji tasarrufu sağlamaya yönelik tepkilere neden olabilir [41]. DNA hasarı, telomer işlev bozukluğu, epigenomik bozulmalar, mitojenik uyarılar ve oksidatif stres, inflamasyonun içsel (endogen) sebepleridir. Kronik enfeksiyonlar, yaşam tarzı, obezite, mikrobiyom dengesizliği, beslenme

alışkanlıkları, sosyal ve kültürel faktörler ile çevresel toksinler ise inflamasyonun dışsal (eksojen) nedenleri arasında yer alır [41]. Günümüzde kronik inflamatuvar hastalıklar, dünya genelinde ölümlerin %50'sinden fazlasına sebep olmakta ve iskemik kalp hastalığı, inme, maligniteler, diyabet, kronik böbrek hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla ilişkili hastalıklar en büyük ölüm nedenleri arasında yer almaktadır [42].

HIV ve Kronik İnflamasyon

HIV ile yaşayan kişilerde (PLWH) etkin ve kolay erişilebilir ART, bağışıklık yanıtlarını iyileştirmiş ve bu bireylerde morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Günümüzde HIV ile yaşayan kişilerin yaşam beklentisi, HIV ile enfekte olmayan bireylere oldukça yakın düzeydedir [43]. Ancak, artan yaşam beklentisi ile birlikte yaşlanmanın HIV enfeksiyonu üzerindeki etkileri de belirginleşmeye başlamıştır. ART tedavisi sayesinde HIV replikasyonu tespit edilemeyen seviyelere indirilebilmekte ve AIDS ile ilişkili hastalıklara bağlı ölümler azalmaktadır. Ancak, HIV RNA düzeyleri saptanamaz hale gelse bile, HIV ile ilişkili kronik ve persistan inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir [44].

HIV enfeksiyonu, kronik immün aktivasyon ve inflamasyonun bir sonucu olarak normal yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır. Bu nedenle, genellikle yaşlı nüfusu etkileyen nörobilişsel bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, metabolik sendrom, kırılmalık, kemik anomalileri ve HIV ile ilişkisiz kanserler gibi AIDS dışı çeşitli bozukluklar, HIV ile yaşayan bireylerde daha erken yaşlarda gelişebilmektedir [45]. Ayrıca, bu bireylerde birden fazla hastalığın (polimorbidite) bir arada görülme sıklığı da artmıştır [46]. Bağırsakla ilişkili lenfoid doku (GALT), bağırsak homeostazını koruyan mukozal bağışıklık için kritik bir rol oynar. Vücuttaki CD4⁺⁺ T lenfositlerinin büyük bir kısmını barındıran GALT, HIV enfeksiyonunun ana hedeflerinden biri olup, aynı zamanda virüsün kalıcılığı için bir rezervuar işlevi görür. HIV enfeksiyonu sonrası birkaç hafta içinde, yüksek seviyedeki viremi nedeniyle virüs vücut genelindeki dokulara yayılır ve bağırsaklardaki CD4⁺⁺ T hafıza hücrelerinde ciddi bir azalmaya neden olur. Bu hücre kaybı, bağırsak epitelinde bulunan **tight-junction** yapıların bozulmasına yol açar ve bu bozulma, enfeksiyondan sonraki altı ay içinde ART tedavisine başlanmış olsa bile tam anlamıyla onarılamayabilir [47]. Bağırsak duvarındaki bu bozulma, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklere (disbiyoz) ve kronik immün aktivasyon ile inflamasyona neden olan bakteri ürünlerinin dolaşıma salınmasına (mikrobiyal translokasyon) yol açar [48].

HIV ile yaşıyan bireylerde, bağırsak duvarındaki hafıza T hücrelerinin kaybı ve mukozal bariyerin bozulması sonucunda mikrobiyal translokasyon meydana gelir. Bu durum, bağırsakların süzgeç görevi görememesi nedeniyle özellikle gram negatif bakterilerin hücre duvarı bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünlerin kana serbestçe karışmasına ve inflamatuvar süreci başlatmasına yol açar. Bağırsak geçirgenliği artmış bireylerde dolaşıma karışan bakteriyel LPS, sCD14 adlı bir proteine bağlanır. LPS/sCD14 kompleksi, Toll-benzeri Reseptör 4'ü (TLR4) aktive eder ve bu aktivasyon, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur [49]. HIV ile enfekte bireylerde, hepatit C virüsü (HCV), hepatit B virüsü (HBV), sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi virüslerle birlikte gelişen koenfeksiyonlar, kronik inflamasyonu daha da artırabilir. Özellikle CMV, bağırsak epitel yapısını bozarak bakteriyel translokasyona neden olur, bu da mikrobiyal ürünlerin dolaşıma daha fazla karışmasına yol açar [50]. CMV aynı zamanda, inflamasyonu baskılayan yolaklar üzerinden HIV enfeksiyonunu etkileyebilir. **PD-1** reseptörlerinin lenfositlerde artmış ifadesi ve **IL-10** salınımı ile HIV enfekte hücrelerin sağkalım süresini uzatarak aktif HIV replikasyonuna katkıda bulunur [51].

Sürekli immün aktivasyon ve inflamasyon, **TGF- β** üretimini artırarak lenfoid dokularda kollajen sentezini teşvik eder ve fibrozise neden olur. Lenfoid dokuların yapısal bozulması sonucunda, naif T lenfosit havuzunda progresif bir azalma gözlenir. Antiretroviral tedavi (ART), HIV replikasyonunu güçlü bir şekilde baskılayarak immün aktivasyonu azaltır, ancak lenfoid dokulardaki bu patolojilerin ne ölçüde tersine çevrildiği ve doku mimarisinin ne kadar restore edildiği henüz tam olarak bilinmemektedir [52].

HIV ve Kronik İnflamasyon Sonucu

HIV ile yaşıyan kişilerde görülen metabolik değişiklikler, virüsün neden olduğu bağışıklık sisteminin erken bozulmasıyla başlayan ve ardından sitokin ağında derin değişikliklerle kalıcı inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar [53]. HIV enfeksiyonunun neden olduğu kalıcı inflamasyon ve kronik immün aktivasyon, etkili ART'ye rağmen AIDS dışı komorbiditelerde artışla ilişkilidir. HIV enfeksiyonu, oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin anormal üretimi yoluyla endotel disfonksiyonuna, doku hasarına, kronik inflamasyona ve otofaji mekanizmasının bozulmasına neden olur [54].

Etkili ART'ye rağmen, HIV enfeksiyonu uzun vadede merkezi sinir sistemi (SSS) hasarına yol açabilir. Enfeksiyonun erken döneminde (<3 gün), HIV'in SSS'ye girmesiyle

birlikte beyin omurilik sıvısında (BOS) monosit/makrofaj serisi hücreler tarafından salınan çeşitli mediatörler artar ve kan-beyin bariyeri bozulur [55]. SSS'deki inflamasyonun devam etmesi, HIV ile ilişkili bilişsel bozulma ve depresyonla ilişkilendirilmiştir [56]. Bilişsel bozulma, HIV ile yaşayan bireylerde 40 yaşından itibaren gelişebilir ve klinik belirtiler ortaya çıkana kadar sessiz kalabilir [57].

HIV ile yaşayan bireylerde kalp hastalığı riski, genel popülasyona kıyasla iki kat daha yüksektir. Oksijen radikallerinin oluşturduğu hasar ve proinflamatuvar sitokinler, yaşlı popülasyondakine benzer şekilde endotel hasarına yol açar. Ayrıca endotel dokunun kendini tamir etme yetisi, yaşlanma ve inflamasyonun etkisiyle azalır. HIV'in yapısal proteinlerinden Tat, endotel hücrelerinde monosit kemoatraktan protein 1 ve adezyon moleküllerinin ifadenmesini uyarır. Nef proteini ise aterosklerozun önemli göstergelerinden biri olan köpüksü hücre oluşumunu artırır; monosit ve makrofajların inflamatuvar karakter kazanmasına yol açar [58].

HIV enfekte olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, HIV ile yaşayan kişilerde osteoporoz görülme sıklığı neredeyse dört kat daha fazladır. LPS ve IL-17 gibi proinflamatuvar belirteçlerin seviyeleri, HIV ile yaşayan bireylerde yüksektir ve bunlar osteoklastik aktiviteyi uyarabilir. HIV ile yaşayan bireylerin B hücreleri, HIV negatif bireylerden farklı olarak yüzeylerinde RANKL ifade edebilir ve bu da osteoklastik aktivitenin artmasına sebep olabilir [59].

HIV ile yaşayan bireylerde immünsüpresyon ve onkojenik virüslerle koenfeksiyonlar nedeniyle kansere yakalanma riski daha yüksektir. HIV, ayrıca inflamasyon yollarının aktivasyonu, ART toksisitesi veya doğrudan kanserojen etki yoluyla kansere neden olabilir [60]. CDC, HIV ile yaşayan bireylerdeki maligniteleri AIDS tanımlayıcı kanserler (ADC'ler) (Kaposi sarkomu, Burkitt lenfoma ve rahim serviks kanseri) ve AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler (NADC'ler) olarak sınıflandırmıştır [61]. ART kullanımına rağmen, HIV ile yaşayan bireylerde NADC insidansı genel popülasyona göre iki kat daha fazladır [62]. Son yıllarda NADC vakalarının sayısında artış görülürken, ADC vakalarında azalma kaydedilmektedir [63].

Günümüzde HIV enfeksiyonunun, kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilen insülin direnci ve diyabet (DM) gelişimine neden olduğu gösterilmiştir [64].

HIV CD4+/CD8+ İLİŞKİSİ

HIV Popülasyonunda CD4+/CD8+ Oranı

CD4+ ve CD8+ hücreleri, T lenfositlerinin iki ana alt tipidir ve belirgin yüzey belirteçlerine ve işlevlere sahiptir. CD4+ hücreleri genellikle yardımcı veya indükleyici hücreler olarak bilinirken, CD8+ hücreleri sitotoksik veya baskılayıcı hücreler olarak adlandırılır. Bu hücreler, lenf düğümlerinde bulunmalarının yanı sıra kanda da dolaşırlar. Sağlıklı bireylerde normal CD4+/CD8+ oranı net bir şekilde tanımlanmamış olsa da, genellikle 1,5 ile 2,5 arasındaki oranlar normal kabul edilir. Ancak bu oran, yaş, cinsiyet, etnik köken, genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve enfeksiyonlar gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilir [65]. CD4+/CD8+ oranındaki dengesizlikler, bağışıklık sisteminin işleyişi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Düşük veya tersine dönmüş bir CD4+/CD8+ oranı, bağışıklık sisteminin bozulduğunu gösterebilir ve bu durum hem HIV enfeksiyonu olan hem de enfekte olmayan kişilerde bağışıklık yaşlanması, kronik inflamasyon ve değişmiş bağışıklık fonksiyonları ile ilişkilendirilir [66].

CD4+/CD8+ oranındaki ters dönme (CD8+ hücrelerinin CD4+ hücrelerine göre baskın hale gelmesi) yaşla birlikte daha yaygın hale gelir. Örneğin, 20-59 yaş arası bireylerin yaklaşık %8'inde tersine dönmüş bir oran görülürken, 60-94 yaş arası kişilerde bu oran %16'ya çıkar [67]. Ayrıca, tüm yaş gruplarında kadınların bu ters orana sahip olma olasılığı erkeklere göre daha düşüktür. Bu farkın, yaşa ve hormonlara bağlı timus atrofisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hormonal etkilerin CD4+/CD8+ oranı üzerindeki etkisi, düşük östrojen seviyeleri olan kadınlarda (örneğin, prematüre over yetmezliği olanlar) düşük oranlar ile açıklanmaktadır. Hayvan modelleri, yaşlanma ve menopoz sonrasında CD4+/CD8+ oranının düştüğünü göstererek bu ilişkinin önemini vurgulamaktadır [68]. Timus bezinin işlevselliği HIV tedavisinde daha iyi oran iyileşmesi ile bağlantılıdır [69].

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun doğal seyri, dolaşımdaki CD4+ ve CD8+ T lenfositleri üzerinde zıt etkiler yaratır. HIV, CD4+ hücrelerini azaltmadan önce, enfeksiyona yanıt olarak genellikle CD8+ hücreleri artış gösterir ve bu da düşük bir CD4+/CD8+ oranına yol açar [70]. ART altında bazı hastalar, CD4+ sayılarında iyileşme ve CD8+ hücrelerinde azalma yaşar, bu da oranı normale döndürebilir. Ancak bazı bireylerde, virüsün baskılanmasına ve CD4+ düzeylerindeki iyileşmeye rağmen, dolaşımdaki yüksek CD8+ hücre seviyeleri korunur ve oran iyileşmez [71].

Yakın zamanda yapılan 334 virolojik olarak baskılanmış hasta üzerinde yapılan kesitsel bir çalışma, tedavi sırasında düşük bir CD4+/CD8+ oranının, tek kopya analiziyle tespit edilen kalıcı HIV viremisini (1 kopya/ml altında) öngördüğünü göstermiştir [72]. Bu kalıntı vireminin düşük CD4+/CD8+ oranının bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemekle birlikte, bu ilişki, virolojik olarak baskılanmış hastalardaki uyumsuz bağışıklık aktivasyonu ve bağışıklık yaşlanmasını ortaya koymaktadır. Bugün, daha fazla araştırmacı bu oranın bir biyomarker (biyolojik gösterge) olarak kullanımını araştırmakta ve HIV pozitif popülasyondaki CD4+/CD8+ oranı ile sonuçlar arasındaki bağlantıyı incelemektedir [73].

