



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŐTIRMAMERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

YENİ TANI HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERİN TANIDAN İTİBAREN
BİR YILLIK SÜRE İÇİNDE METABOLİK SENDROM
AÇISINDAN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr.İrem GENÇ YAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul, 2023



T.C.

SAēLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ēİēLİ HAMİDİYE ETFAL SAēLIK UYGULAMA VE

ARAēTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**YENİ TANI HIV İLE ENFEKTE KİēİLERİN TANIDAN İTİBAREN
BİR YILLIK SÜRE İÇİNDE METABOLİK SENDROM
AÇISINDAN DEēERLENDİRİLMESİ**

Dr.İrem GENÇ YAMAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hüsrev DİKTAē

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim, insan ilişkilerine verdiği önemle bizlere örnek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Neşesi ve engin bilgileriyle her zaman yüzümüzü güldüren, tez süresince her aşamada yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Hüsrev Diktaş'a,

Her problemi incelikle çözebilen, gerek hastalarla iletişim gerek hekimlerle ilişkisinden çok şey öğrendiğim, her konuda desteğini hissettiğim ve hissedeceğim idari sorumlumuz Prof. Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Mütevazı ve güleryüzlü kişilikleriyle tanımaktan onur duyduğum, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen saygıdeğer uzmanlarım Uzm. Dr. Ahsen Öncül, Uzm. Dr. Nuray Uzun, Uzm. Dr. Alper Gündüz, Uzm. Dr. Okan Derin, Uzm. Dr. Özlem Gül, Uzm. Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal, Uzm. Dr. Nazife Duygu Demirbaş'a, Uzm. Dr. Ayşe Yavuz, Uzm. Dr. CemaL Yıldırım'a

Kısa süre çalışsak da beraber çalışmaktan onur duyduğum, Prof. Dr. Hayat Kumbasar, Uzm. Dr. Mustafa İsmet Zeren, Uzm. Dr. Burcu İşler'e

Rotasyonlarım sırasında bana sundukları destek ve hoşgöründen ötürü SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinden Prof. Dr. Banu Bayraktar ve Prof. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, Radyoloji Kliniğinden Prof. Dr. Hüseyin Özkurt'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Nazan Dalgıç'a, İç Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Canan Alkım'a, Başakşehir Göğüs Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Ayşe Bahadır'a, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinden Prof. Dr. Namigar Turgut'a

Asistanlık yıllarımda birlikte çalıştığım varlıkları ile kendimi şanslı hissettiğim bir sürü zorluğun üstesinden beraber geldiğimiz Dr. Derya Özyiğitoğlu, Dr. Büşra Dutağaç, Dr. Sinan Çetin, Dr. Merve Sarıkaya, Dr. Safiye Nur Özcan, Dr. Emine Çelik, Dr. Esin Nagihan Benlice, Dr.Hakkı Meriç Türkkın, Dr.Nurgül

Yıldırım, Dr. Ahmet Doğukan Bayrak, Dr. Kübra Saka, Dr. Sevde Kart Altay, Dr. Elanur Turan, Dr. Gözde Kuran, Dr. Gizem Çal, Dr. Edip Koç, Dr. Umut Özgür, Dr. Banu Çiçek Aktaş, Dr. Serenay Aytan, Dr. İsmail Işıktaş, Dr. Elif Barın, Dr. Merve Erdem, Dr. Betül Bedir'e

Her zaman desteğini hissettiğim, her konuda yanımda olmasından keyif aldığım Uzm. Dr. Buket Dağğören Pehlivana'a

Kliniğimizin gülyüzlü, çalışkan ve bitmeyen isteklerime yetişmeye çalışsan, ablamız, sorumlu hemşiremiz Elif Karayel Bilgili ve asistanlık sürecinde yolumuzun keşiştiği tüm hemşirelerimiz ile personellerimize,

Birçok konuda yardımını esirgemeyen, özverili ve gülyüzlü sekreterimiz sevgili Nuray Özmeral'e,

Bugüne kadar bana her şartta destek veren, elinden gelen çabayı sarf eden, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime,

İlk günden beri yanımda olan, mutlu olmayı da zorlukları aşmayı da daha anlamlı hale getiren,

çalışmalarımnda desteğini esirgemeyen sevgili eşim Gürçağ Yaman'a teşekkürü borç bilirim.

Dr. İrem Genç Yaman

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLOLİSTESİ	vii
ŞEKİLLİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞVEAMAÇ	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1. HIV ENFEKSİYONU	3
2.1.1. HIV Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri ve Replikasyonu	4
2.2. HIV VE METABOLİK HASTALIKLAR	6
2.2.1. Metabolik Sendrom	6
2.2.2. Diyabetes Mellitus	9
2.2.3. Lipodistrofi	10
2.2.4. Serum Lipid Bozukluklukları	11
2.2.5. Kardiyovasküler Hastalık	13
2.2.6. ART İlişkili Risk Faktörleri	16
2.2.7. Tarama Önerileri	18
3. GEREÇVEYÖNTEM	20
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	54
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AIDS	: Acquired İmmune Deficiency Syndrome
ART	: Anti Retroviral Tedavi
ATV	: Atazanavir
BHIVA	: British HIV Association
BIC	: Biktegravir
c	: Kobisistat
CCR5	: C-C Motif Kemokin Reseptörü 5
CDC	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CMV	: Sitomegalovirüs
D.A.D	: Data Collection On The Adverse Effects Of Anti-HIV Drugs
D4T	: Stavudin
DEXA	: Dual-Enerji X-ray Absorptiometre
DHHS	: Amerika Sağlık ve İnsan Servisleri Departmanı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DOR	: Doravirin
DRV	: Darunavir
DTG	: Dolutegravir
EFV	: Efavirenz
EACS	: Avrupa AIDS Klinik Topluluğu
ETR	: Ertavirin
EKG	: Elektrokardiyogram
ESE	: Erkeklerle seks yapan erkekler
EVG	: Elvitegravir
FTC	: Emtrisitabin
FDA	: Food and Drug Administration

FRAX	: Fracture Risk Assessment
HAART	: Highly active antiretroviral therapy
HbA1c	: Glikolize Hemoglobulin
HCV	: Hepatit C virüsü
IFN-α	: Interferon- α
IFN-β	: Interferon- β
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-11	: Interleukin-11
TAF	: Tenofovir Alafenamid Fumarat
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HT	: Hipertansiyon
IAS-USA	: International Antiviral Society-USA
IDF	: International Diabetes Foundation
INSTI	: İntegraz inhibitörü
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPV	: Lopinavir
MS	: Metabolik sendrom
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Progame Adult Treatment Panel-III
NNRTI	: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI	: Nükleozit reverse transcriptaz inhibitörü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PI	: Proteaz inhibitörü
r	: Ritanovir
SREBP	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein
TG	: Trigliserid

UNAIDS	: Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
RAL	: Raltegravir
VLDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
ZDV	: Zidovudin



TABLÖLİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1:	Ülkemizde HIV/AIDS vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıllık dağılımı	3
Tablo 2:	Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	6
Tablo 3:	Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri- Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)-2005	7
Tablo 4:	Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri- Amerikan Diyabet Cemiyeti.....	9
Tablo 5:	Framingham ve D:A:D Kardiyovasküler Risk Skorlaması.....	15
Tablo 6:	İlk Seçenek Tedavi Önerileri.....	17
Tablo 7:	Sık kullanılan ART ilişkili metabolik yan etkiler	18
Tablo 8:	Komorbidite Tarama Önerileri.....	19
Tablo 9:	Vücut Kitle İndeksi-Doğrusal Karma Etki Modeli Geliştirilmesi	24
Tablo 10:	Hastaların demografik ve genel özellikleri	26
Tablo 11:	Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri ile 12. ay sonunda %5 ağırlık artışı arasındaki ilişki	29
Tablo 12:	Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile hastaların takiplerindeki MS gelişimi, antropometrik ölçümlerinin ve serum lipid düzeylerinin değişimleri arasındaki ilişki	30
Tablo 13:	Başlangıç VKİ değerlerinin 6. ve 12. ay ağırlık değişimi, yaş, cinsiyet, ART rejimi, CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV RNA ile ilişkisi.....	33
Tablo 14:	ART kullanımı ile hastaların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı takibi arasındaki ilişki	36
Tablo 15:	ART Rejimine Göre, Serum lipidleri ve glukozun 0. 6. ve 12. aylar ortalama değerleri arasındaki ilişki	38
Tablo 16:	D:A:D skoru ile hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki	39
Tablo 17:	Framingham skoru ile hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki	40
Tablo 18:	Doğrusal Karışık Etki Modeli ile VKİ değişimine etki eden faktörler ...	41

ŞEKİLLİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: HIV'in yapısı.....	4
Şekil 2: HIV konak hücre içinde yaşam döngüsü.....	5
Şekil 3: HIV'in adipoz doku üzerine etkisi	8
Şekil 4: HIV enfeksiyonunda diyabet patofizyolojisi.....	10
Şekil 5: Serum lipidlerinin sınıflaması	11
Şekil 6: HIV ile enfekte kişilerde ART, HIV, lipidler arasında çift yönlü döngü.....	12
Şekil 7: FDA onaylı ART rejimlerinin yıllar içinde değişimi	16
Şekil 8: Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile VKİ ve ağırlık değişimi arasındaki ilişki	32
Şekil 9: Tedavinin 6. ve 12. ayında ART rejimi ile VKİ farkı arasındaki ilişki....	35
Şekil 10: Tedavinin 6. ve 12. ayında ART rejimi ile ağırlık farkı arasındaki ilişki.....	37
Şekil 11: VKİ üzerindeki değişimi etkileyen risk faktörlerinin Forest Tablosundaki gösterimi	42

ÖZET

Amaç: Küresel olarak önemli bir boyuta ulaşan HIV/AIDS (Human İmmunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome)epidemisinde, ülkemizde de vaka sayıları artmaktadır. Güncelantiretroviral tedavi (ART) ile mortalite ve morbidite azalmıştır. HIV ile enfekte kişilerde yaşam süresi artmış; buna bağlı olarak sistemik ve metabolik komplikasyonlar daha sık görülmeye başlamıştır. Çalışmamızda yeni HIV tanısı alan hastaların tanı anında ve takiplerindeki bir yıllık süre içinde metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01 Ocak 2022- 31 Mart 2022 tarihleri arasında prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirildi. Polikliniğimizde takip edilen yeni HIV tanısı almış, 18 yaş ve üzeri çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar dahil edildi. Hastaların tanı anında, takiplerindeki 6. ve 12. ayda demografik verileri, fizik muayene bulguları ile birlikte, laboratuvar verileri, antropometrik ölçümleri, başlanan ART rejimi ve tedavi uyumları takip formlarına kaydedildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson's Ki-kare testi, gruplar arası karşılaştırmalar için Welch'in ANOVA testi, ikili karşılaştırmalar için Games-Howell yöntemi, değişkenlerin zamana bağlı etkileri doğrusal karışık etki modeli ile incelenmiştir.Yapılan istatistik testlerde güven aralığı %95, alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 74 hasta dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $34,7\pm7,8$; %92'si (n=68) erkek, %8,1'inin (n=6) kadındı. Tedavi başlangıcında CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması $375,1 \pm 220,4$ hücre/mm³, HIVRNA ortalaması 488.920 ± 107.830 kopya/mlsaptandı.Tanı anında yedi (%9,5) kişide metabolik sendrom (MS) izlenirken, bir yıllık takip sonunda altı hastada daha metabolik sendrom gelişmiş olup toplam 13 (%17) hastada metabolik sendrom izlendi. Metabolik sendromunun diğer komponentlerinden olan hipertansiyon beş (%6,8) hastada izlenirken, diyabetes mellitus ise üç (%4,1) hastada mevcut idi. 12. ay takiplerinde ise sekiz (%10) hastada hipertansiyon izlenirken, diyabetesmellitus varlığında değişim izlenmedi. Tanı

anında 29 (%40) hastada yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)düzeyi izlenirken, bir yıllık takip sonunda bu sayı33 (%45) olarak görüldü. Tedavi öncesi düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) profili 33 (%45) hastada gözlenirken, tedavinin 12.ayında bu sayının 27 (%37)'ye gerilediği görüldü. Yine metabolik sendrom tanı kriterleri olarak değerlendirdiğimiz hipertrigliseridemi tedavi öncesi 15 (%20) hastada izlenirken, 12.ay kontrollerinde 17 (%22) hastada görüldü. Bir yıllık ART tedavisi sonrası LDL ortalama 3,8 mg/dl, TG (trigliserid) ortalama 3,9 mg/dl, total kolesterol ortalama 7,3 mg/dl, HDL ise ortalama 0,8 mg/dlarttı.Hastaların başlangıç kilo ortalaması $72,6 \pm 12$ kg, 6.ayda $75,4 \pm 12,3$ ve 12.ayda $77,3 \pm 12,9$ kg olarak saptanmış olup 12 aylık takip süresinde ortalama $4,7 \pm 5,7$ kg artış izlendi.42 hastada $\geq 5\%$ ağırlık artışı saptandı.Tedavi başlangıcında tüm tedavi gruplarında VKİ ortalaması $24,1 \pm 3,9$ kg/m², 12. ayda ise $1,6 \pm 1,7$ kg/m² artarak $25,7 \pm 4,1$ kg/m²izlendi. Bel çevresi ortalaması tedavi öncesi $85,5 \pm 11,4$ cm, 12 aylık takip süresi sonunda ise $90,3 \pm 12,5$ cm olarak saptandı. Kullanılan ART rejimleri BIC/FTC/TAF (Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid Fumarat) (n=41), TDF/FTC+DTG (Tenofovir Disoproksil Fumarat/Emtrisitabin+Dolutegravir) (n=17), DTG+3TC (Dolutegravir+Lamivudin) (n=16)'tir. ART rejimleri arasında ise kilo artışı BIC/FTC/TAF grubunda $6,6 \pm 4,5$ kg, DTG+3TC grubunda $1,4 \pm 3,5$ kg ve TDF/FTC+DTG grubunda $3,1 \pm 6,2$ kg olarak belirlendi.