Düşük bir oran, mutlak CD4+ sayısından ziyade hepatit B ve sarı humma aşlarına beklenen yanıtın alınamamasıyla ilişkilidir. Düşük oranlar, HIV ile birlikte nörobilişsel bozuklukların, akciğer kanserinin ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının gelişimiyle ilişkilendirilmiştir, ayrıca aktif CD8+ hücrelerinin yüksek seviyeleri de kalp krizi ile bağlantılıdır [74].

Daha fazla kanıt, CD4+/CD8+ oranlarını normale döndüremeyen HIV pozitif bireylerde genel morbidite ve mortalite riskinin arttığını göstermektedir [75]. Bu oran, yaşa bağlı hastalıkların göstergeleriyle, örneğin karotid intima-media kalınlığı, arter sertliği, glomerüler filtrasyon hızı ve sarkopeni ile bağımsız olarak ilişkilidir. Bu çalışmalar, enfekte olmayan yaşlı popülasyonlarda gözlemlenen değişmiş bağışıklık fonksiyonu ve kronik inflamasyonun benzer kanıtlarını ortaya koymaktadır; ancak HIV pozitif popülasyonda, bağışıklık aktivasyonu ve yaşlanma daha genç yaşlarda görülmektedir [76].

Düşük CD4+/CD8+ oranı ile kötü sonuçlar arasındaki bağlantı giderek güçlense de, tüm çalışmalar bu konuda hemfikir değildir. Virolojik olarak baskılanmış bireyleri inceleyen son bir gözlemsel kohort çalışmasında, CD4+/CD8+ oranının AIDS dışı mortaliteyi öngörmediği, ancak düşük CD4+/CD8+ oranı ve yüksek CD8+ sayısının, genel olarak sağlıklı olan bir HIV popülasyonunda, AIDS kaynaklı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur [77].

Erken etkili ve kesintisiz ART CD4+/CD8+ oranını iyileştirir. Aynı zamanda, erken ART'nin HIV rezervuarının boyutunu küçülttüğü gösterilmiştir [78]. Bu nedenle, CD4+/CD8+ oranının HIV rezervuarını temsil eden bir belirteç olarak kullanılması araştırılmaya değer bir hipotezdir. Araştırmacılar, CD4+/CD8+ oranı ile periferik kan hücrelerindeki entegre HIV-DNA seviyeleri arasında bir bağlantı kurmuşlardır. Benzer şekilde, CD4+/CD8+ oranı ile HIV proviral DNA taşıyan CD4+ T hücrelerinin sıklığı arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir

[79]. Ayrıca, ART sırasında düşük CD4+/CD8+ oranları, HIV RNA baskılanmasına rağmen sürekli olarak daha yüksek HIV-DNA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [80].



GEREÇ ve YÖNTEMLER

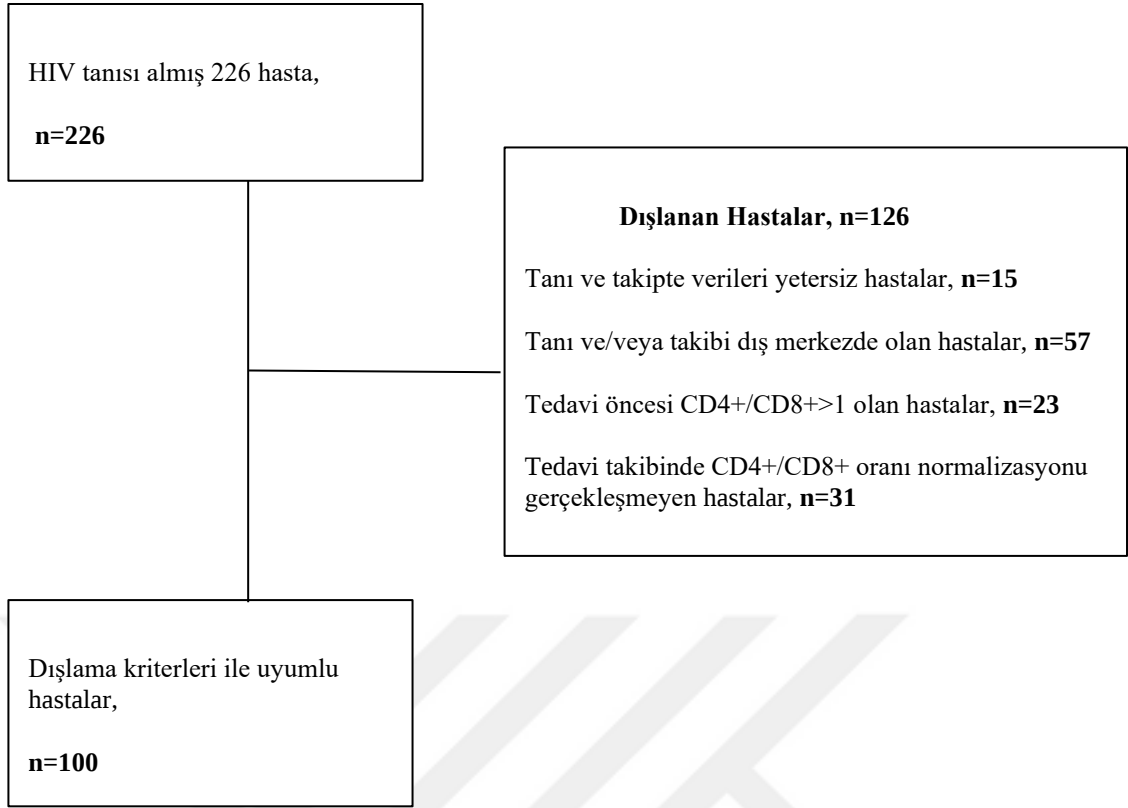
Çalışmanın konusu; ‘HIV Tanısı Olan Hastaların CD4+/CD8+ Oranının Değerlendirilmesi, Oranın Normalleşmesini Belirleyici Faktörler’ olarak belirlenmiştir.

Etik Kurul;

Çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27.02.2024 tarih ve 2024.28.02.13 protokol numaralı etik kurul onayı (EK-1) alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmanın Evreni;

Çalışmada 01.01.2010 ve 01.12.2023 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine başvurmuş, ELISA ve Western Blot testiyle HIV enfeksiyonu tanısı doğrulanmış, ayaktan ve/veya yatırılarak takip edilen kişilerin dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Daha önce HIV enfeksiyonu tanısı sebebiyle takip ve tedavisinde ilk hastane başvurusuna ait laboratuvar verilerine ulaşılabilen, tedavi öncesi CD4+/CD8+ <1 olan, 18 yaşından büyük 100 hasta ardışık olarak çalışma kapsamına alınmıştır.



Şekil 3. Çalışmaya Katılan Hastaların Dağılımı

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. 18 yaş üstü olmak
2. anti HIV pozitif olmak
3. 01.01.2010 ve 01.12.2023 tarihleri arasında başvurmuş olmak
4. Tedavi öncesi CD4+/CD8+ <1 olmak

Hariç tutma kriterleri;

1. 18 yaş altı olmak
2. Tanı ve takibi dış merkezde olmak
3. 01.01.2010 öncesi ve 01.12.2023 tarihleri sonrası tanı almış olmak
4. Tedavi öncesi CD4+/CD8+ >1 olmak

5. Tanı ve takipte verileri yetersiz olan hastalar

Çalışmanın finansmanı;

Çalışmanın tüm maddi giderleri çalışmanın yürütücüleri tarafından karşılanmıştır, herhangi bir maddi yardım kullanılmamıştır.

Çalışmanın Türü;

Çalışma retrospektif, kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır.

Değerlendirmeye alınan veriler;

Çalışmada CD4+/CD8+ normalizasyonu ile ilişkili faktörler; kişilerin yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, komorbidite türü, hepatit B ve C koenfeksiyonu , başlangıç ve CD4+/CD8+ >1 olduğu dönemdeki lenfosit düzeyi, HIV RNA düzeyi, CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayısı, CD4+/CD8+ oranı, HIV RNA düzeyi, AIDS varlığı , viral yükün normalizasyona etkisi, başlanılan ART(Antiretroviral tedavi) tedavisinin viral yük baskılanmasına ve normalizasyona etkisi araştırılması gibi normalizasyon ile ilişkili faktörlerin araştırıldı. CD4+/CD8+ normalizasyonu iki ardışık hastane başvurusunda CD4+/CD8+ >1 olarak tanımlandı.

Çalışmaya katılan hastaların verileri Microsoft Excell programında her hasta için oluşturulan alana ayrı ayrı not edilmiştir.

İstatistik Analiz;

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre **Ki-Kare ve Fisher testleri** kullanılarak karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (**histogram ve olasılık grafikleri**) ve analitik yöntemlerle (**Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri**) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için **Mann Whitney U testi** yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin korelasyonunda **Spearman Korelasyon Testi** yapılmıştır. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak

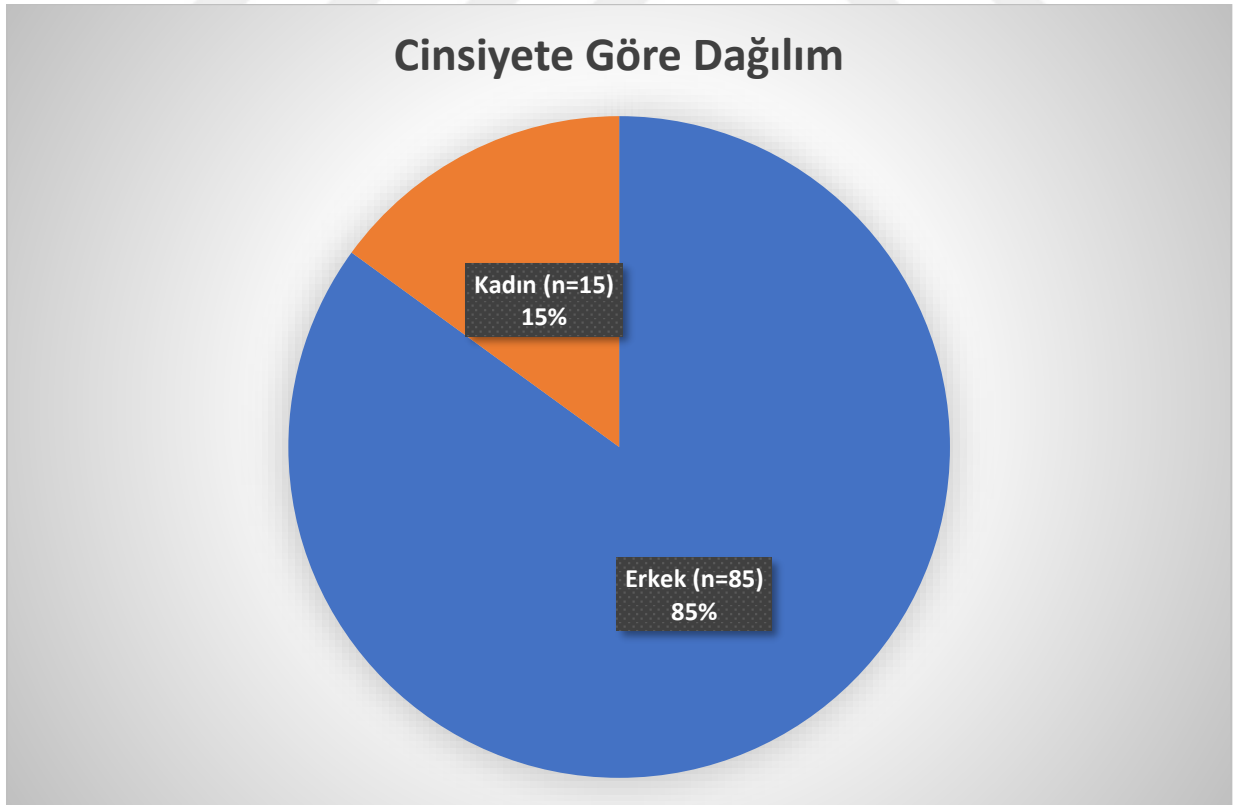
kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışmaya 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $40,31 \pm 12,61$ (Medyan:37,5, Min: 22, Max:73) yıl olarak saptanmıştır.

Hastaların %15' kadın, %85'i erkekti (Şekil 4).



Şekil 4. Cinsiyete Göre Dağılım

Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçlarının dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. İlk tanı yılına göre hastaların %71'inin 2020'den sonra teşhis aldığını, %29'unun ise 2020'den önce tanı aldığını göstermektedir.

CD4+ hücre sayıları incelendiğinde, hastaların %56'sının CD4+ hücre sayısı 500'ün üzerindedir, %27'si 351-500 aralığında, %11'i 200-350 aralığında ve %6'sı 200'ün altında CD4+ hücre sayısına sahiptir.

CD8+ hücre sayısına bakıldığında, hastaların %68'inin CD8+ sayısı 1000'in üzerindedir, %23'ü 751-1000 aralığında, %7'si 500-750 aralığında ve %2'si 500'ün altındadır.

CD4+/CD8+ oranında, hastaların %36'sının 0.41-0.6 aralığında olduğu, %23'ünün 0.21-0.4, %19'unun 0.61-0.8 ve %15'inin 0.2'nin altında olduğu görülmektedir.

Tedavi protokollerinde, hastaların %58'inin INSTI (integrase inhibitörleri) kullandığı, %42'sinin ise NRTI+PI (nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri + proteaz inhibitörleri) kombinasyonu kullandığı görülmektedir. Spesifik tedavi rejimleri açısından en yaygın kullanılan kombinasyonlar TAF/FTC/BIC (%40) ve DTG+TDF/FTC (%33) olmuştur.

HIV viral yük dağılımına bakıldığında, %46'sının viral yükü 10.000-100.000 arasında, %25'inin 100.001-500.000 arasında, %17'sinin 500.000'in üzerinde ve %12'sinin 10.000'in altında olduğu görülmektedir.