ART kullanım süresinin, başlangıç vücut kitle indeksine(VKİ) göre obez kategoride olmanın, birinci yıl sonundakilogaritmik CD4+ T lenfosit sayısının metabolik sendromun bulgularından olan kilo alımı ve VKİ artışı ile ilişkili olduğu saptandı. Başlangıç düşük CD4+ T lenfosit sayısı, yüksek viral yük ile metabolik sendrom arasında ilişki görülmedi. Bununla birlikte tedavi rejimleri açısından karşılaştırıldığında en fazla kilo alımı, bel çevresi ve VKİ değişiminin INSTI (integraz inhibitörü) +TAF grubunda olduğu izlendi.Hastaların bir yıllık takiplerinde, yüksek kardiyovasküler risk skorları olanlarda kilo alımının, VKİ değişiminin, bel çevresi artışının ve MS varlığının daha fazla olduğu saptandı.

Sonuç: HIV ile yaşayan kişilerde ART ile virolojik baskılanma sağlansa da kilo artışı ve abdominal yağlanmakardiyometabolik riskleri de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle hastaların kontrolleri sırasında fizik muayene ve laboratuvar

bulguları ile birlikte antropometrik ölçümlerinin de yakın takip edilmesi, uygun hayat tarzı değişiklikleri önerilerinde bulunulması ve multidisipliner yaklaşımlarla yönetilmeleri kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: HIV, kilo artışı, metabolik sendrom



ABSTRACT

Objective: The HIV/AIDS (Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome) epidemic, which has reached a global significance, is also increasing in our country. Current antiretroviral treatment (ART) has reduced mortality and morbidity. Life expectancy in individuals infected with HIV has increased, leading to a higher incidence of systemic and metabolic complications. Our study aims to evaluate newly diagnosed HIV patients for metabolic syndrome at the time of diagnosis and during the one-year follow-up period and to determine risk factors.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively and observationally at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul University of Health Sciences (SBÜ), between January 1, 2022, and March 31, 2022. Newly diagnosed HIV patients aged 18 and over who were voluntarily willing to participate in the study and were being followed up in our outpatient clinic were included. At the time of diagnosis and during their 6th and 12th-month follow-ups, patients' demographic data, physical examination findings, laboratory data, anthropometric measurements, initiated ART regimens, and treatment adherence were recorded on follow-up forms. Pearson's chi-square test was used for the analysis of categorical variables, Welch's ANOVA test for group comparisons, Games-Howell method for pairwise comparisons, and the linear mixed-effects model was used to examine the time-dependent effects of variables. A confidence interval of 95% and a significance level of $p < 0.05$ were considered in the statistical tests.

Results: A total of 74 patients were included in the study. The average age of the cases was 34.7 ± 7.8 years, with 92% ($n=68$) being male and 8.1% ($n=6$) being female. At the beginning of treatment, the mean CD4+ T lymphocyte count was 375.1 ± 220.4 cells/mm³, and the mean HIV RNA was $488,920 \pm 107,830$ copies/ml. At the time of diagnosis, seven (9.5%) individuals had metabolic syndrome (MS), and after one year of follow-up, an additional six patients had developed metabolic syndrome, making a total of 13 (17%) patients with metabolic syndrome. Hypertension, one of the other components of metabolic syndrome, was observed in

five (6.8%) patients at the time of diagnosis, while diabetes mellitus was present in three (4.1%) patients. During the 12-month follow-up, hypertension was observed in eight (10%) patients, but there was no change in the presence of diabetes mellitus.

At the time of diagnosis, high LDL (low-density lipoprotein) levels were observed in 29 (40%) patients, and after one year of follow-up, this number increased to 33 (45%). Low HDL (high-density lipoprotein) profile was observed in 33 (45%) patients before treatment, and after 12 months of treatment, this number decreased to 27 (37%). Hypertriglyceridemia, another criterion for metabolic syndrome, was observed in 15 (20%) patients before treatment and in 17 (22%) patients during the 12-month follow-up. After one year of ART treatment, the mean LDL increased by 3.8 mg/dl, triglycerides increased by 3.9 mg/dl, total cholesterol increased by 7.3 mg/dl, and HDL increased by an average of 0.8 mg/dl. The initial average weight of the patients was 72.6 ± 12 kg, which increased to 75.4 ± 12.3 kg at 6 months and 77.3 ± 12.9 kg at 12 months, resulting in an average weight gain of 4.7 ± 5.7 kg over the 12-month follow-up period. A weight gain of $\geq 5\%$ was observed in 42 patients.

At the beginning of treatment, the mean BMI (Body Mass Index) was 24.1 ± 3.9 kg/m² for all treatment groups, and after 12 months, it increased by 1.6 ± 1.7 kg/m² to 25.7 ± 4.1 kg/m². The mean waist circumference was 85.5 ± 11.4 cm before treatment and 90.3 ± 12.5 cm at the end of the 12-month follow-up period. The ART regimens used were BIC/FTC/TAF (Biktegravir/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide Fumarate) (n=41), TDF/FTC+DTG (Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Emtricitabine+Dolutegravir) (n=17), and DTG+3TC (Dolutegravir+ Lamivudine) (n=16). When compared among the ART regimens, the greatest weight gain, waist circumference increase, and BMI change were observed in the INSTI (integrase inhibitor) +TAF group.

It was determined that the duration of ART use, being in the obese category based on the initial Body Mass Index (BMI), and the logarithmic CD4⁺ T lymphocyte count at the end of the first year were associated with weight gain and BMI increase, which are indicators of metabolic syndrome. There was no relationship observed between the initial low CD4⁺ T lymphocyte count, high viral load, and metabolic syndrome. However, when compared by treatment regimens, the

highest weight gain, waist circumference increase, and BMI change were observed in the INSTI+TAF group. In the one-year follow-up of the patients, it was found that weight gain, BMI change, waist circumference increase, and the presence of metabolic syndrome were more common in those with high cardiovascular risk scores.

Conclusion: While ART (Antiretroviral Therapy) achieves virological suppression in individuals living with HIV, it also comes with the risk of weight gain and abdominal fat accumulation, leading to cardiometabolic risks. Therefore, during the follow-up of patients, along with physical examination and laboratory findings, it is critically important to closely monitor anthropometric measurements, provide recommendations for appropriate lifestyle changes, and manage patients through a multidisciplinary approach.

Keywords: HIV, weight gain, metabolic syndrome

1. GİRİŞVEAMAÇ

1981 yılında erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE), nadir görülen kaposi sarkomu ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) vakalarında artış ile beraber AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) tanımlanmıştır. 1983 yılında izole edilip, 1986 yılında HIV (Human Immunodeficiency Virus) olarak adlandırılmıştır. Dünya çapında şu ana kadar 84,2 milyon kişiyi enfekte ettiği, 40,1 milyon kişinin ise ölümüne yol açtığı tahmin edilmektedir(1). 1996 yılından beri kullanılan HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) sayesinde ölüm oranlarında %80'den fazla azalma, ortalama yaşam süresinde ise artış olmuştur. Sahra altı ülkeler de dahil olmak üzere, HIV ile enfekte 50 yaş ve üzeri bireylerin oranı giderek artmaktadır(2).

HIV ile enfekte kişiler beklenen yaşam süresindeki artış ile birlikte, sistemik, metabolik komplikasyonlar daha sık görülmeye başlamıştır. Son yıllarda HIV enfekte kişilerde izlenen ölümlerin yarısından fazlası takiplerde izlenen komorbiditelere sekonder olarak gelişmektedir. Bu nedenle antiretroviral tedavi (ART) ve HIV ilişkili komplikasyon yönetimi ve takibi giderek önem kazanmaktadır.

HIV ile enfekte kişilerde, genel popülasyona kıyasla metabolik sendrom (MS) ve MS'nin semptomları olan lipodistrofi, dislipidemi, diyabetes mellitus, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik bozukluklar daha sık görülür ve çok faktörlüdür(3). Bu tabloların gelişiminde genel popülasyonda gözlenen risk faktörlerine ek olarak HIV ile yaşayan bireylerde gözlenen diğer risk faktörleri HIV'e bağlı inflamasyon, kullanılan ART rejimleri ve maruziyet süresi, düşük CD4+ T lenfosit sayısı, yüksek viral yük olarak sayılabilir(4,5).

Çok merkezli kohort çalışmalarında HIV ile enfekte ART alan hastalarda MS prevalansı %11 ile %48 arasında (ortalama %29) görülmüştür(3,6). HIV negatif bireylere oranla, HIV ile enfekte kişilerde diyabet riskinin 4 kat, kardiyovasküler hastalık riskinin ise 2 kat arttığı gösterilmiştir(7,8).

HIV epidemisinin başlarında yapılan çok sayıda çalışmada, ART başlangıcından sonra kilo alımı, HIV ile ilişkili enteropatide iyileşme ve sağlıklı hale dönüş ile ilişkilendirilmiştir(9). Ancak ART kullananlarda zaman içinde devam eden

kilo alımı, obezite ve ilişkili komorbiditelerin prevalansını dağiderek arttırmaktadır (10). ART başlangıcından sonra özellikle ilk iki yıl içinde hastaların vücut kitle indeksi (VKİ)'nin ≥ 30 kg/m² olması, VKİ 'ndeki kısa vadeli artışlar, hem kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde artış hem de diyabetin uzun vadeli komplikasyonları ile doğrudan bağlantılı olarak değerlendirilmektedir(11). Bu nedenle kilo yönetimi, HIV ile yaşayan bireyin takip ve tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak düşünölmelidir.

HIV pozitif bireylerin etkin ART ile birlikte daha uzun yaşaması ve yaşlanması ile giderek artan kilo alımı ve buna sekonder gelişebilen obezite, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin daha iyi aydınlatılması gerekmekte, bu konuda alınabilecek önlemlere dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemizde yeni tanı HIV pozitif hastaların takiplerinde izlenen bu metabolik yan etkiler için az sayıda çalışma mevcuttur. Kurumumuz, ölkemizin HIV/AIDS hasta takibi yapan önemli merkezlerinden biridir. Bu araştırmamızda HIV tanısı alıp polikliniğimizde takibe hastaların takiplerindeki metabolik süreçler açısından izlemi ve bu süreci etkileyen olası risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

2. GENELBİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU

2.1.1. HIV Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre epideminin başından beri HIV 84,2 milyon kişiyienfekteetmiş, 40,1 milyon kişinin ise ölümüne yol açmıştır (12). 2022yıl sonu verilerine göre 38,4 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (1,7 milyon çocuk, 19,7 milyon kadın, 16,9 milyon erkek). Buna rağmen Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) verilerine göre sadece 28,7 milyon kişi ART'ye ulaşabilmektedir(1).2021 yılında 650.000 kişi HIV ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiş ve 1,5 milyon kişi yeni enfekte olmuştur (12,13). Seks işçileri, seks işçileri ile korunmasız seks yapanlar, erkeklerle seks yapan erkekler, homoseksüel erkekler, damar içi ilaç kullananlar en yüksek risk gruplarıdır(1,14).

Türkiye'de ise 1985 yılı 15 Kasım 2022 tarihine kadar bildirilen 34453 HIV ile enfekte kişi, 2177 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların%81,4'ü erkek, %18,6'sı ise kadındır. Hastalık en sık 25-29 ve 30-34 yaş aralığında görülmektedir. Bulaşın %43,8'inin cinsel yol ile (%68,5'i heteroseksüel bulaş), %0,91'inin damar içi madde kullanımı ile olduğu bildirilmiş olup, vakaların %55,04'ün ise bulaş yolu bilinmemektedir (14). Dünya genelinde HIV ileenfekte kişi sayısı azalırken, Tablo 1'de görüldüğü üzere ülkemizde artmaktadır.