HIV kontrolü açısından, hastaların %64'ü 0-6 ay aralığında HIV kontrolü altına alınmıştır (HIV-RNA tespit edilemez düzeye düşmüştür), %24'ü 6-12 ayda, %4'ü 1-2 yıl arasında, diğer %4'ü ise 2 yıldan uzun sürede kontrol altına alınmıştır.

CD4+ kontrolünde, hastaların %99'u CD4+ hücre sayısının 500'ün üzerinde olduğunu göstermektedir. CD8+ kontrolüne bakıldığında, %41'inin CD8+ sayısı 1000'in üzerindedir.

CD4+/CD8+ oranındaki normalizasyon süresi açısından, hastaların %31'i 6-12 ayda normalizasyon sağlarken, %24'ü 1-2 yılda normalleşmiştir. %18'i 0-6 ayda, diğer %18'i ise 2-5 yıl arasında normalizasyon yaşamıştır. %9'u ise 5 yıldan uzun süredir tedavi görmektedir.

Komorbidite oranı %20, tedavi başlangıcında HBV varlığı %4, AIDS varlığı ise %5 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 4. Hastaların klinik Özellikleri ve Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı

		n	%
İlk tanı yılı	<2020	29	29
	>2020	71	71
CD4+	<200	6	6
	200-350	11	11
	351-500	27	27
	>500	56	56
CD8+	<500	2	2
	500-750	7	7
	751-1000	23	23
	>1000	68	68
CD4+/CD8+	<0.2	15	15
	0.21-0.4	23	23
	0.41-0.6	36	36
	0.61-0.8	19	19
	>0.8	7	7
Tedavi	INSTI	58	58
	NRTI+PI	42	42
Tedavi	3TC+DTG	6	6
	ABC/3TC/DTG	3	3
	DRV+TDF/FTC+RTV	1	1
	DTG+TDF/FTC	33	33
	TAF/FTC/BIC	40	40
	TAF/FTC/EVG	15	15
	TDF/FTC/EVG	2	2
HIV viral yük	<10000	12	12
	10000-100000	46	46
	100001-500000	25	25
	>500000	17	17
HIV Kontrol	0-6. ay	64	64
	6-12 ay	24	24
	1-2 yıl	4	4

	2-3 yıl	4	4
	>3YIL	4	4
CD4+ Kontrol	>500	99	99
	351-500	1	1
CD8+ Kontrol	<500	5	5
	500-750	24	24
	751-1000	30	30
	>1000	41	41
CD4+/CD8+	0-6 ay	18	18
Normalizasyonu	6-12 ay	31	31
	1-2 yıl	24	24
	2-5 yıl	18	18
	>5 yıl	9	9
Komorbidite		20	20
HBV		4	4
AIDS		5	5

Tablo 5, INSTI ve NRTI+PI tedavi gruplarındaki hastaların demografik ve klinik özelliklerini karşılaştırmaktadır.

Yaş açısından bakıldığında, INSTI grubundaki hastaların ortalama yaşı $38,22 \pm 12,44$ iken, NRTI+PI grubunda bu değer $43,19 \pm 12,41$ 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil ($p = 0.052$), ancak NRTI+PI grubundaki hastaların biraz daha yaşlı olduğu görülmektedir.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, INSTI grubunda %19 kadın ve %81 erkek bulunurken, NRTI+PI grubunda %9.5 kadın ve %90.5 erkek hasta mevcuttur. Cinsiyet farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.192$).

İlk tanı yılı açısından her iki grup da benzerlik göstermektedir; INSTI grubunda hastaların %70,7'si, NRTI+PI grubunda ise %71,4'ü 2020 sonrası tanı almıştır ($p = 0.196$).

CD4+ sayısı açısından da iki grup arasında önemli bir fark bulunmamaktadır. INSTI grubunda hastaların %60,3'ü, NRTI+PI grubunda %50'si CD4+ sayısının 500'ün üzerinde olduğu gözlenmiştir ($p = 0.706$). CD8+ sayıları açısından da gruplar arasında belirgin bir fark

bulunmamaktadır; INSTI grubunda hastaların %63,8'i ve NRTI+PI grubunda %73,8'i CD8+ sayısının 1000'in üzerinde olduğu saptanmıştır (**p = 0.493**). CD4+/CD8+ oranına bakıldığında, INSTI grubunda hastaların %6,9'unun CD4+/CD8+ oranı 0.2'nin altında iken, NRTI+PI grubunda bu oran %26,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (**p = 0.111**).

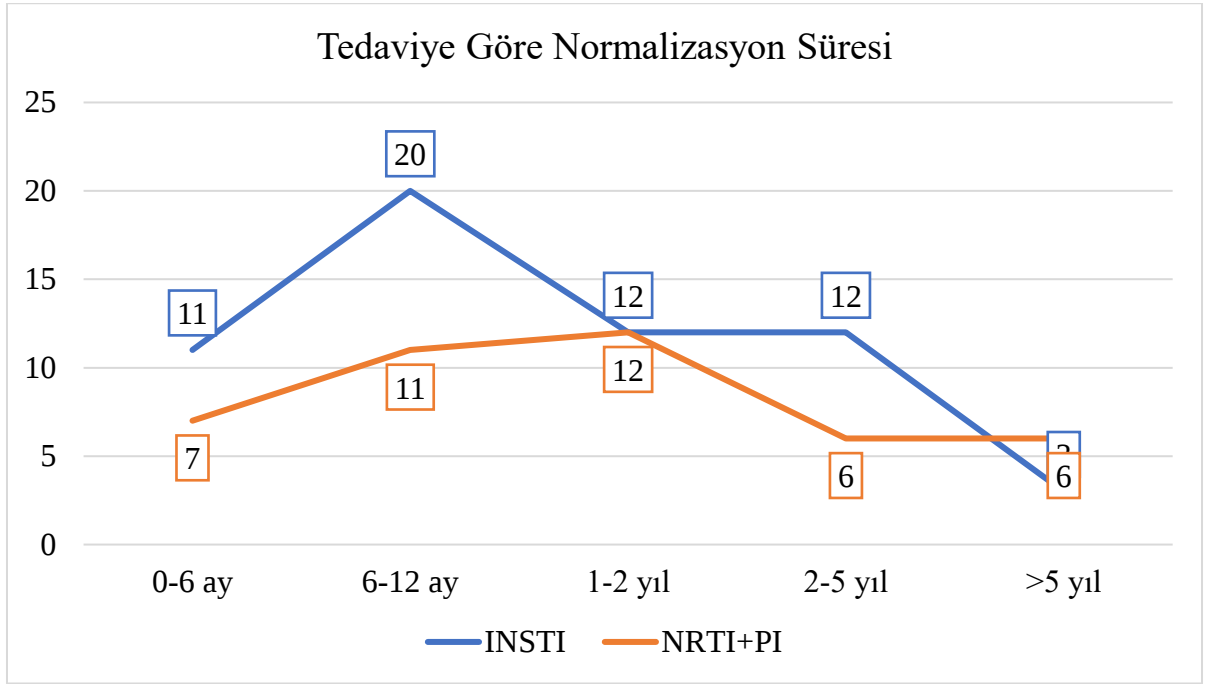
HIV viral yükü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır; INSTI grubunda hastaların %46,6'sı ve NRTI+PI grubunda %45,2'si 10.000-100.000 arası viral yüke sahiptir (**p = 0.535**).

HIV kontrol süreleri açısından da gruplar birbirine benzerlik göstermektedir; INSTI grubunda hastaların %60,3'ü ve NRTI+PI grubunda %69'u ilk 6 ay içinde kontrol altına alınmıştır (**p = 0.788**). CD8+ kontrol değerlerinde de benzer bir dağılım görülmektedir (**p = 0.138**).

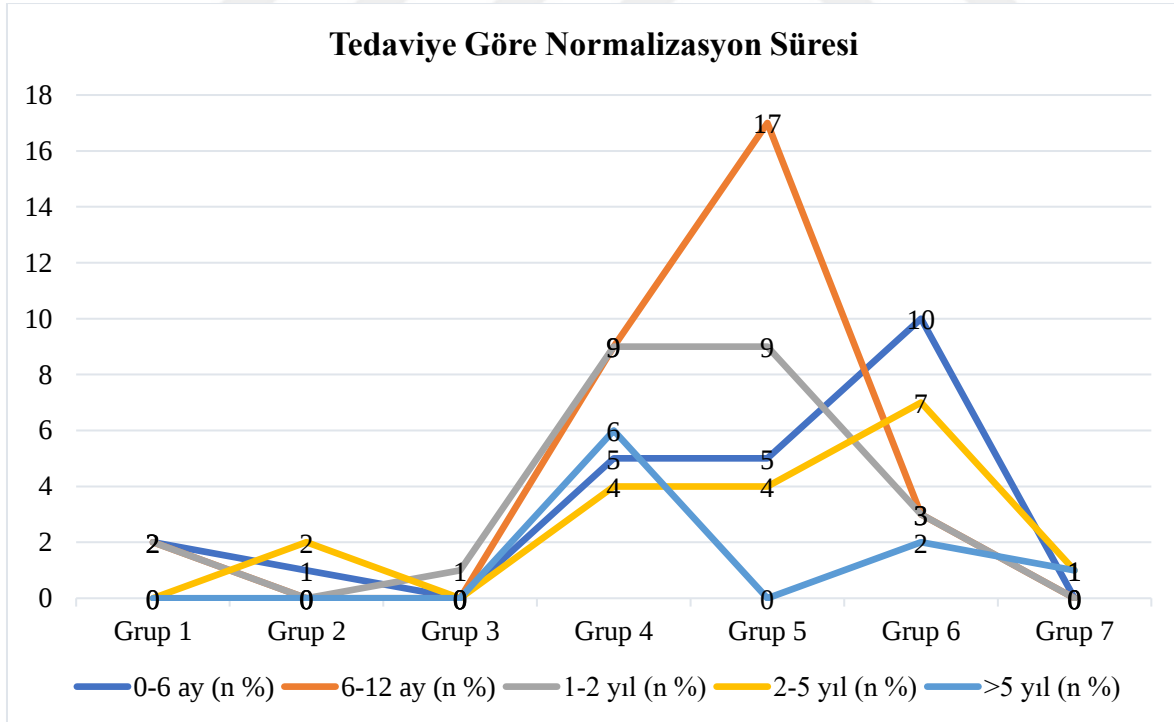
Normalizasyon süresi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (**p = 0.401**). Komorbidite varlığı açısından bakıldığında, INSTI grubunda hastaların %17,2'sinde, NRTI+PI grubunda ise %23,8'inde komorbidite olduğu görülmektedir, ancak bu fark da anlamlı değildir (**p = 0.418**).

Tablo 5. Tedaviye Göre Demografik ve Klinik Karşılaştırmalar

Kategori	Durum	INSTI (n %)	NRTI+PI (n %)	p
Yaş	Ort±SS	38,22±12,44	43,19±12,41	0,052
Cinsiyet	Kadın	11 (19.00%)	4 (9.50%)	0.192
	Erkek	47 (81.00%)	38 (90.50%)	
İlk tanı yılı	<2020	17 (29.30%)	12 (28.60%)	0.196
	>2020	41 (70.70%)	30 (71.40%)	
CD4+	<200	3 (5.20%)	3 (7.10%)	0.706
	200-350	5 (8.60%)	6 (14.30%)	
	351-500	15 (25.90%)	12 (28.60%)	
	>500	35 (60.30%)	21 (50.00%)	
CD8+	<500	2 (3.40%)	0 (0.00%)	0.493
	500-750	5 (8.60%)	2 (4.80%)	
	751-1000	14 (24.10%)	9 (21.40%)	
	>1000	37 (63.80%)	31 (73.80%)	
CD4+/CD8+	<0.2	4 (6.90%)	11 (26.20%)	0.111
	0.21-0.4	15 (25.90%)	8 (19.00%)	
	0.41-0.6	22 (37.90%)	14 (33.30%)	
	0.61-0.8	13 (22.40%)	6 (14.30%)	
	>0.8	4 (6.90%)	3 (7.10%)	
HIV viral yük	<10000	6 (10.30%)	6 (14.30%)	0.535
	10000-100000	27 (46.60%)	19 (45.20%)	
	100001-500000	17 (29.30%)	8 (19.00%)	
	>500000	8 (13.80%)	9 (21.40%)	
HIV Kontrol	0-6. ay	35 (60.30%)	29 (69.00%)	0.788
	6. ay-1 yıl	16 (27.60%)	8 (19.00%)	
	1-2 yıl	2 (3.40%)	2 (4.80%)	
	2-3 yıl	2 (3.40%)	2 (4.80%)	
	>3 YIL	3 (5.20%)	1 (2.40%)	
CD8+ Kontrol	<500	3 (5.20%)	2 (4.80%)	0.138
	500-750	18 (31.00%)	6 (14.30%)	
	751-1000	13 (22.40%)	17 (40.50%)	
	>1000	24 (41.40%)	17 (40.50%)	
CD4+/CD8+ Normalizasyon	0-6 ay	11 (19.00%)	7 (16.70%)	0.401
	6-12 ay	20 (34.50%)	11 (26.20%)	
	1-2 yıl	12 (20.70%)	12 (28.60%)	
	2-5 yıl	12 (20.70%)	6 (14.30%)	
	>5 yıl	3 (5.20%)	6 (14.30%)	
Komorbidite	Yok	48 (82.80%)	32 (76.20%)	0.418
	Var	10 (17.20%)	10 (23.80%)	
HBV	Yok	57 (98.30%)	39 (92.90%)	0.172
	Var	1 (1.70%)	3 (7.10%)	
AIDS	Yok	56 (96.60%)	39 (92.90%)	0.403
	Var	2 (3.40%)	3 (7.10%)	



Şekil 5. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı-1



Şekil 6. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı-2

Tablo 6, farklı tedavi gruplarına göre bağışıklık sisteminin normalizasyon süresini göstermektedir. Grup 1 (3TC+DTG) tedavisi gören hastaların %11,1'i 0-6 ay içinde, %6,5'i 6-12 ay içinde ve %8,3'ü 1-2 yıl içinde normalleşme göstermiştir. Bu grupta, 2-5 yıl veya 5 yıldan uzun sürelerde normalleşme gözlenmemiştir. Grup 2 (ABC/3TC/DTG) tedavisi gören hastaların %5,6'sı 0-6 ayda normalleşme göstermiş olup, 6-12 ay ve 1-2 yıl arasında normalleşme sağlanmamıştır. Ancak %11,1 oranında hasta 2-5 yıl içinde normalleşmiştir. Grup 3 (DRV+TDF/FTC+RTV) tedavisi gören hastaların %4,2'si yalnızca 1-2 yıl içinde normalleşmiş olup, bu grupta diğer zaman dilimlerinde normalleşme görülmemiştir. Grup 4 (DTG+TDF/FTC), 0-6 ay arasında hastaların %27,8'inde, 6-12 ay arasında %29'unda, 1-2 yıl içinde %37,5'inde ve 2-5 yıl içinde %22,2'sinde normalleşme sağlamıştır. Ayrıca, bu grupta %66,7 oranında hasta 5 yıldan uzun sürede normalleşmiştir. Grup 5 (TAF/FTC/BIC), hastaların %55,6'sının 0-6 ay içinde, %54,8'inin 6-12 ayda, %37,5'inin 1-2 yılda ve %22,2'sinin 2-5 yıl arasında normalleştiğini göstermektedir. Bu grupta 5 yıldan fazla sürede normalleşme görülmemiştir. Grup 6 (TAF/FTC/EVG) tedavisinde 0-6 ay içinde normalleşme görülmemiş, ancak %9,7'si 6-12 ayda, %12,5'i 1-2 yıl arasında, %38,9'u 2-5 yıl arasında ve %22,2'si 5 yıldan uzun sürede normalleşmiştir. Son olarak, Grup 7 (TDF/FTC/EVG) tedavisi gören hastaların hiçbirinde 0-6 ay, 6-12 ay ve 1-2 yıl içinde normalleşme gözlenmemiş, sadece %5,6'sı 2-5 yıl arasında ve %11,1'i 5 yıldan uzun sürede normalleşmiştir.

Tablo 6. Tedaviye Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı

Grup	Tedavi	Normalizasyon süresi				
		0-6 ay	6-12 ay	1-2 yıl	2-5 yıl	>5 yıl
Grup 1	3TC+DTG	2 (11.10)	2 (6.50)	2 (8.30)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grup 2	ABC/3TC/DTG	1 (5.60)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (11.10)	0 (0.00)
Grup 3	DRV+TDF/FTC+RTV	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (4.20)	0 (0.00)	0 (0.00)
Grup 4	DTG+TDF/FTC	5 (27.80)	9 (29.00)	9 (37.50)	4 (22.20)	6 (66.70)
Grup 5	TAF/FTC/BIC	10 (55.60)	17 (54.80)	9 (37.50)	4 (22.20)	0 (0.00)
Grup 6	TAF/FTC/EVG	0 (0.00)	3 (9.70)	3 (12.50)	7 (38.90)	2 (22.20)
Grup 7	TDF/FTC/EVG	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.60)	1 (11.10)
Total		18 (100)	31 (100)	24 (100)	18 (100)	9 (100)

Tablo 7, CD4+/CD8+ oranı ve CD4+ sayısına göre HIV hastalarında bağışıklık

sisteminin normalleşme süresini analiz etmektedir.

Tedavi başlangıcında CD4+ sayısı >500 olan hastaların %33,9'unda 6-12 ayda, %28,5'i ilk 6 ayda, %14,2'si 1-2 yıl arasında, %12,5'i 2-5 yıl arasında, %10,7'si 5 yıldan uzun sürede gerçekleşmiştir.

CD4+ sayısı 351-500 arasında olan hastaların %33,3'ünde 1-2 yıl arasında %33,3' ünde 2-5 yıl arasında, %25,9'unda 6-12 ayda, %7,4'ünde 6-12 ayda gerçekleşmiştir.

CD4+ sayısı 200-350 arasında olan hastaların %54,5'i 1-2 yıl arasında, %27,2'si 6-12 ay arasında, %9,09'unda 2-5 yılda, %9,09'unda 5 yıldan uzun sürede gerçekleşmiştir.

CD4+ sayısı <200 olan hastaların %30'unda 5 yıldan uzun sürede, %30'unda 6-12 ayda, %16,6'sında 1-2 yılda, %16,6'sında 2-5 yılda gerçekleşmiştir.

Tedavi başlangıcında CD4+/CD8+ oranı <0,2 olan hastaların %46,1'inde 1-2 yıl arasında, %23'ünde 5 yıl üzerinde, %30,7'sinde 6-12 ayda, %7,6'sında 2-5 yılda, %7,6'sında 0-6 ayda gerçekleşmiştir.

CD4+/CD8+ oranı 0,2-0,4 olan hastaların %31'inde 2-5 yılda, %27,5'inde 1-2 yılda, %20,6'sında 0-6 ayda, %17,2'sinde 6-12 ayda, %3,4'ünde 5 yıldan uzun sürede gerçekleşmiştir.

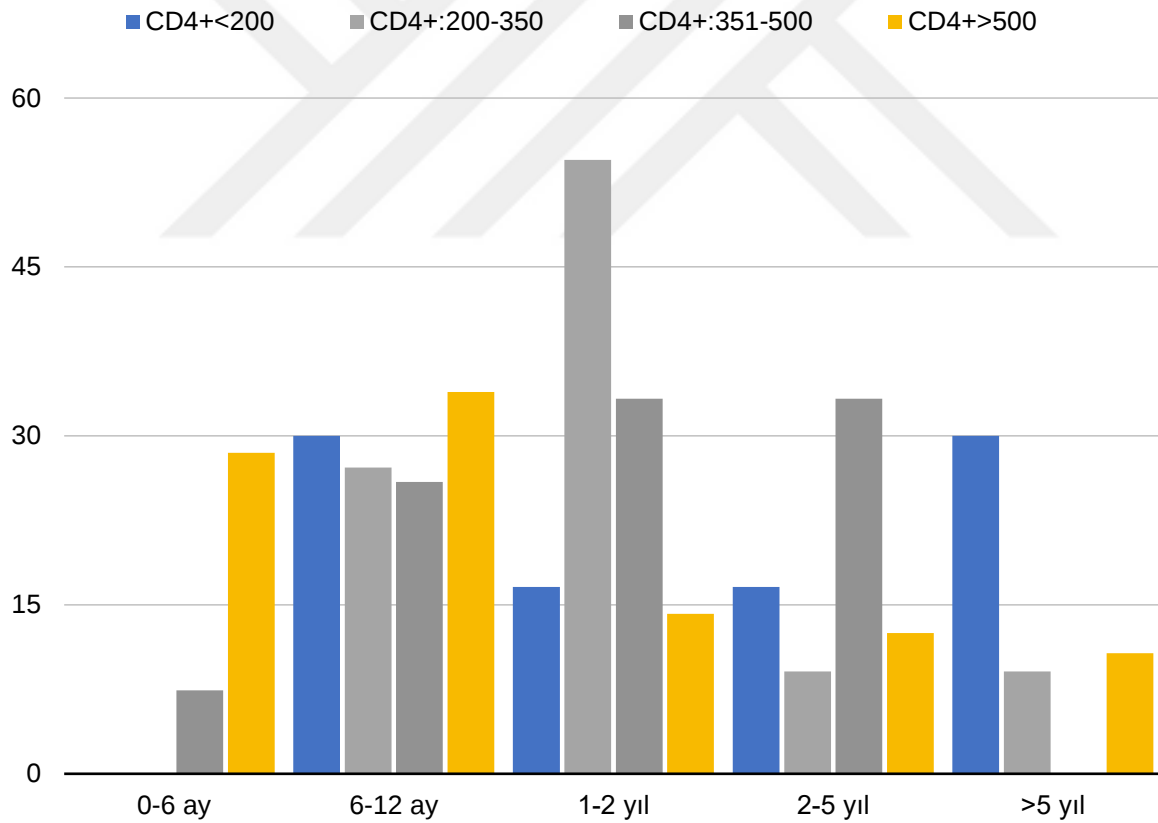
CD4+/CD8+ oranı 0,41-0,6 olan hastaların %45,7'sinde 6-12 ayda, %20'sinde 1-2 yıl arasında, %14,2'sinde 0-6 ay arasında, %11,4' ünde 2-5 yıl arasında, %8,5'inde 5 yıl üzerinde gerçekleşmiştir.

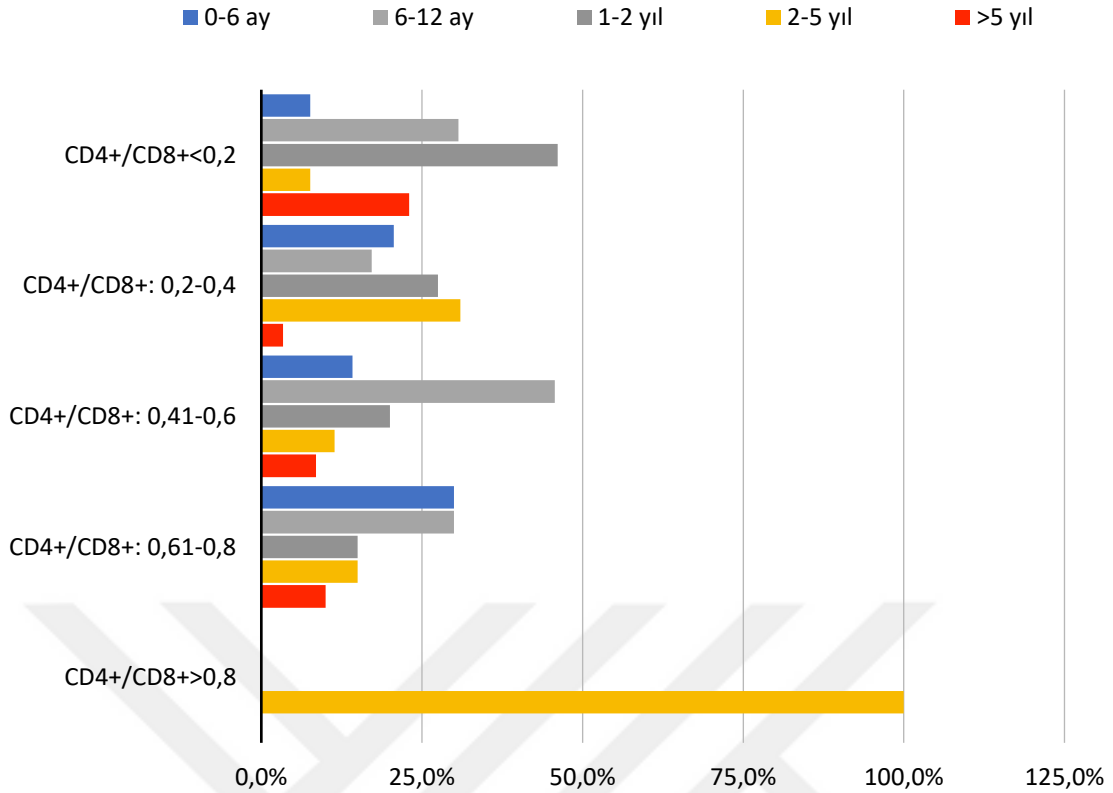
CD4+/CD8+ oranı 0,61-0,8 olan hastaların %30'unda 6-12 ayda, %30'unda 0-6 ayda, %15'inde 1-2 yılda, %15'inde 2-5 yılda, %10'unda 5 yıl üzerinde gerçekleşmiştir.

CD4+/CD8+ oranı 0,8 üzerinde olan hastaların %100'ünde (1 hasta) 2-5 yıl arasında gerçekleşmiştir.

Tablo 7. CD+ ve CD4+/CD8+ Oranına Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı

	0-6 ay	6-12 ay	1-2 yıl	2-5 yıl	>5 yıl
CD4+<200	0	30	16,6	16,6	30
CD4+:200-350	0	27,2	54,5	9,09	9,09
CD4+:351-500	7,4	25,9	33,3	33,3	0
CD4+>500	28,5	33,9	14,2	12,5	10,7
CD4+/CD8+<0,2	7,6%	30,7%	46,1%	7,6%	23%
CD4+/CD8+: 0,2-0,4	20,6%	17,2%	27,5%	31%	3,4%
CD4+/CD8+: 0,41-0,6	14,2%	45,7%	20,0%	11,4%	8,5%
CD4+/CD8+: 0,61-0,8	30,0%	30,0%	15%	15%	10,0%
CD4+/CD8+>0,8	0%	0%	0%	100%	0%

**Şekil 7. CD+4 Değerine Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı**



Şekil 8. CD4+/CD8+ Oranına Göre Normalizasyon Süresi Dağılımı

Normalizasyon süresi ortalaması $25,44 \pm 22,43$ (Medyan: 16,5, Min: 1, Max: 96) ay olarak saptanmıştır.

Tablo 8, cinsiyet, tedavi türü, tanı yılı, komorbidite varlığı, HBV ve AIDS durumuna göre HIV hastalarının normalleşme süresini değerlendirmektedir. Cinsiyet açısından, kadınların normalleşme süresi $9,93 \pm 9,22$ (medyan: 8) ay iken, erkeklerde bu süre $28,04 \pm 22,96$ (medyan: 20) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.001$), yani kadınlar erkeklere göre daha hızlı bir normalleşme süreci yaşamaktadır.