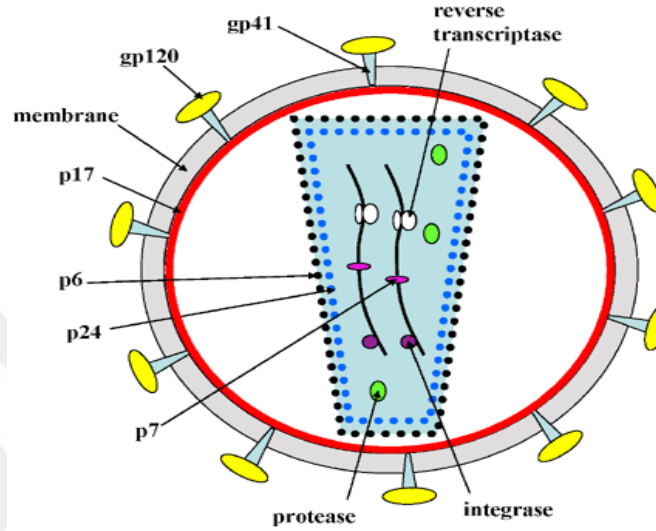
Tablo 1: Ülkemizde HIV/AIDS vaka ve ölüm sayılarının son 5 yıllık dağılımı*(14)

Yıllar	HIV (+)	AIDS	Toplam	Ölüm
2018	3848	131	3979	31
2019	4063	136	4199	40
2020	3025	73	3098	47
2021	3974	100	4074	49
2022	2901	70	2971	30

*15 Kasım 2022 tarihi ile doğrulama testi pozitif, bildirim yapılan vakalar

2.1.2. Virüsün Mikrobiyolojik Özellikleri ve Replikasyonu

HIV-1, Lentivirüs ailesine ait bir retrovirüstür. 100-110 nm çapında, pozitif polariteli, çift katlı zarflı ve zarfında 72 adet peplomer bulunan küresel görünümlü bir virüstür(Şekil 1).

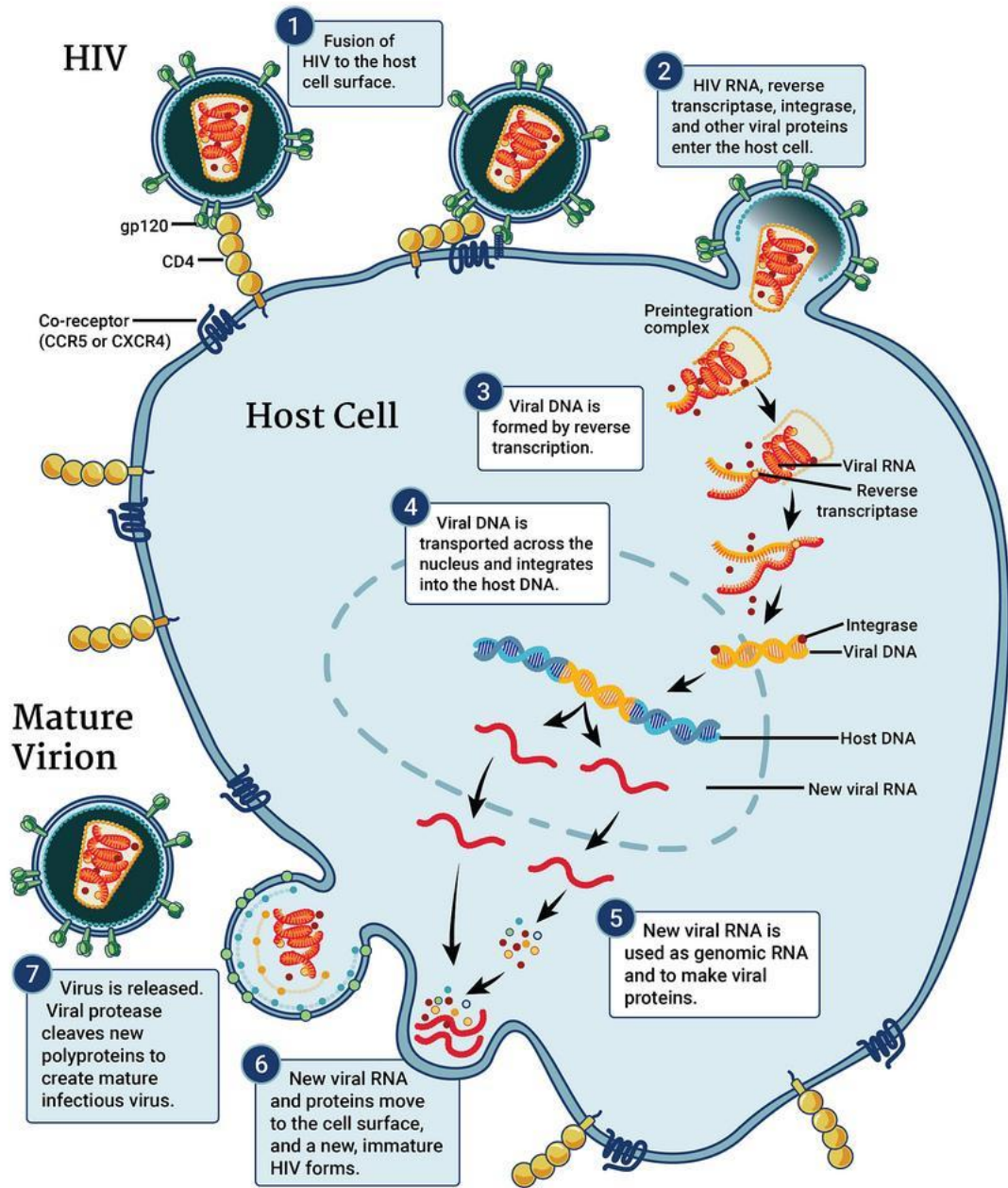


Şekil 1: HIV'in yapısı(15)

HIV-1 virionu çift katlı lipid membran, zarfın çevrelediği nükleokapsid, RNA molekülleri, reverstranskriptaz, integraz ve proteaz enzimlerinden oluşur. Genom, 2 adet tek iplikli RNA'dan meydana gelmiştir. RNA genomunun *pol*(polimeraz), *gag*(grup antijeni), *env*(envelop) ve LTR (Long terminal repeat) olmak üzere yapısal genleri mevcuttur. Bunun yanında replikasyonda görevli, *tat*, *rev*, *nef* olmak üzere regülatuar genlere ve *vif*, *vpr*, *ef*, *vpu* olarak adlandırılan aksesuar genlere sahiptir(16,17).

HIV-1'in gp120 bölgesi konak hücrenin CD4 ve CXCR4 ile CCR5 kemokin reseptörlerine bağlanır. Gp120'nin bağlanmasıyla virion zarfında bulunan füzyon proteini gp41 ile hücre membranından içeri girer. Hücreye girdikten sonra virion kapsidi proteazlar ile soyulur. Ardından revers transkriptaz ile RNA'dan DNA sentezi gerçekleşir (15,18)(Şekil 2). Oluşan çift iplikli DNA nükleusa taşınır, integraz ile konak genomuna entegre olur. İntegrasyon işlemi sonrası konak enzimleri ile viral RNA ve protein sentezi gerçekleştirilir(19). HIV, tek bir hücre içinde binlerce kez

replikle olabildiğinden genetik mutasyon gözlenebilmektedir. Revers transkriptaz enzimi ortalama her 2000 nükleotitten birinde mutasyon yapmaktadır. Bu mutasyonlar, virüsün patojenitesini değiştirerek bağışık yanıtı kaçırmaya olanak sağlar(16).



Şekil 2: HIV konak hücre içinde yaşam döngüsü(18)

2.2. HIV VE METABOLİK HASTALIKLAR

2.2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom, sıklığı dünyada ve ülkemizde giderek artmakta olup küresel bir epidemi olarak kabul görmekte, ırk, cinsiyet, yaş ve eşlik eden komorbiditelere göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de yapılan METSAR çalışmasında MS prevalansı %33,9 olarak görülmüş olup, erkeklerde %28 ve kadınlarda %39,6 olarak belirlenmiştir(20,21). 2000 yılında ABD’de MS prevalansı %32olarak belirlenmiştir(22). Son yıllarda ABD’de yapılan NHANES 2011-2016 kohort çalışmasında ise %34,7olarak belirtilmiş ve MS sıklığında giderek artış meydana geldiği görülmüştür(23). Metabolik Sendromun ilk resmi tanımı 1998 yılında DSÖ tarafından yapılmış olup, günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri Tablo 2 ve 3’te sunulmuştur.

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri(24)

Aşağıdakilerden en az biri;

- İnsülin direnci
 - Bozulmuş glukoz toleransı
 - Aşikâr diyabetes mellitus
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi;

- Hipertansiyon varlığı (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
- Abdominal obezite ($VKİ \geq 30$ kg/m²veya bel/kalça oranı erkekte $>0,90$; kadında $>0,85$)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı >20 mcg/dakika veyaalbumin/kreatinin oranı >30 mg/g)

Tablo 3:Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)-2005(25)

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve
- Aşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL: Erkeklerde < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

ART kullanımına bağlı artan yaşam süresi ve HIV ile enfekte hastaların yaşlanması ile birlikte diyabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklar için risk daha sık görülmeye başlanmıştır. HIV ile enfekte hastalarda MS prevalansı %16,7 ile %31,3 arasında değişmekle birlikte, bu oran Sahra-altı Afrika’da daha yüksektir (6). ART kullanan HIV ile enfekte hastalarda MS prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (26,27).

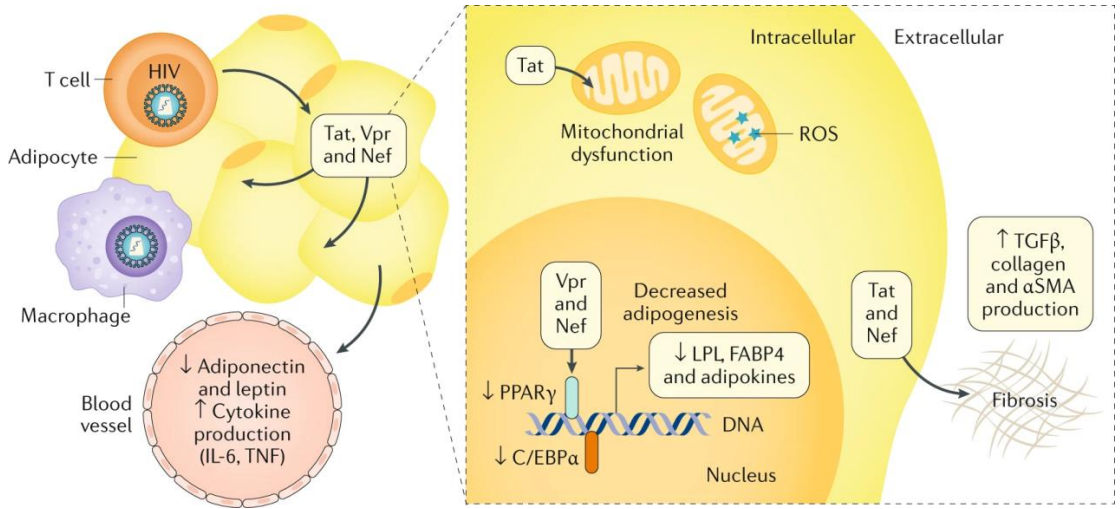
HIV enfeksiyonununve kullanılan ART’lerin MS sıklığını arttırdığı bilinse de; HIV pozitif ve HIV negatif bireylerde giderek artan geleneksel risk faktörleri varlığı (yaş, yaşam tarzı, genetik yatkınlık, eşlik eden komorbidite varlığı) HIV’e özgü risk faktörlerini netleştirmek için daha fazla çalışma gerekliliğini doğurmuştur(27,28).

Metabolik değişikliklerin patogenezinde, HIV enfeksiyonununve ART kullanımının adipoz doku maturasyonunu, sitokin sinyallerini, PPAR- γ gibi düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkilemesi ve adipoz dokunun morfolojisini, dağılımını ve metabolizmasını değiştirmesi yer almaktadır(29). Bunun sonucu olarak da santral lipohipertrofi, dorsoservikal bölgede yağ birikimi, visseral yağ dokusunda artış, jinekomasti, bel çevresi/kalça çevresi oranında artış ve lipodistrofi görülür(27,30). ART alan,obez olmayan HIV ile enfekte kişilerde HIV ile enfekte olmayan kişilerden daha fazla visseral yağ varlığı ve artmış bel çevresi oranı gösterilmiştir(29).