Tedavi gruplarına göre, INSTI tedavisi gören hastaların ortalama normalleşme süresi $23,59 \pm 21,24$ (medyan: 13,5) ay, NRTI+PI tedavisi görenlerin ise $28,15 \pm 24,07$ (medyan: 19) ay olarak belirlenmiştir. Bu fark anlamlı değildir ($p = 0.482$), yani iki tedavi yöntemi arasında belirgin bir fark yoktur.

Komorbidite varlığına göre, komorbiditesi olan hastaların ortalama normalleşme süresi $32,70 \pm 30,54$ (medyan: 12) ay iken, komorbiditesi olmayan hastalarda bu süre $23,59 \pm 19,66$ (medyan: 18) olarak belirlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p =$

0.605).

HBV durumuna bakıldığında, HBV pozitif olan hastaların normalleşme süresi $35,50 \pm 28,30$ (medyan: 36) ay, HBV negatif olanlarda ise $25,02 \pm 22,24$ (medyan: 16,5) olarak saptanmıştır. Bu fark da anlamlı değildir ($p = 0.434$).

AIDS varlığı durumunda, AIDS'i olan hastaların normalleşme süresi $44,80 \pm 28,62$ (medyan: 48) ay, AIDS'i olmayan hastaların ise $24,41 \pm 21,76$ (medyan: 16) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.095$).

DM varlığı durumunda, DM'si olan hastaların normalleşme süresi $16,4 \pm 17,98$ (medyan: 10) ay, DM'si olmayan hastaların ise $25,93 \pm 22,62$ (medyan: 18) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.234$).

Malignite varlığı durumunda, malignitesi'si olan hastaların normalleşme süresi $40 \pm 37,09$ (medyan: 42) ay, malignitesi'si olmayan hastaların ise $24,82 \pm 21,7$ (medyan: 16,5) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,488$).

Son olarak, tanı yılı açısından 2020 öncesi tanı alan hastaların normalleşme süresi $37,52 \pm 26,00$ (medyan: 36) ay iken, 2020 sonrası tanı alan hastalarda bu süre $20,38 \pm 18,74$ (medyan: 12) olarak belirlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.001$), yani daha erken tanı alan hastaların normalleşme süresi daha uzundur; 2020 sonrası tanı alan hastalar daha hızlı normalleşmektedir.

Tablo 8. Cinsiyet, Tedavi, Tanı Yılı ve Komorbiditeye Göre Normalizasyon Süresi Değerlendirilmesi

		n	ORT	SS	Medyan	p
Cinsiyet	Kadın	14	9,93	9,22	8	0,001
	Erkek	84	28,04	22,96	20	
Tedavi	INSTI	58	23,59	21,24	13,5	0,482
	NRTI+PI	40	28,15	24,07	19	
Komorbidite	Var	20	32,70	30,54	12	0,605
	Yok	78	23,59	19,66	18	
HBV	Var	4	35,50	28,30	36	0,434
	Yok	94	25,02	22,24	16,5	
AIDS	Var	5	44,80	28,62	48	0,095
	Yok	93	24,41	21,76	16	
DM	Var	5	16,4	17,98	10	0,234
	Yok	93	25,93	22,62	18	
Malignite	Var	4	40	37,09	42	0,488
	Yok	94	24,82	21,7	16,5	
Tanı yılı	<2020	29	37,52	26,00	36	0,001
	>2020	69	20,38	18,74	12	

Mann Whitney U Testi

Tablo 9, normalizasyon süresi ile yaş, HIV viral yükü, CD4+, CD8+ ve CD4+/CD8+ oranı arasındaki korelasyonu göstermektedir. Korelasyon katsayısı (r) ve p-değerleri, bu değişkenler arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Yaş ile normalizasyon süresi arasındaki korelasyon katsayısı **r = -0,036** olup, p-değeri **0,724**'tür. Bu sonuç, yaş ile normalizasyon süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

HIV viral yükü ile normalizasyon süresi arasındaki korelasyon katsayısı **r = 0,075** olup, p-değeri **0,462**'dir. Bu da viral yük ile normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

CD4+ ile normalizasyon süresi arasındaki korelasyon katsayısı **r = -0,257** ve p-değeri **0,011**'dir. Bu sonuç, CD4+ sayısı ile normalleşme süresi arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Yani CD4+ sayısı arttıkça normalleşme süresi kısalmaktadır.

CD8+ ile normalizasyon süresi arasındaki korelasyon katsayısı **r = 0,155** ve p-değeri **0,126**'dır. Bu, CD8+ sayısı ile normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

CD4+/CD8+ oranı ile normalizasyon süresi arasındaki korelasyon katsayısı **r = -0,300** olup, p-değeri **0,003**'tür. Bu, CD4+/CD8+ oranı ile normalleşme süresi arasında anlamlı ve negatif bir ilişki olduğunu gösterir. Yani CD4+/CD8+ oranı arttıkça normalleşme süresi kısalmakta, hastalar daha hızlı bir iyileşme süreci geçirmektedir.

Tablo 9. Normalizasyon Süresi ile Yaş, Viral Yük, CD4+, CD8+ ve CD4+/CD8+'in Korelasyon Analizi

	Normalizasyon süresi	
	r	p
Yaş	-0,036	0,724
HIV viral yük	0,075	0,462
CD4+	-0,257	0,011
CD8+	0,155	0,126
CD4+/CD8+	-0,300	0,003

Spearman Korelasyon Testi

TARTIŞMA

HIV (İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü), bağışıklık sistemini zayıflatarak AIDS'e ilerleyebilir ve özellikle CD4 hücrelerini etkileyerek CD4/CD8 oranını bozabilir. Bu oran, HIV'in bağışıklık üzerindeki etkisini ve tedavi başarısını değerlendirmede önemli bir biyomarker olarak kabul edilmektedir [81]. HIV pozitif bireylerde, antiretroviral tedavi (ART) ile CD4/CD8 oranının normale dönmesi bağışıklık sisteminin toparlandığını gösterir [82]. Ancak bu süreç, yaş, cinsiyet, tanı zamanı ve ek enfeksiyonlar gibi faktörlerden etkilenir [83]. ART'ye rağmen tam normalleşme sağlanamayabilir; bu durumda düşük CD4/CD8 oranı bağışıklık sisteminin yeterince toparlanmadığını işaret eder [84]. HIV tanısı konmuş hastalarda CD4/CD8 oranının normal seviyelere ulaşmasını etkileyen faktörleri araştırdığımız çalışmamızda 100 HIV tanılı hasta dahil edilmiş olup, hastaların %15'i kadın ve %85'i erkek olarak belirlenmiştir. Literatürde de HIV prevalansının genel olarak erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmekte, birçok çalışmada HIV tanılı bireylerin çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu belirtilmektedir. Örneğin, dünya genelinde HIV tanılı hastaların dağılımına bakıldığında erkeklerin daha fazla olduğu görülmektedir, özellikle yüksek riskli davranışlar ve bulaş yolları bu cinsiyet farkını destekler niteliktedir [85]. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2020 Raporu, dünya genelinde HIV enfeksiyonu tanısı almış bireylerin yaklaşık %58'inin erkek olduğunu belirtmektedir. Bu rapor, özellikle yüksek gelirli ülkelerde HIV tanısının erkeklerde daha yaygın olduğunu vurgulamaktadır. Erkeklerde HIV oranının daha yüksek olması, riskli davranışlara daha fazla maruz kalmaları ile ilişkilendirilmiştir [86]. Ayrıca, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2019 Raporu'nda ABD'de HIV tanısı alan bireylerin %80'inin erkek olduğu ve erkeklerin özellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. CDC'nin verilerine göre, erkeklerdeki bu

yüksek oran, özellikle korunmasız cinsel ilişki ve enjeksiyon yoluyla madde kullanımının etkisiyle açıklanabilir [87]. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, kadınların oranının daha düşük olması, toplumdaki bulaş riskinin erkekler arasında daha yaygın olmasına bağlanmaktadır. Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerde (MSM), anal bölgede HIV bulaşma riski yüksek olup, bu durum anal mukozada bulunan yüksek yoğunluktaki dendritik hücrelerin HIV'i hedef hücrelere aktarma potansiyeli ve anal bölgedeki travma veya kanama riskinin artması ile ilişkilidir [88]. Çalışmamızın cinsiyet dağılımının, HIV prevalansının özellikle erkekler arasında daha yüksek olduğu bu literatür verilerini destekler nitelikte olduğu söylenebilir. Literatürle uyumlu olan bu dağılım, cinsiyetler arası bulaş riskine ve HIV yayılımına dair önemli bilgileri de doğrulamaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $40,31 \pm 12,61$ yıl olarak saptanmış, medyan yaş 37,5 olup yaş aralığı 22 ile 73 yıl arasında değişmektedir. Literatürle kıyaslandığında, dünya genelinde HIV tanılı bireylerin yaş ortalaması 30-45 yaş aralığında yoğunlaşmaktadır. CDC'nin 2019 HIV Surveillance Raporu'na göre, ABD'de HIV tanısı alan bireylerin yaş ortalaması yaklaşık 39 olup, vakaların çoğunluğunu 20-50 yaş aralığındaki bireyler oluşturmaktadır [87]. Ayrıca, UNAIDS 2020 Raporu dünya genelinde HIV tanısı alan bireylerin giderek yaşlandığını ve ortalama yaşın artış eğiliminde olduğunu bildirmektedir. Özellikle antiretroviral tedaviye (ART) erişimin yaygınlaşmasıyla birlikte, HIV ile yaşayan bireylerin ortalama yaşam süresi artmış ve bu da yaş ortalamasını yükseltmiştir [86]. Çalışmamızdaki yaş ortalaması, literatürdeki bu bulgularla uyum göstermekte olup, HIV ile yaşayan bireylerin yaş ortalamasının dünya genelindeki dağılımına paralel bir eğilim sergilemektedir. Bu durum, HIV ile yaşayan bireylerin daha uzun süre sağlıklı bir yaşam sürmelerini sağlayan ART'nin etkilerini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda HIV pozitif hastaların %56'sının CD4+ hücre sayısının 500'ün üzerinde, %27'sinin 351-500, %11'inin 200-350, ve %6'sının 200'ün altında olduğu saptanmıştır. Literatürdeki bazı çalışmalarda, düşük CD4+ hücre sayılarının HIV tanısı alan hastalarda yaygın olduğunu, ancak tedaviye erken başlanması ve başarılı antiretroviral tedavi (ART) ile CD4+ sayılarının belirgin bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, Gupta ve ark. [89] çalışmasında, HIV pozitif bireylerin çoğunun tanı anında CD4+ sayılarının 350'nin altında olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle geç tanı alan hastalarda düşük CD4+ hücre seviyeleri yaygın olarak bulunmuştur. Benzer şekilde, Kim ve ark. [90] çalışması da, geç tanı nedeniyle CD4+ sayılarının düşük olduğunu, fakat tedaviye erken başlandığında CD4+ sayısının hızla toparlanabileceğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, çalışmamızdaki CD4+ hücre sayılarının

dağılımının literatürde gözlemlenen eğilimlerle uyumlu olduğunu göstermektedir. Tedaviye erken erişim ve sürekli ART ile bağışıklık sisteminin CD4+ hücre seviyelerini artırabildiği, ancak düşük seviyelerle başvuran hastaların risk altında olduğu literatürde sıkça vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda, CD4+/CD8+ oranları incelendiğinde hastaların %36'sının 0.41-0.6 aralığında, %23'ünün 0.21-0.4, %19'unun 0.61-0.8 aralığında ve %15'inin ise 0.2'nin altında olduğu görülmektedir. Bu dağılım, HIV tanılı bireylerde yaygın olarak gözlemlenen düşük CD4/CD8 oranları ile uyumludur. Literatürde, CD4/CD8 oranının 1.0'ın altında olması, HIV ile yaşayan bireylerde sık rastlanan bir durum olarak belirtilmiştir ve bu durum, bağışıklık sisteminin baskılanmasıyla ilişkilidir. Örneğin, Serrano-Villar ve ark. [91] HIV pozitif bireylerde CD4/CD8 oranının çoğunlukla 0.3-0.6 aralığında bulunduğunu ve bu düşük oranların artan immüsenesans ve inflamasyon riskini işaret ettiğini bildirmektedir. Ayrıca, Mussini ve ark. [92] 2015'te yürüttüğü ICONA kohort çalışmasında, hastaların yalnızca küçük bir kısmının CD4/CD8 oranını 1 veya üzerine çıkarabildiği, oranı düşük olan bireylerde AIDS dışı hastalık riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki CD4/CD8 oran dağılımı, HIV pozitif bireylerde bağışıklık sistemi baskılanmasının sürdüğünü ve düşük oranların literatürde belirtilen immünolojik riskleri doğruladığını göstermektedir. Bu durum, HIV ile yaşayan bireylerde bağışıklık sisteminin toparlanma sürecinin uzun sürebileceğini ve bu bireylerin özellikle AIDS dışı hastalıklar açısından yüksek risk altında olabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda HIV pozitif bireylerin antiretroviral tedavi (ART) ile en geç 2 yıl içinde viral baskılanmaya ulaştığı gözlemlenmiştir. Literatürde de ART'nin hızla viral baskılanma sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Jain ve ark. [93] ART'ye erken başlanan hastalarda viral yükün daha kısa sürede baskılandığını ve bu hastalarda HIV rezervuar boyutlarının daha küçük olduğunu tespit etmiştir, bu da tedaviye erken başlama avantajını vurgulamaktadır. Benzer şekilde, Ismail ve ark. [94] çalışmasında ART başlangıcını takiben hastaların %70,8'inin 6 ay içinde, %95,8'inin ise 12 ay içinde viral yüklerini baskıladığı gösterilmiştir; bu da ART'nin etkinliğini kanıtlamaktadır (Ismail et al., 2015). Jacobson ve Ogbuagu [95] ise integrase inhibitörü (INSTI) bazlı tedavi alan hastaların %93,2'sinin 6 ay içinde viral baskılanmaya ulaştığını, diğer tedavi rejimlerinin ise daha uzun süreye ihtiyaç duyduğunu belirlemiştir. Bu bulgular, ART'nin erken ve doğru uygulanmasıyla HIV yükünün çoğu hastada kısa sürede baskılanabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, hastaların %58'inin INSTI tabanlı tedavi rejimleri kullanırken, %42'sinin NRTI+PI kombinasyonu tercih ettiği görülmektedir. En yaygın kullanılan tedavi kombinasyonları arasında TAF/FTC/BIC (%40) ve DTG+TDF/FTC (%33) öne çıkmaktadır. Bu dağılım, HIV tedavisinde küresel olarak gözlemlenen eğilimlerle uyumludur ve INSTI tabanlı rejimlerin klinik etkinliği ve tolere edilebilirliği nedeniyle tercih edildiğini göstermektedir. Literatürde INSTI bazlı tedavilerin, özellikle DTG ve BIC içeren kombinasyonların, HIV hastaları için yüksek etkililik ve iyi tolere edilebilirlik sunduğu belirtilmektedir. Menard ve ark [96], INSTI tabanlı tedavilerin viral baskılama açısından üstün olduğunu ve yan etki profilleri açısından NRTI+PI kombinasyonlarına göre daha iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, INSTI tabanlı rejimler çoğu tedavi protokolünde ilk tercih olarak önerilmektedir. Özellikle TAF/FTC/BIC kombinasyonu, minimal yan etkilerle güçlü viral baskı sağladığı için literatürde de en yaygın önerilen tedavi rejimlerinden biridir. Orkin ve ark. [97] TAF/FTC/BIC kombinasyonunun yüksek viral baskılama oranlarına ulaştığını ve böbrek ile kemik üzerinde daha az yan etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda, DTG+TDF/FTC kombinasyonu, etkinliği ve düşük yan etki profili ile özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıkça kullanılmaktadır. Stellbrink ve ark [98], DTG tabanlı rejimlerin hızlı viral baskılama sağladığı ve yüksek uyum oranları sunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızdaki tedavi protokolleri, INSTI tabanlı rejimlerin artan kullanımını ve tedavi etkinliğini destekleyen bu literatür verileriyle uyumludur. Bu durum, HIV tedavisinde klinik olarak yüksek başarı sağlayan ve tolere edilebilirliği iyi olan INSTI tabanlı rejimlerin tercih edilme eğilimini yansıtmaktadır.

Çalışmamızdaki verilerde, hastaların %31'inin CD4/CD8 oranını 6-12 ay içinde normalleştirdiği, %24'ünün 1-2 yıl içinde normalleşme sağladığı, %18'inin 0-6 ay arasında ve diğer %18'inin ise 2-5 yıl arasında normalleşme gösterdiği, %9'unun ise 5 yıldan uzun süredir normalleşme sürecinde olduğu görülmektedir. Literatürde, ART (Antiretroviral Tedavi) ile CD4/CD8 oranının normalleşme sürecinin özellikle başlangıç CD4 seviyesi ve tedavi başlangıcı zamanına göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. Örneğin, Davy-Mendez ve ark [82] çalışmasında akut HIV enfeksiyonu sırasında tedaviye başlanan hastaların %70'inin 2 yıl içinde CD4/CD8 oranını normalleştirdiği, buna karşın kronik enfeksiyon evresinde tedaviye başlayan hastaların yalnızca %6-38'inin aynı süre zarfında normalleşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca, Mussini ve ark. [92] tarafından yapılan bir başka çalışmada, ART başlangıcından itibaren 1 yılda normalleşme oranının %4.4, 2 yılda %11.5 ve 5 yılda %29.4 olduğu belirlenmiştir. Normalleşme olasılığı yüksek başlangıç CD4 seviyelerine sahip olan ve

sitomegalovirüs (CMV) negatif hastalarda daha fazla olarak gözlenmiştir. Buna ek olarak, Zhabokritsky ve ark. [99] çalışması, tedaviye yüksek CD4 seviyeleri ile başlayan hastalarda 5 yıl içinde CD4/CD8 oranını normalleştirme olasılığının %68 olduğunu, düşük başlangıç seviyelerine sahip hastalarda ise bu oranın %16'ya düştüğünü ortaya koymuştur. Çalışmamızdaki normalleşme oranları ve süreleri, bu literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir ve ART'nin etkinliğinin hasta bazında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, HIV tedavisi gören hastaların CD4/CD8 oranı normalleşme süreleri incelendiğinde, kadın hastalarda normalleşme süresi ortalama $9,93 \pm 9,22$ ay (medyan: 8 ay) olarak belirlenmiştir. Buna karşılık, erkek hastalarda bu sürenin ortalaması $28,04 \pm 22,96$ ay (medyan: 20 ay) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$) ve sonuçlar kadınların erkeklere kıyasla daha hızlı bir CD4/CD8 oranı normalleşmesi yaşadığını göstermektedir. Literatürle kıyaslandığında, kadınların HIV tedavisinde CD4/CD8 oranı normalleşme sürecinde erkeklere göre daha hızlı bir toparlanma gösterdiği desteklenmiştir. Han ve ark. [83] çalışmasında, kadınların CD4/CD8 oranını normalleştirme oranının erkeklere göre daha yüksek olduğu ve kadınlarda bu sürenin istatistiksel olarak daha kısa sürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca, Zhabokritsky ve ark. [99] çalışması, kadınların ART sırasında CD4/CD8 oranlarını erkeklere kıyasla daha hızlı normalleştirdiğini ve bu durumun yüksek başlangıç CD4 seviyeleri gibi faktörlerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızdaki bulgular, kadınların HIV tedavisinde daha hızlı bir CD4/CD8 oranı normalleşmesi sağladığını ve bu durumun literatürle uyumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu, kadınların bağışıklık sisteminin HIV'e karşı daha hızlı ve etkili bir yanıt verebilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, HIV tedavisi gören hastalarda tedavi protokolleri (INSTI ve NRTI+PI), hepatit B virüsü (HBV), diyabet (DM) ve AIDS varlığı gibi faktörlerin CD4/CD8 oranı normalleşme süresini anlamlı düzeyde etkilemediği görülmüştür. Saracino ve ark [100] çalışması, HIV ile yaşayan hastalarda CD4/CD8 oranı normalleşmesini etkileyen faktörler arasında HBV veya DM gibi eşlik eden hastalıkların önemli bir etkiye sahip olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada, CD4/CD8 oranının daha çok tedaviye başlama zamanı, başlangıç CD4 seviyeleri ve yaş gibi faktörlerle ilişkili olduğu, HBV veya diğer enfeksiyonların doğrudan bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir. Qin ve ark. [101] çalışması ise HIV ile birlikte diyabet varlığının, CD4/CD8 oranı normalleşmesini olumsuz yönde etkilediğini bildirmektedir. Bu çalışmada, diyabetin bağışıklık sisteminde kronik inflamasyona yol açarak bağışıklık yanıtını zayıflattığı ve bu nedenle CD4/CD8 oranının normalleşmesini geciktirdiği tespit edilmiştir.

Fabbiani ve ark. [102] retrospektif çalışmasında, INSTI bazlı tedavilerin CD4/CD8 oranı normalleşmesinde diğer tedavi rejimlerine kıyasla daha olumlu etkiler sağladığı görülmüştür; ancak, HBV ve CMV varlığının normalleşme süresine doğrudan etkisi bulunmamıştır. Bu çalışma, tedavi rejiminin bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini, ancak eşlik eden bazı enfeksiyonların, CD4/CD8 oranı üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını vurgulamaktadır. Serrano-Villar ve arkadaşlarının çalışması CD4/CD8 oranının normalleşme süresinde AIDS tanısının doğrudan etkili olmadığını, bu sürecin daha çok hastanın tedaviye başlangıçtaki bağışıklık düzeyi ile ilgili olduğunu belirtmiştir [103]. AIDS tanısının, uzun vadede bağışıklık sistemi üzerindeki baskıyı artırarak CD4/CD8 oranının normalleşmesini zorlaştırdığını belirtmiştir. Bu çalışmada, özellikle ileri düzey immün yetersizlik geçmişi olan hastalarda oran normalleşmesinin daha düşük oranlarda görüldüğü ve bu hastaların AIDS dışı hastalıklar açısından da daha yüksek risk taşıdığı ifade edilmiştir [8]. Smith ve ark. [4] yaptığı çalışmada, kronik hepatit B veya sitomegalovirüs (CMV) varlığı olan HIV pozitif hastaların, bu coinfeksiyonların bağışıklık sistemi üzerinde ek bir baskı yaratması nedeniyle, CD4/CD8 oranını normalleştirmede daha uzun sürelere ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. CMV'nin özellikle CD8 T hücrelerinde aktivasyonu artırarak bu oranı baskıladığı ve normalleşmeyi geciktirdiği vurgulanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızın bulgularını hem destekleyen hem de farklı sonuçlar sunan araştırmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, HBV, DM veya AIDS varlığının CD4/CD8 oranı normalleşme süresi üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını ve daha çok tedavi başlangıcı, başlangıç CD4 seviyeleri gibi faktörlerin belirleyici olduğunu öne sürmektedir. Öte yandan, diğer bazı çalışmalar bu komorbiditelerin normalleşme sürecini geciktirebileceğini belirtmekte, özellikle HBV ve CMV gibi eşlik eden enfeksiyonların bağışıklık sistemini ek bir baskı altında tutarak CD4/CD8 oranı üzerinde olumsuz bir etki yaratabileceğini savunmaktadır.

Çalışmamızda yaş ile CD4/CD8 oranının normalleşme süresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Davy-Mendez ve ark. [82] çalışmasında yaş faktörünün CD4/CD8 normalleşme süresi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, ancak başlangıç CD4 seviyelerinin yaşa göre farklılık gösterse de genel olarak yaşın normalleşme süresine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Saracino ve ark. [100] uzun süreli antiretroviral tedavi gören yaşlı HIV hastalarında, CD4/CD8 oranının normalleşmesinin nadir olduğunu, yaşın bu oran üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığını ve daha çok başlangıç CD4 seviyeleri ve viremik baskılanma durumunun belirleyici olduğunu bulmuştur. Villar ve ark. [104] ise yaş faktörünün kronik HIV enfeksiyonu yaşayan bireylerde CD4/CD8 oranını etkileyebileceği belirtilmiştir. Özellikle, yaşlı bireylerde daha yüksek bir temel bağışıklık yaşlanma seviyesinin olduğu,

bunun da CD4+ T hücre fonksiyonunda azalma ve CD8+ T hücre sayısında artışla karakterize edildiği ifade edilmektedir. HIV enfeksiyonu ile ilişkili kronik inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonunun, yaşa bağlı bu bağışıklık düşüşünü daha da kötüleştirerek CD4/CD8 oranını daha fazla bozabileceği vurgulanmıştır. Bu bilgi, yaş faktörünün kronik HIV ile ilişkili bağışıklık rolünü ve özellikle yaşlanmanın CD4/CD8 oranına olan etkisini açıklamaktadır.

Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır:

1. **Örneklem Boyutu:** Çalışmada sınırlı sayıda hasta yer almakta olup, daha geniş bir örneklem boyutuna ihtiyaç duyulabilir. Daha büyük ve çeşitli bir örneklem, sonuçların genellenebilirliğini artıracaktır.
2. **Tek Merkezli Çalışma:** Çalışmamız tek bir merkezde yürütülmüştür, bu da sonuçların farklı coğrafi bölgelerde veya sağlık merkezlerinde geçerliliğini sınırlayabilir. Farklı merkezlerde yapılacak çalışmalar, sonuçların daha genel bir popülasyona uyarlanabilirliğini artırabilir.
3. **Retrospektif Tasarım:** Çalışmamız retrospektif bir tasarıma dayanmaktadır. Bu nedenle, bazı hasta verileri eksik ya da sınırlı olabilir ve potansiyel veri hataları veya eksiklikleri sonucu etkileyebilir. İleriye dönük çalışmalarla verilerin daha sistematik bir şekilde toplanması sağlanabilir.
4. **Komorbiditelerin Etkisi:** Çalışmamızda HBV, DM ve AIDS gibi komorbiditeler normalleşme süreci açısından değerlendirilmiştir, ancak diğer olası komorbiditeler detaylı şekilde incelenmemiştir. Farklı sağlık sorunlarının CD4/CD8 oranı normalleşmesi üzerindeki etkisini değerlendiren daha kapsamlı analizler yapılması gerekmektedir.
5. **Takip Süresi:** Hastaların CD4/CD8 oranlarının normalleşmesi sürecini izlemek için belirlenen takip süresi sınırlı olabilir. Uzun dönem takip çalışmaları ile CD4/CD8 oranı değişikliklerinin daha uzun vadeli etkileri incelenebilir.