HIV ile enfekte kişilerde metabolik değişiklikler çok faktörlü değişkenlere bağlı olup patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Adipoz doku(visseral ve subkutanöz) içerdiği, CD4+ T lenfositlerinin ve makrofajların varlığı ile HIV için önemli bir rezervuar görevi görür(31). Adipoz dokudaki makrofajları ve T hücrelerini etkileyen, HIV; *tat*, *vpr* vnefregulatuar genleri ile mitokondriyal disfonksiyona yol açar.Leptin ve adiponektin; LPL, FABP4 sentezini azaltırken, IL-6, TNF- α , TGF- β ,SMA ve serbest oksijen radikallerini uyarır. Böylece inflamasyon, fibrozis ve azalmış vaskülarite izlenir(5,31).

Obezitede hem adipositler hem de makrofajlar TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23 ve nitrik oksit sentezini arttıran MCP-1'in sentezini arttırırlar. Çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde makrofaj aktivitesi HIV ile enfekte olmayan kişilerle benzer bulunsa da, IL-6, IL-8, IL-12p40 ve MIP1- α artmış olarak saptanmıştır (29) (Şekil 3).

HIV ile enfekte kişilerde metabolik değişiklikler kullanılan ART, cinsiyet, başlangıç VKİ, yüksek viral yük, düşük CD4+ T lenfosit sayısı, eşlik eden komorbidite varlığı, kullanılan diğer ilaçlar, ırk, etnik köken, egzersiz, beslenme düzeni, yaşam tarzı gibi birçok faktöre bağlanmıştır(4).



Şekil 3: HIV'in adipoz doku üzerine etkisi(32)

2.2.2. Diyabetes Mellitus

Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) dünya genelinde 537 milyon yetişkinin(20-79 yaş) diyabetes mellitus (DM) tanısı olduğunu ve 2045 yılında bu rakamın 783 milyon olarak beklendiğini açıklamıştır(33). Ülkemizde de diyabet sıklığında giderek artış izlenmekte olup, TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %13,7 olarak görülmüştür(34). Tablo 4'te açlık plazma glukozu, rastlantısal plazma glukoz testi, oral glukoz tolerans testi ve HbA1c testi ile diyabetes mellitus Amerikan Diyabet Cemiyeti (

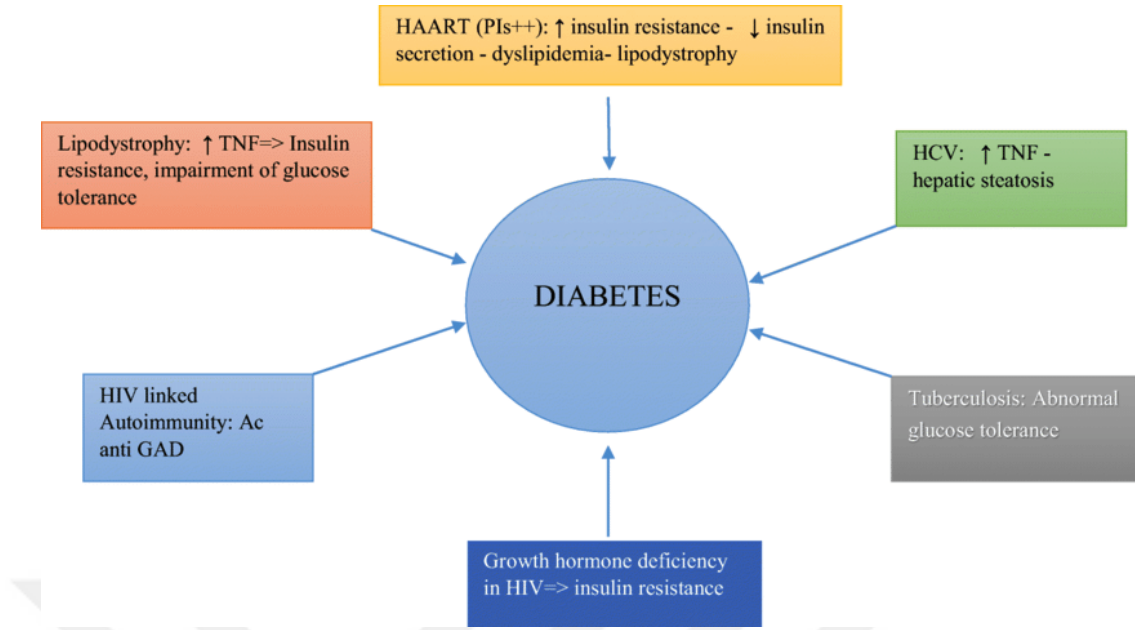
ADA) tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 4: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri- Amerikan Diyabet Cemiyeti(25)

Normal Açlık Plazma Glukozu <100 mg/dl 2.saat Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) <140 mg/dl
Diyabet Riski Artmış Grup Bozulmuş Açlık Glukozu: Açlık Plazma Glukozu: 100 -125 mg/dl arası Bozulmuş Glukoz Toleransı :75 gr OGTT 2.saat glukoz değeri 140-199 mg/dl arası HbA1c: %5,7-6,4 arası
Diyabetes Mellitus Açlık Plazma Glukozu ≥126 mg/dl 2.saat OGTT ≥200 mg/dl HbA1c ≥ %6,5

HIV ile enfekte kişilerde diyabet prevalansı %0,5-6 arasında görülmekte olup, %15-20 oranında ise OGTT'de bozulma saptanmaktadır(35). 1999-2023 yılları arasında çok merkezli AIDS Kohort Çalışmasında ART alan HIV ile enfekte kişilerde diyabet riskinin de 4 kat arttığı gösterilmiştir(7).

Geleneksel risk faktörlerinin yanında kullanılan ART tedavisi, HIV'in kendisi, HCV ve tüberküloz koenfeksiyonu varlığı, fırsatçı enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar diyabet görülme sıklığını arttırsa da insülin metabolizma bozukluklarının ardındaki mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (35,36). Şekil 4'te HIV ve diyabetes mellitus gelişimi patofizyolojisi özetlenmiştir.



Şekil 4: HIV enfeksiyonunda diyabet patofizyolojisi(37)

2.2.3. Lipodistrofi

HIV ile ilişkili lipodistrofi, vücut yağ dağılımında değişiklikler(lipoatrofi ve lipohipertrofi) ve metabolik bozukluklar (insülin direnci ve dislipidemi) ile karakterize bir sendromdur. Lipoatrofi, yüz, kalça ve ekstremitelerde deri altı yağ dokunun azalması ile karakterizedir. Yağsız vücut kitlesinin korunması lipoatrofiyi HIV ile ilişkili zayıflama tablosundan ayırır(38). Lipohipertrofi, santral obezite, dorsoservikal bölgede yağ birikimi, visseral yağ dokusunda artış olarak tanımlanır ve jinekomasti, bel/kalça oranında artış tablosu şeklinde görülür (30).

Tanıma antropometrik ölçümler (bel, bacak, karın çevresinin ölçümü) ilk basamakta muayene yöntemi olarak kullanılmakla birlikte subkutanöz-visseral yağ ayrımında yardımcı olmamaktadır. Dual X-ray absorbsiyometri (DEXA), komputeze tomografi ile ilgili çalışmalar olsa da klinikte kullanımları önerilmemektedir(35).

Lipodistrofide kanıtlanmış, kesin bir tedavi yaklaşımı olmamakla birlikte, diyet ve egzersiz yapılması, sık kilo alıp verilmesinden kaçınılması visseral yağ artışını engellemektedir. Bufalo hörgücü, lipom için ise cerrahi yaklaşım düşünülebilir(35,39).

2.2.4. Serum Lipid Bozuklukları

ART kullanımı ile beraber HIV ile enfekte kişilerde mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalmış, ortalama yaşam süresi uzamıştır. Bununla birlikte hiperlipidemi giderek önem kazanan bir sorun haline gelmiştir. Lipid metabolizmasındaki bozukluklar total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma olarak tanımlanmıştır(40). HIV enfeksiyonu varlığı ve ART kullanımı, HDL'yi düşürürken, LDL ve TG düzeylerini ise artırır. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneğinin serum lipid sınıflaması şekil 5'te sunulmuştur.

HIV ile enfekte kişilerde hiperlipidemi prevalansının %28-80 arasında olduğu, en yaygın lipid metabolizma bozukluğunun ise TG yüksekliği olduğu bildirilmiştir(41). Hastalardaki hiperlipidemi prevalansı diyet, günlük alınan kalori miktarı, fiziksel aktivite, yaşam tarzı, VKİ <25-30 kg/m² olması, aile öyküsü, ≥40 yaş, sigara kullanımı, Afro-Amerikan kökenli olma gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında kullanılan ART'ye, ilaç uyumuna ve HIV tanısından itibaren geçen süreye göre değişkenlik gösterebilir(41,42).

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190**
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	<90 <80*		

Şekil 5: Serum lipidlerinin sınıflaması(25)

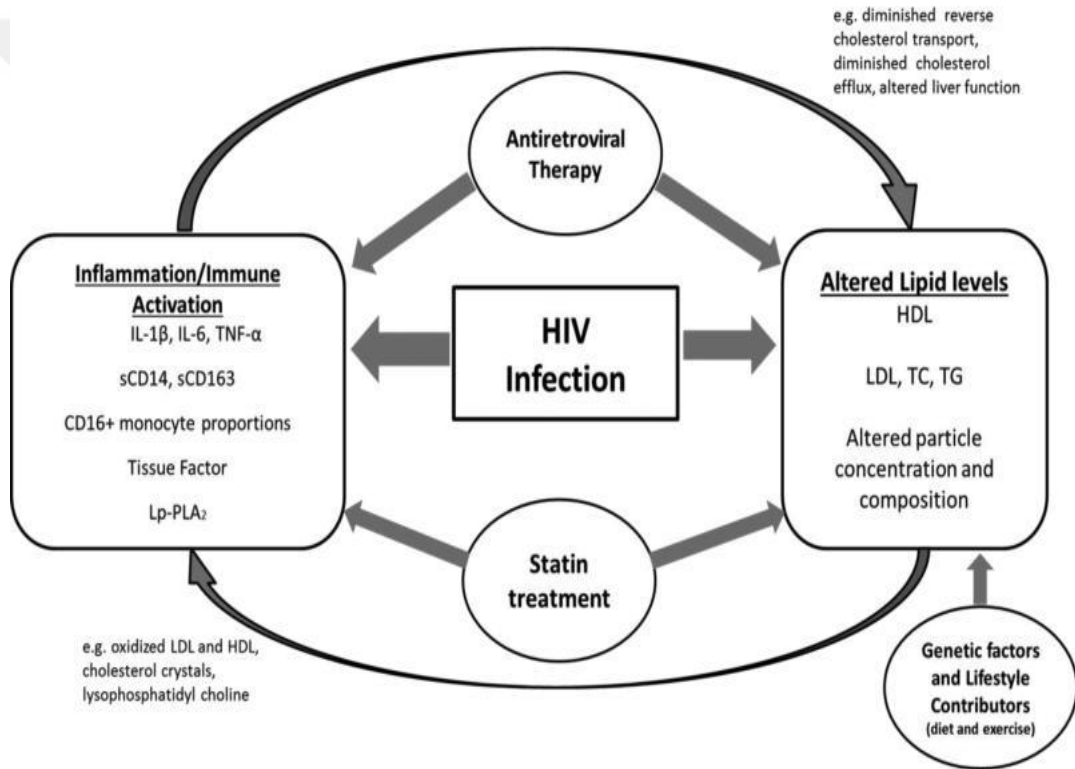
*Kardiyovasküler hastalık veya risk eşdeğeri durumlar için

**Çok yüksek hipertrigliseridemi

HIV ile enfekte kişilerin genel popülasyona kıyasla daha yüksek dislipidemi prevalansına sahip olmasını açıklayan birkaç olası mekanizma tespit edilmiştir. HIV enfeksiyonunun kendisine bağlı kronik inflamasyon, ters kolesterol taşınması, HDL-

kolesterol disfonksiyonu gibi azalmış anti-inflamatuar mekanizmalar lipopolisakkarit oluşumu gibi kronik inflamasyon süreçlerini artırabilir(41,43).

Azalmış HDL düzeyi artmış kardiyovasküler hastalık, yüksek LDL düzeyi ise özellikle miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı başta olmak üzere artmış kardiyovasküler hastalıklı riski ile ilişkilendirilmiştir(42). Bunun başlıca nedeni, LDL'nin makrofajlar ve endotelial aktivasyon üzerindeki proinflamatuvar etkilerinden kaynaklanmaktadır, bu da plak oluşumuna ve rüptüre yol açabilir. Ek olarak, dolaşımdaki yüksek TG seviyeleri, esas olarak, makrofaj entegrasyonuna yol açarak ateroskleroza arttırıp, KVH için risk oluşturmaktadır(42,44).