Bu sınırlamalar, çalışmamızın bulgularının genellenebilirliğini ve doğruluğunu etkileyebilir. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

‘HIV Tanısı Olan Hastaların CD4/CD8 Oranının Değerlendirilmesi, Oranın Normalleşmesini Belirleyici Faktörler’ konulu çalışmanın sonuçları;

1. **Cinsiyet Dağılımı:** Çalışmamıza dahil edilen 100 hastanın %15’i kadın, %85’i erkektir. Kadın hastalar CD4/CD8 oranı normalleşme sürecinde erkeklere kıyasla daha hızlı bir iyileşme göstermiştir (kadınlarda $9,93 \pm 9,22$ ay, erkeklerde $28,04 \pm 22,96$ ay; $p=0.001$).
2. **Yaş Dağılımı:** Hastaların yaş ortalaması $40,31 \pm 12,61$ yıl olarak belirlenmiştir (medyan: 37,5; aralık: 22-73 yıl). Yaş ile CD4/CD8 oranı normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r = -0,036$; $p=0.724$).
3. **İlk Tanı Yılı:** Hastaların %71’i 2020 yılından sonra tanı almış olup, daha erken tanı alan hastalarda normalleşme süresi uzundur ($p=0.001$).
4. **CD4+ Hücre Sayıları:** Hastaların %56’sının CD4+ hücre sayısı 500’ün üzerinde, %27’sinin 351-500, %11’inin 200-350, %6’sının ise 200’ün altında bulunmuştur. Daha yüksek CD4+ sayısına sahip olan hastaların normalleşme süresi daha kısadır ($r = -0,257$; $p=0.011$).
5. **CD8+ Hücre Sayıları:** Hastaların %68’inin CD8+ hücre sayısı 1000’in üzerinde, %23’ü 751-1000 aralığında, %7’si 500-750 aralığında ve %2’si 500’ün altındadır. CD8+ hücre sayısı ile normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r = 0,155$; $p=0.126$).
6. **CD4+/CD8+ Oranı:** Hastaların %36’sı 0.41-0.6, %23’ü 0.21-0.4, %19’u 0.61-0.8,

%15'i 0.2'nin altında, ve %7'si ise >0.8 aralığında CD4+/CD8+ oranına sahiptir. CD4+/CD8+ oranı arttıkça normalleşme süresi kısalmaktadır ($r = -0,300$; $p=0.003$).

7. **Tedavi Protokolleri:** Hastaların %58'i INSTI, %42'si NRTI+PI tabanlı tedavi almaktadır. İki tedavi türü arasında normalleşme süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.482$).
8. **HIV Viral Yüğü:** Hastaların %46'sının viral yükü 10.000-100.000 arasında, %25'inin 100.001-500.000 arasında, %17'sinin 500.000'in üzerinde ve %12'sinin 10.000'in altında bulunmuştur. Viral yük ile normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r = 0,075$; $p=0.462$).
9. **HIV Kontrol Süresi:** Hastaların %64'ü ilk 6 ay içinde HIV kontrol altına alınmıştır. %24'ü 6-12 ay, %4'ü 1-2 yıl, diğer %4'ü ise 2 yıldan uzun sürede kontrol altına alınmıştır.
10. **Komorbidite Varlığı:** Hastaların %20'sinde komorbidite, %4'ünde HBV, %5'inde AIDS, %5'inde DM tespit edilmiştir. Komorbiditeler açısından normalleşme süresinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
11. **Normalleşme Süresi:** Hastaların %31'i 6-12 ayda, %24'ü 1-2 yılda, %18'i 0-6 ayda, diğer %18'i 2-5 yıl arasında normalleşme sağlamıştır. %9'u ise 5 yıldan uzun süredir tedavi görmekte olup, henüz normalleşme sağlamamıştır.
12. **Tedaviye Göre Normalleşme Süresi:** Tedaviye göre incelendiğinde, bazı kombinasyonlar daha hızlı iyileşme sağlamakta, örneğin TAF/FTC/BIC kullanan hastaların %55,6'sı 0-6 ay içinde normalleşmiştir. Ancak tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu sonuçlar, çalışmamızın elde ettiği verilerin geniş hasta grubuna yönelik tedavi protokolleri ve normalleşme sürecindeki etkilerini değerlendirmekte olup, daha fazla hasta ve uzun dönem takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

HIV (Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) enfeksiyonu, dünya genelinde halk sağlığını tehdit eden ciddi bir hastalıktır. HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi üzerinde özellikle CD4+ ve CD8+ T hücreleri arasındaki dengeyi bozarak etkisini gösterir. HIV enfeksiyonu sırasında CD4+ hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma olurken, CD8+ hücreleri genellikle artış gösterir. Bu durum, CD4+/CD8+ oranının bozulmasına neden olur. Sağlıklı bireylerde CD4+/CD8+ oranı genellikle 1,5 ile 2,5 arasında kabul edilirken, HIV pozitif bireylerde bu oran ciddi şekilde düşebilir. CD4+/CD8+ oranı, HIV enfeksiyonunun ilerleyişi ve bağışıklık sisteminin durumu hakkında kritik bilgiler sağlar.

Bu çalışmada HIV tanısı olan hastaların CD4/CD8 oranının değerlendirilmesi, oranın normalleşmesini belirleyici faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi 27.02.2024 tarih ve 2024.28.02.13 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızda 100 hasta değerlendirilmiştir, HIV tanılı hastaların %15'i kadın, %85'i erkek olup yaş ortalaması $40,31 \pm 12,61$ yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %71'i 2020 sonrası tanı almıştır ve bu grupta CD4/CD8 oranı daha hızlı normalleşmiştir ($p=0.001$). CD4+ sayısı 500'ün üzerinde olan hastaların oranı %56'dır ve daha yüksek CD4+ sayıları normalleşme süresini kısaltmıştır ($r = -0,257$; $p=0.011$). CD4+/CD8+ oranı arttıkça normalleşme süresi kısaltmakta olup ($r = -0,300$; $p=0.003$), CD8+ hücre sayısı ve viral yük ile normalleşme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Kadınlar erkeklere göre normalleşme süresi daha kısa saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.001$). Tedavi protokollerinde INSTI ve NRTI+PI oranları benzer olup, tedaviye göre normalleşme süresi farklılık göstermemektedir.

Kadınların erkeklere göre daha hızlı normalleşme sağladığını ve tedaviye başlama zamanı ile başlangıç CD4 seviyelerinin normalleşme sürecinde kritik olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler; HIV Tedavisi, CD4/CD8 Oranı, Normalleşme Süresi

EVALUATION OF CD4/CD8 RATIO IN HIV-POSITIVE PATIENTS AND DETERMINING FACTORS FOR NORMALIZATION OF THE RATIO; A RETROSPECTIVE STUDY

SUMMARY

HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection is a serious disease that threatens public health worldwide. HIV infection has an effect on the immune system, especially by disrupting the balance between CD4+ and CD8+ T cells. During HIV infection, there is a significant decrease in the number of CD4+ cells, while CD8+ cells generally increase. This causes the CD4+/CD8+ ratio to deteriorate. While the CD4+/CD8+ ratio is generally accepted to be between 1.5 and 2.5 in healthy individuals, this ratio can drop significantly in HIV-positive individuals. The CD4+/CD8+ ratio provides critical information about the progression of HIV infection and the status of the immune system.

This study aimed to evaluate the CD4/CD8 ratio in HIV-positive patients and to identify factors influencing the normalization of this ratio. The study began after obtaining ethical approval from the Ethics Committee of Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine. It is a retrospective study.

A total of 100 patients were evaluated. Among HIV-positive patients, 15% were female and 85% were male, with a mean age of 40.31 ± 12.61 years. Seventy-one percent of patients were diagnosed after 2020, with a faster normalization of the CD4/CD8 ratio observed in this group ($p=0.001$). Among the patients, 56% had CD4+ counts above 500, and higher CD4+ counts were associated with shorter normalization time ($r = -0.257$; $p=0.011$). As the CD4/CD8 ratio increased, the normalization period shortened ($r = -0.300$; $p=0.003$); however, no significant relationship was found between normalization time and CD8+ cell count or viral load. Women had a significantly shorter normalization period compared to men ($p = 0.001$). INSTI and NRTI+PI treatment protocols were used at similar rates, with no significant differences in normalization time between treatment types.

The study demonstrates that women achieve normalization more quickly than men, with the timing of treatment initiation and baseline CD4 levels playing a critical role in the normalization process.

Keywords: HIV Treatment, CD4/CD8 Ratio, Normalization Time.

KAYNAKLAR

1. Lange, U.C., et al. *Epigenetic crosstalk in chronic infection with HIV-1*. in *Seminars in Immunopathology*. 2020. Springer.
2. Crum-Cianflone, N.F., et al., *Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence*. *Aids*, 2010. **24**(4): p. 535-543.
3. Serrano-Villar, S., et al., *HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality*. *PLoS pathogens*, 2014. **10**(5): p. e1004078.
4. Smith, D.M., et al., *Asymptomatic CMV Replication During Early Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection Is Associated With Lower CD4/CD8 Ratio During HIV Treatment*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2016. **63** **11**: p. 1517-1524.
5. Petrovic Elbaz, M., et al., *COVID-19 INFECTION AND DRASTIC DECREASE IN CD4*. *Chest*, 2021. **160**: p. A470 - A470.
6. Pascual-Dapena, A., et al., *Individuals With Higher CD4/CD8 Ratio Exhibit Increased Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome and In-Hospital Mortality During Acute SARS-CoV-2 Infection*. *Frontiers in Medicine*, 2022. **9**.
7. Castilho, J.L., et al., *CD4/CD8 Ratio and Cancer Risk among Adults with HIV*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2022.
8. Serrano-Villar, S., et al., *The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression*. *The Journal of infection*, 2013. **66** **1**: p. 57-66.
9. Kirkoyun Uysal, H., et al., *Distribution of opportunistic pathogens in people living with HIV at a University Hospital in Istanbul over a one-year treatment period and its association with CD4 T cell counts*. *Pathogens*, 2023. **12**(10): p. 1226.
10. Pollock, K.M., et al., *Differences in antigen-specific CD4+ responses to opportunistic infections in HIV infection*. *Immunity, inflammation and disease*, 2015. **3**(3): p. 141-153.
11. Organization, W.H., *The advanced HIV disease research landscape*. 2024: World Health Organization.
12. Müdürlüğü, H.S.G., *Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri: HIV/AIDS [İnternet]*. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı [erişim 11 Mart 2018].
13. Bakanlığı, S. and H.S.G. Müdürlüğü, *Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı (2019-2024)*. Sağlık Bakanlığı Yayın, 2019(1131).
14. Rehberi, D.İ.H.İ. and A.Y. El Kitabı, *TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. 2017, Yayın.

15. Gilbert, P.B., et al., *Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal*. Statistics in medicine, 2003. **22**(4): p. 573-593.
16. Luciw, P.A., *Human immunodeficiency viruses and their replication*. Fields virology, 1996. **2**: p. 1881-1952.
17. Elalouf, A., H. Maoz, and A.Y. Rosenfeld, *Comprehensive Insights into the Molecular Basis of HIV Glycoproteins*. Applied Sciences, 2024. **14**(18): p. 8271.
18. Wilen, C.B., J.C. Tilton, and R.W. Doms, *Molecular mechanisms of HIV entry*. Viral molecular machines, 2011: p. 223-242.
19. Schupbach, J., *Human immunodeficiency viruses*. Manual of clinical microbiology, 1999.
20. *HIV Replication cycle* (Erişim Tarihi: 30.10.2024) https://www.researchgate.net/figure/HIV-replication-cycle-The-principal-stages-of-the-viral-replication-cycle-are-depicted_fig1_293958693.
21. Özkaya Şahin, G., N. Başaran Çalık, and S. Ünal, *HIV bulaş yolları ve hızları*. Türk HIV/AIDS Dergisi, 2005. **8**(1): p. 5-12.
22. Pilcher, C.D., et al., *Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection*. Jama, 2001. **286**(14): p. 1713-1714.
23. Tümer, A. and S. Ünal, *HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma*. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi, 2001. **4**(4).
24. Babayigit, M.A. and B. Bakir, *HIV enfeksiyonu ve AIDS: Epidemiyoloji ve korunma*. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2004. **3**(11): p. 280-90.
25. Mokotoff, E.D. and J.J. Gibson, *Surveillance for HIV in the United States*. Concepts and Methods in Infectious Disease Surveillance, 2014: p. 132-146.
26. Schneider, E., et al., *Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years—United States, 2008*. MMWR Recomm Rep, 2008. **57**(RR-10): p. 1-12.
27. McManus, W.R., et al., *HIV-1 in lymph nodes is maintained by cellular proliferation during antiretroviral therapy*. The Journal of clinical investigation, 2019. **129**(11): p. 4629-4642.
28. Paranjape, R.S., *Immunopathogenesis of HIV infection*. Indian J Med Res, 2005. **121**(4): p. 240-255.
29. Apoola, A., S. Ahmad, and K. Radcliffe, *Primary HIV infection*. International journal of STD & AIDS, 2002. **13**(2): p. 71-78.
30. Pilcher, C.D., et al., *Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV*. Journal of infectious diseases, 2004. **189**(10): p. 1785-1792.