Şekil6:HIV ile enfekte kişilerde ART, HIV, lipidler arasında çift yönlü döngü (45)

Proteazom aktivitesinin inhibisyonu, hepatositlerde sterol düzenleyici element bağlayıcı protein (SREBP) ve apolipoprotein B-100 (apoB-100) düzeylerinde artışa yol açabilir. Bunun yanı sıra lipoprotein lipazın değiştirilmiş fonksiyonu ile SREBP-1c hepatositlerde birikir. Tüm bu faktörler, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve LDL'nin artmasına katkıda bulunup bozulmuş lipoprotein klirensine,

hepatik LDL reseptörü ile ilişkili proteinin inhibisyonu ve VLDL lipolizinin bir plazma inhibitörü olan apolipoprotein C-III'ün anormal düzenlenmesine neden olabilir. Ancak bu mekanizmaların hiçbiri tek başına HIV enfeksiyonunda gözlenen tüm metabolik anormallikleri açıklamaya yetmemektedir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır(46) (Şekil 6).

Tedavi olarak diyet, yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz önerilirken, lipid düşürücü tedaviler içerisinde bulunan statinler de hiperlipidemi ve KVH riskini azaltmada kritik öneme sahiptir(45). Yapılan REPRIEVE çalışmasında düşük ile orta kardiyovasküler hastalık riskli 7769 katılımcı arasından, pitavastatin alan HIV ile enfekte kişilerin, plasebo alanlara göre daha düşük bir oranda kardiyovasküler olay geçirdiği gözlenmiştir(47,48).

2.2.5. Kardiyovasküler Hastalık

Geniş kohortlarla yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalık yönünden 2 kat ve daha fazla risk artışı olduğu gösterilmiştir (8). HIV enfeksiyonu ile miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık, kalp yetmezliği arasındadoğrudan ilişki gösterilmiş, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölümle ilgili ise risk artışına sebep olduğu bildirilmiştir(49). ART'ye erişim sayesinde HIV ile enfekte kişiler daha uzun yaşamaya başlamış ve bu kişilerin KVH gibi yaşlanma ile ilgili uzun dönem hastalıklara yakalanma riski de artmıştır(50,51). Hollanda'da ATHENA kohortuna dayalı bir model, ART altında kardiyovasküler hastalık teşhisi alan HIV ile enfekte kişilerin medyan yaşının 2010'da 43,9 iken 2030'da 56,5'e çıkacağını öngörmektedir (49,52).

HIV ile enfekte olgularda kardiyovasküler hastalık gelişimi patogenezinde kronik inflamasyon, artan bağırsak geçirgenliği, gut mikrobiyotasının bozulması, platelet disfonksiyonu, aterosklerotik dislipidemi yer alır(49,53). HIV'in kendisinin doğrudan (*tat*, *nef* ve *env* proteinlerinin sürekli düşük seviyeli üretimi) ve dolaylı (gastrointestinal sistemdeki T-hücresi tükenmesi) etkileri ile birlikte, ART sayesinde viral baskılama ile tamamen tersine çevrilemeyen kronik inflamasyon varlığı, kardiyotoksik ART ajanlarına maruz kalma da risk faktörleri arasında sayılabilir(49).

HIV proteinlerinden *tat*, *nef* ve *env*; TNF- α , TNF β , IL-2, IL-6, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonu dahil olmak üzere makrofaj ve monositler tarafından inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu da indüklemektedir. Bu da eNOS azalmasını, yaşlanmayı ve apoptozu indükler(50).

Makrofajların ölümü ve CD4+T lenfositlerin kaybı, IL-17 ve IL-22 üretiminin azalmasına ve bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu bozan lokal proinflamatuvar sitokin üretiminin artmasına neden olur. Bu mukozal bölgelerdeki konakçı bağışıklık savunmalarının tükenmesi ile birlikte epitel bariyerindeki hasar, mikrobiyal ürünlerin bağırsak lümeninden dolaşıma geçmesi olarak tanımlanan mikrobiyal translokasyona izin verir. Bu çalışmalar, ART altında HIV proteinlerinin ve bozulan gut mikrobiyatasının plazmalarında saptanamayan seviyelerde HIV RNA bulunan kişilerde bile kronik inflamasyona ve apoptoza katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(54).

Geleneksel KVH risk faktörleri sigara içme, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon varlığı, erkek cinsiyet, Sahra altı Afrika ülkelerinde yaşama ve düşük gelir düzeyine sahip olma olarak kabul edilir. Geleneksel olmayan risk faktörleri ise sağlıksız alkol tüketimi, majör depresif bozukluk, hepatit C ve CMV enfeksiyonu varlığını içerir. Yoğun alkol tüketimi, HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak, mikrobiyal translokasyona neden olarak kronik inflamasyonu tetikler. Alkol tüketimi aynı zamanda tedavi uyumsuzluğuyla da ilişkilidir, bu da viral supresyon gelişmemesine neden olarak KVH riskini artırır. Hepatit Cde , kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Altta yatan mekanizmaların kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hepatik hasar yoluyla şiddetlenen mikrobiyal translokasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(49).

Kardiyovasküler risk tahmini, HIV ile enfekte kişilerde mortalite, morbiditeyi azaltmada ve risk değerlendirmede en önemli araçlardan biridir. Genel popülasyon üzerinde geliştirilmiş Framingham, FHS-CVD, PCE ve SCORE gibi risk tahmin modelleri geleneksel risk faktörlerine dayanır. Framingham risk skoru sonucuna göre hastaların kardiyovasküler hastalık geliştirme riski düşük riskli (<%10), orta riskli (%10-20) ve yüksek riskli (>%20) olarak gruplanmaktadır (55).

Bu risk tahmin skorları, genel popülasyon için kardiyovasküler hastalıkları önlemede yol gösterici olsalar da HIV ile enfekte kişilerde inflamasyon, immunité durumu, ART kullanımı gibi risk faktörlerini içermediğinden yetersiz kalabilirler. Bu nedenle HIV ile enfekte kişilerde KVH riskine karşı her zaman tetikte olması önerilmektedir(50).

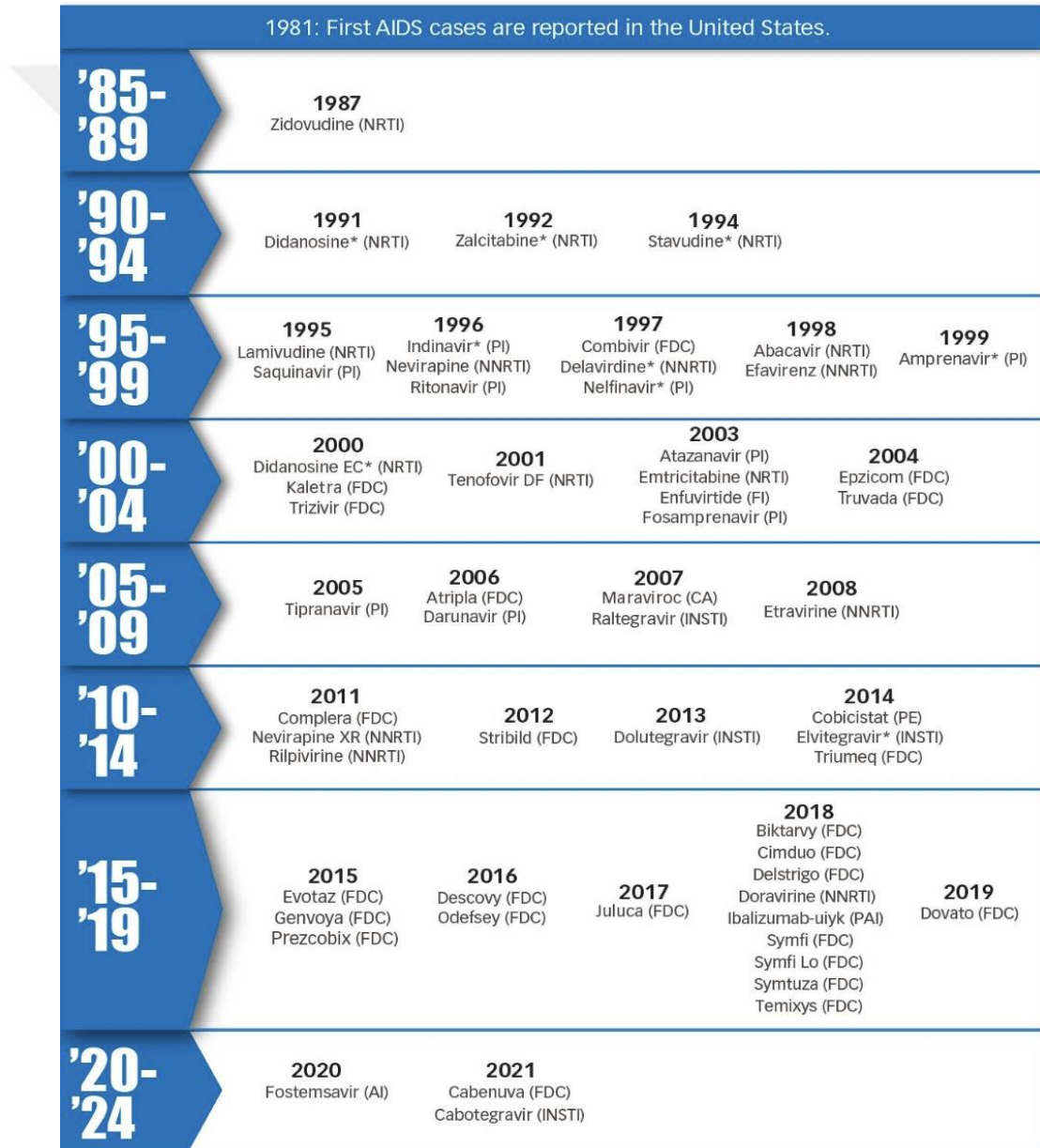
Uluslararası Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerini Toplama Grubu (D:A:D, Data Collection On The Adverse Effects Of Anti-HIV Drugs) çalışmasında toplam 20 ülkeden 32.663 HIV pozitif hasta KVH yönünden değerlendirilmiş, D:A:D ve Framingham skorları hesaplanarak karşılaştırılmıştır. D:A:D(r) skarlama sistemi yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, ailede KVH öyküsü, diyabet varlığı, total kolesterol, HDL kolesterol, kümülatif Proteaz inhibitörü (PI), Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü (NRTI) kullanımı ve süresi, Abakavir (ABC) kullanımını içermektedir. D:A:D skarlama sistemine göre 5 yıllık kardiyovasküler hastalık gelişme riski düşük (<%1), orta (%1-5) ve yüksek (>%5) olarak gruplanmıştır (Tablo 5).Yapılan modellemelerde HIV ile enfekte hastalarda 5 yıllık D:A:D skorunun, 10 yıllık Framingham risk skoruna göre karşılaşılan kardiyovasküler olayları daha iyi tahmin ettiği görülmüştür. (56).

Tablo 5: Framingham ve D:A:D Kardiyovasküler Risk Skarlaması (57)

Framingham Risk Skoru(10 Yıllık)	D:A:D Skoru(5 Yıllık)
Cinsiyet	Cinsiyet
Yaş	Yaş
Total kolesterol	Total kolesterol
HDL kolesterol	HDL kolesterol
Anti-hipertansif tedavi varlığı	Sigara kullanımı
Sigara kullanımı	Ailede KVH öyküsü
	Diyabet varlığı
	NRTI, PI, Abakavir kullanımı
	Kullanım süresi/Maruziyet

2.2.6. ART İlişkili Risk Faktörleri

START ve TEMPRANO çalışmaları sonrası 2015 yılında tedavi başlama önerileri güncellenmiş, hastalara CD4+ T lenfosit sayısı ve klinik kategorisinden bağımsız olarak tanı anında ART başlanması önerilmiştir(58). Erken dönem başlanan ART'nin immunolojik fonksiyonları korumak, AIDS'e ilerlemeyi geciktirmek, viral yükü baskılamak, HIV bulaşını azaltmak gibi pozitif etkileri bulunurken; ilaç yan etkileri, ilaç uyumu olmaması durumunda direnç gelişimi gibi istenmeyen etkileri vardır(59).



Şekil 7: FDA onaylı ART rejimlerinin yıllar içinde değişimi(60)

Başlangıç tedavi rejimine karar verirken eşlik eden komorbiteler, gebelik durumu, madde/alkol bağımlılığı, viral yük, genetik yapı, ilaç direnci, hastanın sosyal desteği, uyum potansiyeli ve günlük yaşam göz önüne alınmalıdır(58). Bunlarla birlikte rehberler tarafından önerilen ilk seçenek tedavi önerileri Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6:İlk Seçenek Tedavi Önerileri(58,60–62)

EACS	DHHS	IAS-USA	BHIVA
DTG + ABC/3TC* veya DTG/ABC/3TC	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF
DTG + TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC	DTG/3TC/ABC	DTG + FTC/TAF veya FTC/TDF	DTG + FTC/TAF veya FTC/TDF
BIC/FTC/TAF	DTG + FTC/TAF veya FTC/TDF	DTG/3TC	DTG/3TC
RAL + TAF/FTC veya TDF/FTC veya 3TC	RAL + FTC/TAF veya FTC/TDF		DTG/3TC/ABC
DTG+3TC veya DTG/3TC	DTG/3TC		

*HLA-B*57:01:negatif

Tablo 7:Sık kullanılan ART ilişkili metabolik yan etkiler(58,60)

	NRTI	NNRTI	PI	INSTI
Kemik mineral dansitesi	TDF: NRTI'lar arasında en fazla kemik mineral yoğunluğunu düşüren ajandır.Renal tübülöpati, idrarda fosfat atılımı ve osteomalazi ile ilişkilendirilmiştir. TAF: TDF'e göre daha düşük düzeyde kemik mineral yoğunluğu azalması yapar.			
Kardiyovasküler Hastalık	ABC: MI insidansında artış		DRV ve LPV/r: Kardiyovasküler olay insidansında artış	
Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci	ZDV		LPV/r	
Dislipidemi	ZDV > ABC: TG ve LDL'de artış TAF: TG, LDL ve HDL'de artış ABC ve TAF'a kıyasla TDF de daha az dislipidemi görülür.	EFV: TG, LDL ve HDL'de artış	TG, LDL ve HDL'de artış. LPV/r > DRV/r ve ATV/r: TG düzeyinde artış	EVG/c: TG, LDL ve HDL'de artış.
Lipodistrofi	Lipoatrofi: d4T ve ZDV ABC, 3TC, FTC, TAF ve TDF'de bildirilmemiştir.	Lipohipertrofi: EFV-, PI- ve RAL içeren rejimlerden sonra gövde yağ artışı izlenebilir.		
Kilo alımı	Viral baskılanma ile ilişkilendirilmiştir. TAF>TDF, DOR>EFV			En fazla kilo artışı yapan grup

2.2.7. Tarama Önerileri

ART ile etkili bir şekilde tedavi edilen kişilerde AIDS ilişkili hastalık ve ölüm oranı azalsa da daha önce belirtildiği gibi HIV enfeksiyonun kendisine, kullanılan ART yan etkilerine ya da geleneksel risk faktörlerine bağlı olarak

metabolik komplikasyon görülebilmektedir. Tablo 8’te EACS, DHHS, CDC rehberlerinden alınan komorbidite tarama önerileri sunulmuştur(58,60,63) (Tablo 8).

Tablo 8: Komorbidite Tarama Önerileri(58,60)

	Ölçüm Kriteri	Süre	Açıklama
Kardiyovasküler Hastalık	Risk değerlendirilmesi(Framingham skoru	2 yılda bir	KVH bulunmayan >40 yaşındaki tüm erkekler ve >50 yaşındaki tüm kadınlarda uygulanmalı
	EKG	Kadın >50, Erkek>40 yaş ise, her yıl	İletim bozukluğu yapma potansiyeli olan ART'lere başlanmadan önce EKG çekilmesi önerilir.
Kan Basıncı	Kan Basıncı	Yılda bir	
Lipid Profili	Total kolesterol, HDL, LDL, TG	Normal değer saptananlarda, yılda bir Anormal değer saptananlarda, 3-6 ayda bir	Açlık halinde ($\geq$ 8 saat kalori alımı olmadan) bakılması önerilir.
Glukoz	Serum glukozu	Yılda bir	Açlık glukoz değeri 100-125 mg/ dL düzeyinde ise OGTT yapılması, HbA1c bakılması önerilir.
Kemik	Kemik profili: Kalsiyum, PO ₄ , ALP	6-12 ayda bir	DEXA önerilir.
	Risk değerlendirmesi(FRAX skoru)	2 yılda bir	
Karaciğer	ALT/AST, ALP, Bilurubin	3-12 ayda bir	Hepatotoksik ilaçlar başlanacaksa veya kullanılıyorsa daha sık izlem önerilir
	Karaciğer fibrozunun evrelemesi	Yılda bir	HCV ve/veya HBV koenfeksiyonu bireylerde (ör. FibroScan, serum

			fibroz belirteçleri)
	Karaciğer ultrasonu	6 ayda bir	Karaciğer sirozu olan bireyler

3. GEREÇVEYÖNTEM

Çalışmaya, 01 Ocak 2022- 31 Mart 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran yeni tanı almış hastalar dahil edildi. Hastalar tanı anında ve takiplerinde rehberlere uygun olarak metabolik hastalıklar ve HIV ile ilgili parametreler açısından tarandı, tanı anında, tedavinin 6. ve 12. ayında veriler toplandı. Araştırma tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirildi. Çalışma, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 14.12.2021 tarih ve 3358 numaralı karar ile onaylandı (EK 1).

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, cinsel yönelim gibi hastaların demografik verileri kaydedildi, ailede KVH öyküsü, sigara, alkol, madde kullanımı sorgulandı. Antropometrik ölçümlerden kilo (kg), boy (cm), bel çevresi (cm) ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı. Her katılımcı minimal kıyafetler giyerken tartıldı. Bel çevresi, NHANES III'de belirlenen protokol kullanılarak katılımcı rahat bir pozisyonda ayakta dururken, derin ekspirasyon sonunda umbilicus üzerinden en alt kosta hizasından ölçüldü. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplandı(64).

HIV/AIDS tanısı; Anti-HIV testi pozitif saptananlarda doğrulama testi yapılarak konulmuş olup, tanı anında, 6. ve 12. ayda ölçülen CD4+ T lenfosit sayısı, HIV RNA kayıt altına alındı. HIV RNA düzeyi Cobas AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test (Roche Molecular Systems-ABD) kiti, CD4 düzeyi flow sitometre yöntemiyle (BD Multitest four and six colour- ABD) kiti kullanılarak çalışıldı. Biyokimyasal parametrelerden serum lipid paneli (TG, total kolesterol, LDL, HDL)

veserum açlık glukozu kaydedildi. Klinik verilerde eşlik eden hastalıklar, kullanılan ART ve dozu kaydedildi.

Tansiyon takibi yapılarak sistolik kan basıncı(SKB) $\geq$ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı(DKB) $\geq$ 90mmHg üzerinde ölçülen hastalar, antihipertansif ilaç kullananlar veya yaşam tarzı değişikliği önerilen hastalar hipertansiyon hastasıolarak kabul edildi. Kardiyovasküler risk hesaplama skoru olarak Framingham ve D:A:Dskoru <https://www.chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores> formlar üzerinden hesaplandı (65).

Diyabetes mellitus tanısı olup tedavi alan hastalar veya takiplerinde açlık glukozu $\geq$ 126 mg/dL veya HbA1c değeri $\geq$ %6,5 olarak izlenen hastalar diyabetik olarak kabul edildi.

Hiperlipidemi tedavisi alan hastalar veya TG>150 mg/dl, LDL kolesterol >100 mg/dl, HDL kolesterol erkekte<40 mg/dl, kadında <50 mg/dlsaptanan hastalar ise dislipidemi olarak kabul edildi(25).

Metabolik sendrom varlığını tespit etmek için IDF 2005 kriterleri kullanıldı. Abdominal obezite (bel çevresi:erkeklerde $\geq$ 94 cm, kadınlarda $\geq$ 80 cm) varlığı ile birlikte; diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyonvarlığı veya antihipertansifkullanması), dislipidemi (trigliserid düzeyi>150 mg/dl veya HDL düzeyi(erkekte<40 mg/dl, kadında<50 mg/dl)bulgularından en az 2 tane olması halinde bu durum metabolik sendrom olarak değerlendirildi(33).

Çalışmaya dahil edilme şartları;

- 18 yaş ve üzeri,
- Yeni HIV/AIDS tanısı almış
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve yazılı onam veren hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme şartları;

- Gebeler,

- Çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen ek hastalığı olanlar ve buna bağlı tedavi alanlar (Kanser, ağır psikiyatrik ve nörolojik bozukluk)
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayanlar ve yazılı onam vermeyen hastalar

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Hastaların dosyalarındaki verilerden;

- Tanı anındaki yaş
- Cinsiyet
- Eğitim durumu
- Cinsel yönelim
- Sigara, alkol, madde kullanım durumu
- Ek komorbidite varlığı ve kullanılan ilaçlar
- Ailede kardiyovasküler hastalık varlığı
- Kullanılan ART rejimi ve dozu
- Tanı anı, 6. ve 12. aydaki kan basıncı, antropometrik ölçümleri (bel çevresi, kg, boy)
- Tanı anı, 6. ve 12. aydaki CD4+ T lenfosit sayısı, HIV RNA kopya sayısı, tam lipid profili (TG, LDL, HDL, TK), serum açlık glukoz düzeyi kaydedildi.

İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için R istatistik dili ve vasatı ile Rstudio kullanıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı analizleri yapılmış, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum, maksimum değerlerle birlikte verilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson's Ki-kare testi ve Fisher testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Welch'in ANOVA testi kullanılmış ve ikili karşılaştırmalar için post hoc test olarak Games-Howell çoklu karşılaştırma yöntemi uygulanmıştır. Tidyverse, ggplot2 paketlerine ilaveten tanımlayıcı istatistik analiz için

gtsuammary, ANOVA ve posthoc testler için ggstatplot, çok değişkenli analiz için lmer4paketi kullanılmıştır.Yapılan istatistik testlerde güven aralığı %95, alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Ek olarak, 74 hastanın yaş, cinsiyet, tedavi öncesi vücut kitle indeksi, CD4+ T lenfosit sayısı, antiretroviral tedavi (ART) rejimleri, HIV RNA kopya sayısı ve iskemik kalp hastalığı değişkenlerinin VKİ üzerindeki zamana bağlı etkileri doğrusal karışık etki modeli kullanılarak incelendi. Kısıtlı Maksimum Olasılık (Restricted Maximum Likelihood -REML) yöntemiyle oluşturulan “hasta numarası” ve “zaman noktası” değişkenleri, analizde dikkate alınan hastalar arasında rastgele etkileri yakalamak için kullanılmıştır. “Hasta numarası” değişkeni, her hastanın VKİ değerlerini etkileyen rastgele faktörleri temsil eder. Bu faktörler, hastalar arasındaki VKİ varyasyonunun nedenlerini yakalamak için kullanılır. Yani, her hastanın VKİ'si üzerindeki farklılık ve değişkenlik bu rastgele etkilerle hesaba katılır. “Zaman noktası” değişkeni, zamanın VKİ üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanılır. Bu değişken, VKİ'nin zaman içinde nasıl değiştiiğini yakalamak ve analiz etmek için önemlidir. Özellikle VKİ'nin zamanla nasıl değiştiiği ve bu değişimin ne kadar anlamlı olduğu bu rastgele etkiler aracılığıyla incelenir. Sonuç olarak, REML yöntemiyle oluşturulan bu model, hastalar arasındaki rastgele varyasyonu ve zamanın VKİ üzerindeki etkisini yakalamak için "patient_id" ve "Time_Point" değişkenlerini içermektedir. Bu sayede VKİ üzerindeki değişiklikleri ve ilişkileri daha kapsamlı bir şekilde incelemek mümkün olur.

Düzeltilmiş R^2 (Adjusted R-squared), bir modelin bağımlı değişkendeki varyansı ne kadar açıkladığını ölçen bir istatistiksel ölçüdür. Yüksek bir düzeltilmiş R^2 değeri, modelin bağımlı değişken üzerindeki değişikliğin büyük bir kısmını açıkladığını gösterir. Analiz sonucunda elde edilen yüksek düzeltilmiş R^2 değeri, incelenen modelin bağımlı değişken olan VKİ varyansının büyük bir kısmını (%98), bağımsız değişkenler ile açıkladığını göstermektedir. Bu sonuç, modelin bağımlı değişken olan VKİ üzerindeki değişiklikleri oldukça etkili bir şekilde açıkladığını ve bu değişikliklerin büyük bir kısmının bağımsız değişkenler aracılığıyla izah edildiğini göstermektedir.

Model aşağıda açıklandığı şekilde geliştirilmiştir:

Boş Model (Model 1): Hiçbir bağımsız değişkenin olmadığı bu boş modelde VKİ'nin sabit etkisinin kesme noktası 24,9632 (3,861) olarak hesaplandı. Modelin REML uyum kriteri değeri 978,6, AIC değeri 984,89 ve BIC değeri 995,10 idi. ICC değeri 0,9051 olarak hesaplandı.

Koşulsuz Büyüme Modelleri (Model 2a ve 2b): "Zaman Noktası" değişkeni VKİ üzerindeki etkiyi göstermek üzere eklenmiştir. Model 2a'da ICC 0.93, AIC değeri 914.51 ve BIC değeri 928.12 olarak hesaplanmıştır. Model 2b'de ise "Zaman Noktası" hem sabit etki olarak hem de her bir "hasta numarası" için rastgele bir eğim olarak eklenmiştir. Bu modelde ICC 0.97, AIC değeri 889.65 ve BIC değeri 910.06 olarak hesaplanmıştır.