31. Wood, B.R., *The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. UpToDate [Internet], 2021.
32. Maartens, G., C. Celum, and S.R. Lewin, *HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention*. The Lancet, 2014. **384**(9939): p. 258-271.
33. Gökengin, D., et al., *HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı*. Kasım 2018 Sürüm, 2018. **1**.
34. Group, I.S.S., *Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(9): p. 795-807.
35. Gok, E. and D.G. Satir, *HIV/AIDS WITHIN THE SCOPE OF SAFE MOTHERHOOD AND THE NURSE'S ROLE*. World Health, 2022. **1**(02).
36. Tsibris, A.M. and M.S. Hirsch, *Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015, Elsevier. p. 1622-1641. e6.
37. Ryom, L., et al., *Major revision version 11.0 of the European AIDS clinical society guidelines 2021*. HIV medicine, 2022. **23**(8): p. 849-858.
38. Netea, M.G., et al., *A guiding map for inflammation*. Nature immunology, 2017. **18**(8): p. 826-831.
39. Highleyman, L., *Inflammation, immune activation, and HIV*. BETA: bulletin of experimental treatments for AIDS: a publication of the San Francisco AIDS Foundation, 2010. **22**(2): p. 12-26.
40. Kotas, M.E. and R. Medzhitov, *Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility*. Cell, 2015. **160**(5): p. 816-827.
41. Furman, D., et al., *Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span*. Nature medicine, 2019. **25**(12): p. 1822-1832.
42. Roth, G.A., et al., *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. The lancet, 2018. **392**(10159): p. 1736-1788.
43. Collaboration, A.T.C., *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. The Lancet, 2008. **372**(9635): p. 293-299.
44. Kaur, U.S., et al., *High Abundance of genus Prevotella in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 17679.
45. Nasi, M., et al., *Ageing and inflammation in patients with HIV infection*. Clinical & Experimental Immunology, 2017. **187**(1): p. 44-52.
46. Kara, E., et al., *Polypharmacy and drug-related problems among people living with HIV/AIDS: a single-center experience*. Turkish journal of medical sciences, 2019.

49(1): p. 222-229.

47. Buggert, M., et al., *Multiparametric bioinformatics distinguish the CD4/CD8 ratio as a suitable laboratory predictor of combined T cell pathogenesis in HIV infection*. The Journal of Immunology, 2014. **192**(5): p. 2099-2108.
48. Zevin, A.S., et al., *Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation*. Current Opinion in HIV and AIDS, 2016. **11**(2): p. 182-190.
49. Marchetti, G., C. Tincati, and G. Silvestri, *Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS*. Clinical microbiology reviews, 2013. **26**(1): p. 2-18.
50. Maidji, E., et al., *Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction*. PLoS pathogens, 2017. **13**(2): p. e1006202.
51. Effros, R.B., *The silent war of CMV in aging and HIV infection*. Mechanisms of ageing and development, 2016. **158**: p. 46-52.
52. Sanchez, J.L., et al., *Lymphoid fibrosis occurs in long-term nonprogressors and persists with antiretroviral therapy but may be reversible with curative interventions*. The Journal of infectious diseases, 2015. **211**(7): p. 1068-1075.
53. Swami, A., *Metabolic syndrome and HIV infection*. J HIV Retro Virus, 2016. **2**(1): p. 9.
54. Ivanov, A.V., et al., *Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2016. **2016**(1): p. 8910396.
55. Farhadian, S.F., et al. *Markers of CNS injury in adults living with HIV with CSF HIV not detected vs detected < 20 copies/mL*. in *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Oxford University Press US.
56. Hellmuth, J., et al., *Depression and anxiety are common in acute HIV infection and associate with plasma immune activation*. AIDS and Behavior, 2017. **21**: p. 3238-3246.
57. Houssein, M., et al., *HIV pozitif hastalarda Nörokognitif Kırılganlığın Belirlenmesi ve Fiziksel Kırılganlıkla İlişkisi*.
58. Mayne, E.S. and S. Louw. *Good fences make good neighbors: human immunodeficiency virus and vascular disease*. in *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Oxford University Press US.
59. McGinty, T., et al., *Does systemic inflammation and immune activation contribute to fracture risk in HIV?* Current opinion in HIV and AIDS, 2016. **11**(3): p. 253-260.
60. Borges, Á.H., R. Dubrow, and M.J. Silverberg, *Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk*. Current opinion in HIV and AIDS, 2014. **9**(1): p. 34-40.
61. Buchacz, K., et al., *AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study*. Aids, 2010. **24**(10): p. 1549-1559.

62. Vaccher, E., et al., *The evolving scenario of non-AIDS-defining cancers: challenges and opportunities of care*. The oncologist, 2014. **19**(8): p. 860-867.
63. Wang, C.-c.J., M.J. Silverberg, and D.I. Abrams, *Non-AIDS-defining malignancies in the HIV-infected population*. Current infectious disease reports, 2014. **16**: p. 1-7.
64. Pedro, M.N., et al., *Insulin resistance in HIV-patients: causes and consequences*. Frontiers in endocrinology, 2018. **9**: p. 514.
65. Amadori, A., et al., *Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans*. Nature medicine, 1995. **1**(12): p. 1279-1283.
66. Appay, V. and D. Sauce, *Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2008. **214**(2): p. 231-241.
67. Wikby, A., et al., *The immune risk profile is associated with age and gender: findings from three Swedish population studies of individuals 20–100 years of age*. Biogerontology, 2008. **9**: p. 299-308.
68. Shao, M.-J., et al., *Changes in the level of immunoglobulins and CD4/CD8 ratio in young and aged mice with estradiol deficiency*. Immunological Investigations, 2017. **46**(3): p. 305-313.
69. Rosado-Sánchez, I., et al., *Thymic function impacts the peripheral CD4/CD8 ratio of HIV-infected subjects*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **64**(2): p. 152-158.
70. Margolick, J.B., et al., *Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection*. Nature medicine, 1995. **1**(7): p. 674-680.
71. Hocqueloux, L., et al., *Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013. **68**(5): p. 1169-1178.
72. Riddler, S.A., et al., *Continued slow decay of the residual plasma viremia level in HIV-1–infected adults receiving long-term antiretroviral therapy*. The Journal of infectious diseases, 2016. **213**(4): p. 556-560.
73. Mussini, C., et al., *CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study*. The lancet HIV, 2015. **2**(3): p. e98-e106.
74. Fuster, F., et al., *CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study*. Vaccine, 2016. **34**(16): p. 1889-1895.
75. Badejo, O.A., et al., *CD8+ T-Cells Count in Acute Myocardial Infarction in HIV Disease in a Predominantly Male Cohort*. BioMed Research International, 2015. **2015**(1): p. 246870.
76. Serrano-Villar, S., et al., *The CD 4: CD 8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery*. HIV medicine, 2014. **15**(1): p. 40-49.

77. Trickey, A., et al., *CD4: CD8 ratio and CD8 count as prognostic markers for mortality in human immunodeficiency virus–infected patients on antiretroviral therapy: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **65**(6): p. 959-966.
78. Jain, V., et al., *Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size*. The Journal of infectious diseases, 2013. **208**(8): p. 1202-1211.
79. Chun, T.-W., et al., *Relationship between the size of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reservoir in peripheral blood CD4+ T cells and CD4+: CD8+ T cell ratios in aviremic HIV-1-infected individuals receiving long-term highly active antiretroviral therapy*. Journal of Infectious Diseases, 2002. **185**(11): p. 1672-1676.
80. Gandhi, R.T., et al., *Levels of HIV-1 persistence on antiretroviral therapy are not associated with markers of inflammation or activation*. PLoS pathogens, 2017. **13**(4): p. e1006285.
81. Tang, J., et al., *CD4:CD8 lymphocyte ratio as a quantitative measure of immunologic health in HIV-1 infection: findings from an African cohort with prospective data*. Frontiers in Microbiology, 2015. **6**.
82. Davy-Mendez, T., et al., *Acute HIV Infection and CD4/CD8 Ratio Normalization After Antiretroviral Therapy Initiation*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2018. **79**: p. 510–518.
83. Han, W.M., et al., *CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV*. AIDS Research and Therapy, 2018. **15**.
84. Caby, F., et al., *Determinants of a Low CD4/CD8 Ratio in HIV-1-Infected Individuals Despite Long-term Viral Suppression*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2016. **62** **10**: p. 1297-1303.
85. WHO, *HIV and AIDS Erişim adresi (30.10.2024)*: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
86. *Global AIDS Update 2020: Seizing the Moment – Tackling Entrenched Inequalities to End Epidemics. Union Nations HIV/AIDS Programs (UNAIDS)*. Erişim adresi: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf.
87. *Centers for Disease Control and Prevention (Erişim tarihi:30.10.2024)* <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.
88. Baggeley, R.F., R.G. White, and M.-C. Boily, *HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention*. International Journal of Epidemiology, 2010. **39**: p. 1048 - 1063.
89. Gupta, S., et al., *CD4 cell counts in adults with newly diagnosed HIV infection: results of surveillance in England and Wales, 1990–1998*. AIDS, 2000. **14**: p. 853-861.
90. Kim, M.J., et al., *Trend of CD4+ Cell Counts at Diagnosis and Initiation of Highly*

- Active Antiretroviral Therapy (HAART): Korea HIV/AIDS Cohort Study, 1992-2015. Infection & Chemotherapy, 2017. 49: p. 101 - 108.*
91. Serrano-Villar, S., et al., *HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality.* PLoS Pathogens, 2014. **10**.
 92. Mussini, C., et al., *CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study.* The lancet. HIV, 2015. **2 3**: p. e98-106.
 93. Jain, V., et al., *Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size.* The Journal of infectious diseases, 2013. **208 8**: p. 1202-11.
 94. Ismail, M.A., et al., *Time taken to reach undetectable viral loads in therapy-naïve HIV patients commencing ART.* The Online Journal of Clinical Audits, 2015.
 95. Jacobson, K. and O. Ogbuagu, *Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus–infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor–based regimens in a real-world clinical setting: a retrospective cohort study.* Medicine, 2018. **97(43)**: p. e13016.
 96. Menard, A., et al., *Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect?* Aids, 2017. **31(10)**: p. 1499-1500.
 97. Orkin, C., et al., *Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials.* The Lancet HIV, 2020. **7(6)**: p. e389-e400.
 98. Stellbrink, H.-J., et al., *Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial.* The lancet HIV, 2019. **6(6)**: p. e364-e372.
 99. Zhabokritsky, A., et al., *Increased CD4: CD8 ratio normalization with implementation of current ART management guidelines.* The Journal of antimicrobial chemotherapy, 2020.
 100. Saracino, A., et al., *Chronic inflammation in a long-term cohort of HIV-infected patients according to the normalization of the CD4:CD8 ratio.* AIDS research and human retroviruses, 2014. **30 12**: p. 1178-84.
 101. Qin, F., et al., *Association Between CD4/CD8 Ratio Recovery and Chronic Kidney Disease Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: A 17-Year Observational Cohort Study.* Frontiers in Microbiology, 2022. **13**.
 102. Fabbiani, M., et al., *INTEGRASE INHIBITORS USE AND CMV INFECTION PREDICT*

IMMUNE RECOVERY IN PEOPLE LIVING WITH HIV STARTING FIRST-LINE THERAPY. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2020.

103. Serrano-Villar, S., et al., *Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study.* The lancet. HIV, 2020. **7 8**: p. e565-e573.
104. Serrano-Villar, S., et al., *Predictive value of CD8+ T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful ART in the risk of AIDS and non-AIDS events.* EBioMedicine, 2022. **80**.



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

	TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU																																	
BASVURU BİLGİLERİ	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Araştırmanın Açık Adı</td> <td colspan="3">HIV Tanısı Olan Hastaların CD4/CD8 Oranının Değerlendirilmesi , Oranın Normalleşmesini Belirleyici Faktörler</td> </tr> <tr> <td>Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı</td> <td colspan="3">Doç. Dr. Nazan Tuna / TNKÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları</td> </tr> <tr> <td>Etik Kurul Toplantı Tarihi</td> <td colspan="3">27.02.2024</td> </tr> <tr> <td>Araştırma Protokol Numarası</td> <td colspan="3">2024.28.02.12</td> </tr> <tr> <td>Araştırmanın Türü</td> <td>Prospektif ☐</td> <td>Retrospektif ☒</td> <td>Diğer: ☐</td> </tr> <tr> <td>Araştırmanın Destekleyicisi</td> <td>TÜBİTAK ☐</td> <td>TNKÜ BAP ☐</td> <td>Araştırmacı ☒ Diğer: ☐</td> </tr> <tr> <td>Araştırmanın Bütçesi</td> <td colspan="3">400 t.</td> </tr> <tr> <td>Araştırmanın Merkezi</td> <td>Tek Merkezli ☒</td> <td>Çok Merkezli ☐</td> <td></td> </tr> </table>		Araştırmanın Açık Adı	HIV Tanısı Olan Hastaların CD4/CD8 Oranının Değerlendirilmesi , Oranın Normalleşmesini Belirleyici Faktörler			Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Nazan Tuna / TNKÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları			Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.02.2024			Araştırma Protokol Numarası	2024.28.02.12			Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer: ☐	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer: ☐	Araştırmanın Bütçesi	400 t.			Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐	
Araştırmanın Açık Adı	HIV Tanısı Olan Hastaların CD4/CD8 Oranının Değerlendirilmesi , Oranın Normalleşmesini Belirleyici Faktörler																																	
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Nazan Tuna / TNKÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları																																	
Etik Kurul Toplantı Tarihi	27.02.2024																																	
Araştırma Protokol Numarası	2024.28.02.12																																	
Araştırmanın Türü	Prospektif ☐	Retrospektif ☒	Diğer: ☐																															
Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK ☐	TNKÜ BAP ☐	Araştırmacı ☒ Diğer: ☐																															
Araştırmanın Bütçesi	400 t.																																	
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐																																
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.																																	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu																																
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili	Katılım *	İmza																														
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR	Biyofizik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Prof. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL	Genel Cerrahi	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E ☒ H ☐	E ☐ H ☒																															
Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Doç. Dr. Meltem ÖZNUR	Tıbbi Patoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Dr. Öğr. Üyesi Hilal GÜLGEZEN AYDIN	Protetik Diş Tedavisi	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
Dr. Öğr. Üyesi Hadi SASANI	Radyoloji	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐																															
*: Toplantıda bulunma.																																		
Etik Kurul Başkanının																																		
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILAR																																		
İmza:																																		