Koşullu Model (Model 3): Yaş, cinsiyet, VKİ kategorileri, CD4+ T lenfosit kategorileri, ART, CD4+ T lenfosit sayısı (logaritması), HIV RNA sayısı (negatif logaritması) ve iskemik kalp hastalığı değişkenleri kullanılarak oluşturulmuştur. Modelin REML uyum kriterideğeri 734,5, AIC değeri 774,463 ve BIC değeri 842,516 olarak hesaplanmıştır. ICC değeri 0,8531 olarak bulunmuştur. Bu model, veriye iyi uyan bir model olarak değerlendirilmiştir. Model 2b ve Model 3 uyum performansı Tablo 9'da sunulmuştur:

Tablo 9: Vücut Kitle İndeksi-Doğrusal Karma Etki Modeli Geliştirilmesi

Model 2b				Model 3(Final Model)		
Tahmin	Tahminler	Standart Hata	p	Tahminler	Standart Hata	p
Kesme Noktası	24.19	0.45	<0.001	20.04	1.44	<0.001
Zaman	0.13	0.02	<0.001	0.10	0.02	<0.001
Yaş				0.04	0.02	0.026
Cinsiyet: Erkek				-0.20	0.73	0.790
VKİ:Düşük				-4.37	1.17	<0.001
VKİ: Kilolu				4.25	0.53	<0.001
VKİ: Obez				10.84	0.82	<0.001
CD4+ T lenfosit<200				-0.57	0.51	0.265
CD4+ T lenfosit >500				-0.51	0.56	0.370
ART:						
BIC/FTC/TAF				0.48	0.59	0.418
ART: DTG+3TC				-0.71	0.70	0.313
Log(10) T CD4				0.28	0.14	0.046
Log(10) HIVRNA				-0.08	0.07	0.266
İskemik Kalp Hastalığı				-1.60	1.10	0.149

ARTx(- RNALog) (BIC/FTC/TAF)		0.21	0.07	0.004
ARTx(- RNALog) (DTG+3TC)		-0.08	0.09	0.396
Random Effects				
σ^2	0.43	0.40		
τ_{00}	14.68 patient_id	2.30 patient_id		
τ_{11}	0.01 patient_id.Time_Point	0.01 patient_id.Time_Point		
ρ_{01}	0.01 patient_id	-0.03 patient_id		
ICC	0.97	0.88		
N	74 patient_id	74 patient_id		



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerine sahip 74 hasta dahil edildi. Beş hasta takiplerindeki uyumsuzluk, üç hasta ise tedavi sürecinde kemoterapi başlanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş ortalaması 34,7 görüldü; %91,9'u (n=68) erkek, %8,1'i (n=6) kadındı. Hastaların %64'ünün (n=47) ESE, %23'nün (n=17) heteroseksüel olduğu ve %14'ünün (n=10) ise cinsel yönelimini bildirmediği belirlendi. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde %14'ü (n=10) ilkokul, %30'u (n=22) ortaokul/lise, %57'si (n=42) lisans/yüksek lisans derecesinde idi. Hastaların tanı anındaki ortalama CD4+T lenfosit sayısı 375,1 hücre/mm³, tanı anındaki HIV RNA ortalama değeri 488.920 kopya/ml olarak saptandı. Çalışmaya katılan hastaların boy, kg, VKİ, komorbidite varlığı, sigara, alkol ve madde kullanım durumu Tablo 10'da sunulmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların demografik ve genel özellikleri

		N = 74 ¹		
		Min-Mak	Medyan	
Yaş		18,0 - 66,0	34,7	
Cinsiyet	Kadın		6	8,1
	Erkek		68	92
Cinsel Yönelim	ESE		47	64
	Heteroseksüel		17	23
	Bilinmiyor		10	14
Eğitim Durumu	İlkokul		10	14
	Ortaokul/Lise		22	30
	Lisans/Yüksek		42	57
	Lisans			
Tanı anında CD4+T lenfosit sayısı		16-1102	375,1	
Tanı anında HIV RNA (kopya/ml)		2250-10000 000	488920	
Ağırlık (kg)		49,0 – 110,0	72,6	
Boy (cm)		143,0 – 189,0	173,5	
Bel çevresi (cm)		62,0 -117,0	85,5	
VKİ (kg/m ²)	<18.5		2	2,7
	18.5-24.9		50	70
	25-29.9		13	18
	≥30		7	9,5

Tablo 10 (devam): Hastaların demografik ve genel özellikleri

			N = 74 ¹		
		Min-Mak	Medyan	n	%
Ailede KVH öyküsü	Hayır			40	54
	Evet			34	46
Kororbidite	Hipertansiyon			5	6,8
	İskemik Kalp Hastalığı			3	4,1
	Diyabetes Mellitus			3	4,1
	Metabolik Sendrom			7	9,5
	Yok			65	87
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor			23	31
	Aktif İçici			39	53
	Bırakmış			12	16
Alkol Kullanımı	Kullanmıyor			26	35
	<3 ünite/gün			41	55
	≥3 ünite/gün			7	9,5
Madde Kullanımı	Hayır			57	77
	Evet			17	23

Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

Hastaların tanı anında yedi (%9,5) kişide metabolik sendrom izlenirken, bir yıllık takip sonunda altı hastada daha metabolik sendrom gelişmiş olup toplam 13 (%17) hastada metabolik sendrom izlendi. Hipertansiyon beş (%6,8) hastada izlenirken, diyabetes mellitus ise üç (%4,1) hastada mevcut idi. 12. ay takiplerinde ise sekiz (%10) hastada hipertansiyon izlenirken, diyabetes mellitus varlığında değişim izlenmedi.

Hastaların tanı anında LDL düzeyi $93,9 \pm 30,1$ mg/dl izlenirken; 3,8 mg/dl artarak bir yıllık takip sonunda $97,7 \pm 30,1$ mg/dl olarak görüldü. HDL ve TG düzeyleri ise sırasıyla ortalama $0,8 \pm 10,8$ mg/dl, $3,9 \pm 60,2$ mg/dl artarak 12.ay sonunda $44,8 \pm 12,4$ mg/dl; $118,7 \pm 70,0$ mg/dl olarak izlendi. Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,8$, $p>0,9$, $p=0,5$). Tanı anında %40 (n=29) hastada yüksek LDL düzeyi izlenirken, bir yıllık takip sonunda bu sayı %45 (n=33) olarak görüldü. Tedavi öncesi düşük HDL profili %45 (n=33) hastada gözlenirken, tedavinin 12. ayında bu sayının %37'ye (n=27) gerilediği görüldü. TG

ise tedavi öncesi %20 (n=15) hastada izlenirken, 12.ay kontrollerinde%22 (n=17) hastada görüldü.

Hastaların 12. ay sonundaki ağırlık artışı $\geq$ %5 olanların(n=42) %7,1'i (n=3) kadın, %93'i (n=39) erkek idi ve toplamda 42 hastada $\geq$ %5 ağırlık artışı saptandı. Cinsiyetler arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,9$). Ağırlık artışı $<$ %5'in olan hastaların yaş ortalaması $34,4 \pm 9,7$ iken, ağırlık artışı $\geq$ %5 olanların yaş ortalaması $34,9 \pm 12,8$ olarak belirlendi ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,7$).

Tanı anındaki HIV RNA (kopya/ml) ortalama değeri, ağırlık artışı %5'in altında olan hastalarda $603.463 \pm 1.840.320$ kopya/ml iken, ağırlık artışı %5 ve üzerinde olan hastalarda $401.649,1 \pm 516.332$ kopya/ml olduğu görüldü ancak bu gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi($p=0,11$).Hastaların başlangıç CD4+T lenfosit sayısı incelendiğinde, ağırlık artışı%5'in altında olanlarda ortalama CD4+ T lenfosit sayısı $407,6 \pm 200,7$ hücre/mm³ iken, ağırlık artışı %5 ve üzerinde olanlarda ise $350,4 \pm 256,6$ hücre/mm³olarak saptandı.Tedavi öncesi CD4+T lenfosit sayıları ile, ağırlık artışı yönünden gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,2$).

Ağırlık artışı $\geq$ %5 olan hastaların kullandığı ART rejimleri incelendiğinde %69'unun(n=29) BIC/FTC/TAF, %26'sının (n=11) TDF/FTC+DTG ve %4,8'inin (n=2) DTG+3TColduğu görüldü. ART rejimine göre BIC/FTC/TAF, DTG+3TC, TDF/FTC+DTGkullanan hasta gruplarında ağırlık artışlarıkarşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Ağırlık artışı $<$ %5'olanlarda 12. ay VKİ (kg/m²) ortalaması $25,0 \pm 4,2$ kg/m² iken, ağırlık artışı $\geq$ %5 olanlarda ise $26,2 \pm 4,0$ kg/m² saptandı($p=0.053$).12. ay sonunda VKİ değişimlerinde ağırlık artışı $<$ %5olan hastalarda ortalama $0,2 \pm 0,5$ kg/m² iken, $\geq$ %5 olan hastalarda ortalama $2,6 \pm 1,6$ kg/m²olarak analiz edildi ve bu iki grup arasında 0-12. ay arasında gözlenen VKİ'ndeki artışlar bakımından anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

12 aylık takiplerdeağırlık artışı $<$ %5'in altında olanlarda bel çevresi değişim ortalaması $1,0 \pm 5,0$ cm iken; ağırlık artışı $\geq$ %5 olanlarda $7,6 \pm 7,2$ cmolarak görüldü

ve iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0,001$). Hastaların sigara, alkol, madde kullanımı ile ağırlık artışı arasındaki ilişki tablo 11’de verildi.

Tablo 11:Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri ile 12. ay sonunda %5 ağırlık artışı arasındaki ilişki

		<%5 ağırlık artışı, (n=32)		≥%5 ağırlık artışı, (n=42)		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	3	9,4	3	7,1	>0,9
	Erkek	29	91	39	93	
Yaş		34,4 ± 9,7		34,9 ± 12,8		0,7
Tanı anında HIV RNA (kopya/ml)		603.463,4 ± 1.840.320,2		401.649,1 ± 516.332,3		0,11
12. ay HIV RNA (kopya/ml)		10,5 ± 23,8		28,2 ± 45,5		0,031
Başlangıç CD4+T lenfosit sayısı		407,6 ± 200,7		350,4 ± 256,6		0,2
ART rejimi	BIC/FTC/TAF	12	38	29	69	<0,001
	DTG+3TC	14	44	2	4,8	
	TDF/FTC	6	19	11	26	
	+DTG					
12. ay VKİ (kg/m²)		25,0 ± 4,2		26,2 ± 4,0		0,053
0-12.ay VKİ değişimi		0,2 ± 0,5		2,6 ± 1,6		<0,001
0-12. Ay bel çevresi değişimi		1,0 ± 5,0		7,6 ± 7,2		<0,001
Sigara Öyküsü	Kullanmıyor	12	38	11	26	0,6
	Aktif içici	15	47	24	57	
	Bırakmış	5	16	7	17	
Alkol Kullanımı	Kullanmıyor	10	31	16	38	0,7
	<3 ünite/gün	18	56	23	55	
	≥3 ünite/gün	4	13	3	7,1	
Madde Kullanımı	Evet	6	19	11	26	0,5
	Hayır	26	81	31	74	

Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

Tablo 12: Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile hastaların takiplerindeki MS gelişimi, antropometrik ölçümlerinin ve serum lipid düzeylerinin değişimleri arasındaki ilişki

		Toplam, N=74		CD4+T lenfosit sayısı<200 (n=20)		CD4+T lenfosit sayısı:200-499, (n=32)		CD4+T lenfosit sayısı≥ 500(n=22)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	6	8	1	5,0	3	9,4	2	9,1	>0,9
	Erkek	68	92	19	95	29	91	20	91	
Yaş		34,7 ± 11,5		39,1 ± 14,2		33,4 ± 9,6		32,7 ± 10,8		0,3
ART rejimi	BIC/FTC/TAF	41	55	12	60	16	50	13	59	0,6
	DTG+3TC	16	22	3	15	10	31	3	14	
	TDF/FTC +DTG	17	23	5	25	6	19	6	27	
12.ay MS varlığı		13	18	5	25	6	19	2	22	0,4
0-12.ay ağırlık artışı		4,7 ± 5,2		6,2 ± 6,0		4,1 ± 5,2		4,2 ± 4,4		0,4
0-12. ay Bel çevresi değişimi		4,7 ± 7,1		6,8 ± 9,0		4,0 ± 7,1		3,9 ± 4,8		0,5
0-12. ay VKİ değişimi		1,6 ± 1,7		2,1 ± 2,0		1,3 ± 1,7		1,4 ± 1,4		0,3
0-12. ay arası HDL değişimi		0,8 ± 10,8		6,9 ± 8,5		-1,0 ± 11,2		-2,1 ± 10,2		0,011
0-12. ay arası LDL değişimi		3,8 ± 25,8		11,6 ± 20,9		0,3 ± 29,9		1,7 ± 22,6		0,2
0-12. ay arası Trigliserid değişimi		3,9 ± 60,2		-3,5 ± 55,7		17,3 ± 61,4		-8,8 ± 61,2		0,6
0-12. ay arası Total Kolestroldeğişimi		7,3 ± 31,3		16,5 ± 28,3		5,0 ± 31,0		2,3 ± 33,7		0,5

Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum exact test

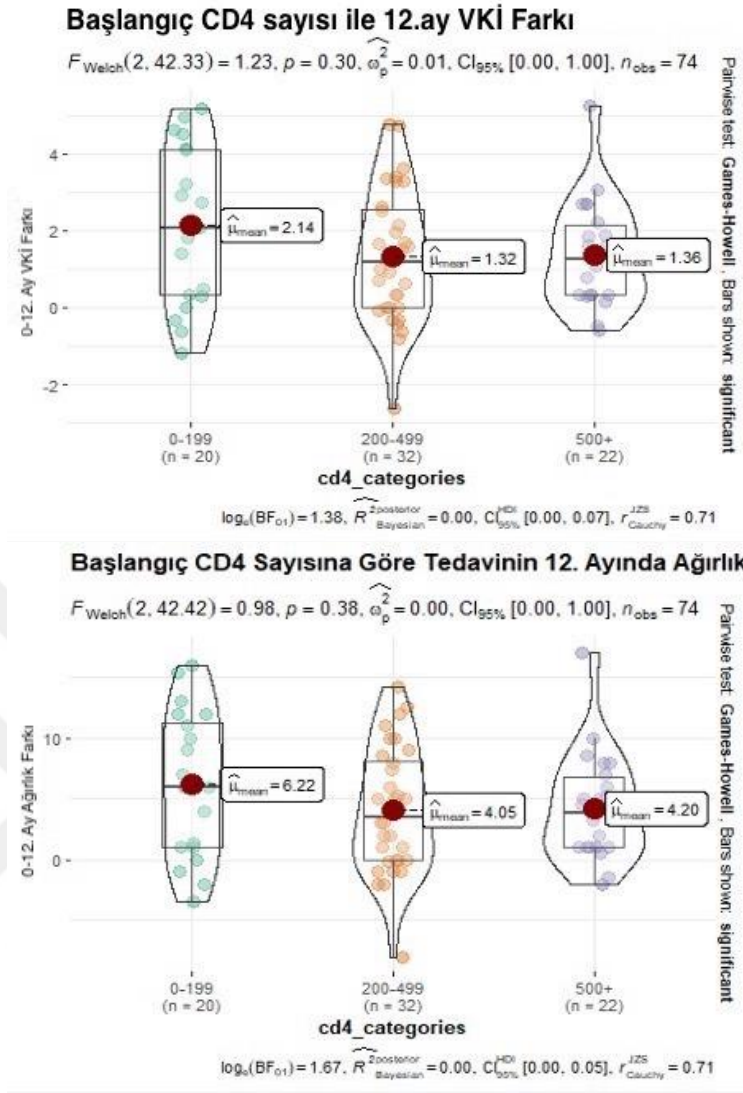
Başlangıç CD4+T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ olanlar, hastaların %27,02'sini (n=20), 200-499 hücre/mm³ aralığında olanlar %43,2'sini (n=32), >500 hücre/mm³ olan grup ise %29,73'ünü (n=22) oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalamaları ise CD4+T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ olanlarda 39,1 ± 14,2; 200-499 hücre/mm³ aralığında olanlarda 33,4 ± 9,6; ≥ 500 hücre/mm³ olanlarda 32,7 ± 10,8 olarak belirlendi (p=0,3).

Bir yıllık takip sonrası MS tanısına sahip hasta sayısı %18 (n=13) olarak görülen hastaların dağılımı; CD4+T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda %25

(n=5); 200-499 hücre/mm³ aralığında olanlarda %19 (n=6); ≥ 500 hücre/mm³ olanlarda ise %9,1 (n=2) olarak belirlendi (p=0,4).

ART rejimlerine göre gruplarda başlangıç CD4+T lenfosit sayısı incelendiğinde hasta dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,6). Hastaların 0. ve 12. ay ağırlık (kg) artış ortalaması $4,7 \pm 5,2$ kg iken CD4+T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda $6,2 \pm 6,0$ kg; CD4+T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm³ aralığında $4,1 \pm 5,2$ kg ve CD4+T lenfosit sayısı ≥ 500 hücre/mm³ olan gruplarda $4,2 \pm 4,4$ kg olduğu görüldü ve gruplar arası anlamlı fark izlenmedi (p=0,4). Tüm hastalarda 12. ay sonu ortalama bel çevresi (cm) ve VKİ değişimi incelendiğinde CD4+T lenfosit sayısı grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0,5; p=0,3) (Tablo 12; Şekil 8).

CD4+T lenfosit grupları arasında HDL değişim ortalaması incelendiğinde; CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda $6,9 \pm 8,5$; 200-499 hücre/mm³ aralığında $-1,0 \pm 11,2$; >500 hücre/mm³ olanlarda ise $-2,1 \pm 10,2$ görüldü ve gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı (p=0,011). Ancak LDL, trigliserid ve total kolesterol değişim ortalamalarında her üç grup arasında anlamlı fark belirlenmedi (p=0,2; p=0,6; p=0,5).



Şekil 8: Başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ile VKİ ve ağırlık değişimi arasındaki ilişki

Başlangıç VKİ incelendiğinde, %2,7'sinin (n=2) zayıf (<18,5), %70,27'sinin (n=52) normal (18,5-24,9), %17,56'sının (n=13) kilolu (25-29,9), %9,45'inin (n=7) obez (≥ 30) olduğu görüldü (Tablo 5). Hastaların başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı ortalama değeri zayıf kategoride $561,0 \pm 167,9$ hücre/mm³ iken; normal kategoride $374,1 \pm 231,8$ hücre/mm³; kilolu kategoride $334,6 \pm 124,8$ hücre/mm³ ve obez kategoride $405,9 \pm 256,7$ hücre/mm³ olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmediği görüldü ($p>0,9$). Bir yıllık takip süresi sonunda dört grup arasında CD4+T lenfosit sayısı ortalaması açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0,8$).

Hastaların 0-12. ay arası ağırlık (kg) değişim ortalama değerleri gruplar arasında (zayıf, normal, kilolu, obez) incelendiğinde sırasıyla, $11,0 \pm 7,1$ kg; $4,1 \pm 5,4$ kg; $5,9 \pm 4,4$ kg ve $4,9 \pm 4,0$ kg olduğu analiz edildi ve anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0,2$). Hastaların 0-12. ay arası bel çevresi (cm) değişimi ortalama değerleri incelendiğinde ise sırasıyla, $7,0 \pm 2,8$ cm; $4,0 \pm 6,5$ cm; $4,5 \pm 5,1$ cm ve $9,7 \pm 12,9$ cm olduğu, gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,5$).

Başlanan ART rejimleri ile başlangıç VKİ arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,9$).

Tablo 13:Başlangıç VKİ değerlerinin 6. ve 12. ay ağırlık değişimi, yaş, cinsiyet, ART rejimi, CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV RNA ile ilişkisi

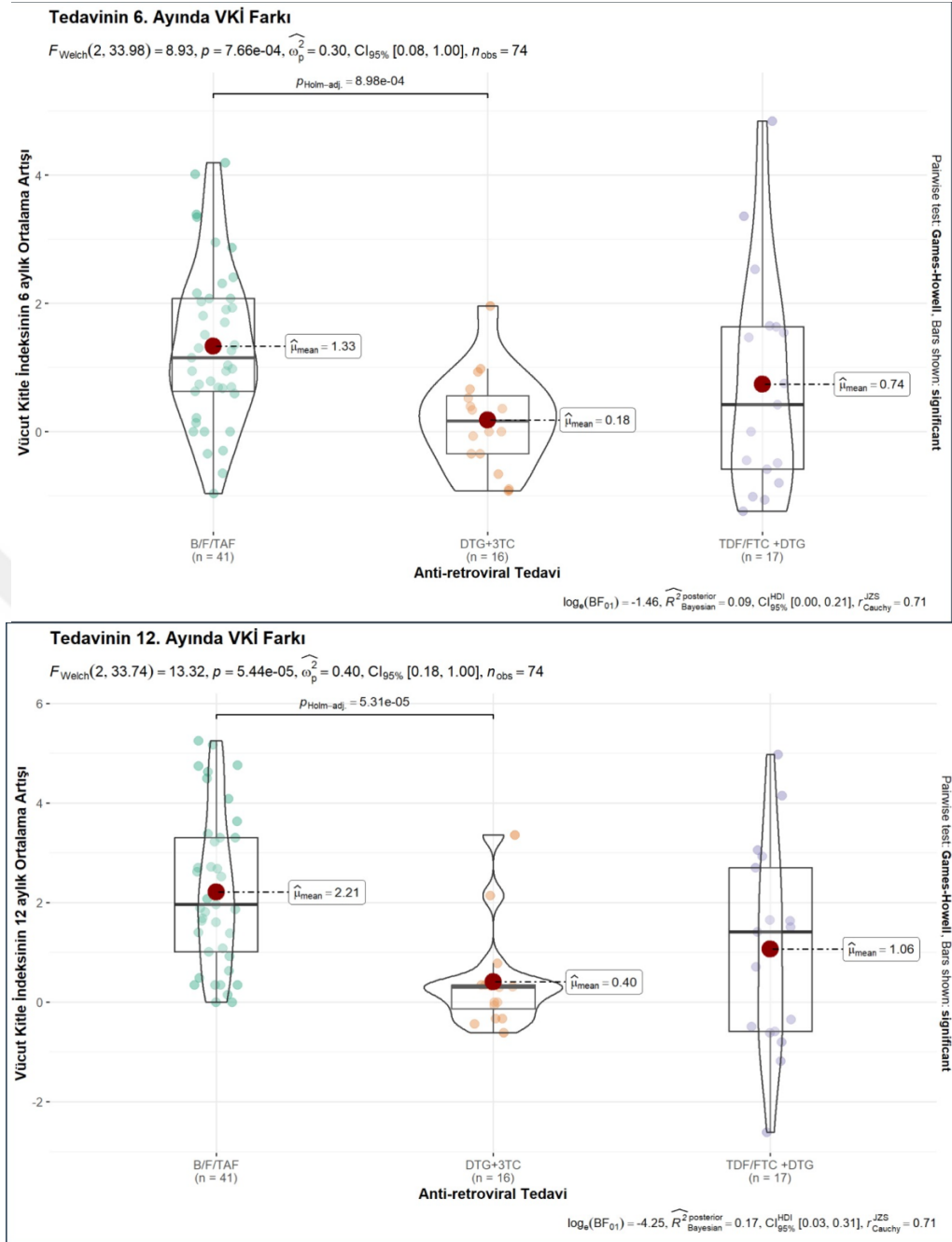
		Zayıf (<18,5), (n=2)		Normal (18,5-24,9), (n=52)		Kilolu (25- 29,9), (n=13)		Obez (≥ 30), (n=7)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	0	0	4	7,7	0	0	2	29	0,2
	Erkek	2	100	48	92	13	100	5	71	
Yaş		$29,5 \pm 10,6$		$33,4 \pm 10,9$		$33,2 \pm 9,3$		$48,9 \pm 12,1$		0,028
Başlangıç CD4+T lenfosit sayısı		$559,0 \pm 767,9$		$374,1 \pm 231,8$		$334,6 \pm 124,8$		$405,9 \pm 256,7$		>0,9
12.Ay CD4+T lenfosit sayısı		$561,0 \pm 537,4$		$650,6 \pm 311,5$		$732,1 \pm 272,2$		$694,0 \pm 262,4$		0,8
Başlangıç HIVRNA (kopya/ml)		$713.065,0 \pm 999.757,1$		$297.008,5 \pm 460.421,1$		$1.161.591,5 \pm 2.700.604,3$		$601.261,4 \pm 1.247.935,7$		0,6
ART rejimi	BIC/FTC/TAF	2	100	29	56	6	46	4	57	>0,9
	DTG+3TC	0	0	11	21	3	23	2	29	
	TDF/FTC +DTG	0	0	12	23	4	31	1	14	
0-6. Ay arası ağırlık değişimi		$7,5 \pm 7,8$		$2,5 \pm 4,2$		$3,2 \pm 3,1$		$3,4 \pm 3,4$		0,5
0-12. Ay arası ağırlık değişimi		$11,0 \pm 7,1$		$4,1 \pm 5,4$		$5,9 \pm 4,4$		$4,9 \pm 4,0$		0,2
0-12. Ay arası Bel çevresi değişimi		$7,0 \pm 2,8$		$4,0 \pm 6,5$		$4,5 \pm 5,1$		$9,7 \pm 12,9$		0,5

2Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test* Pearson's Chi-squared test

Tedavi başlangıcında ağırlık (kg), bel çevresi ölçümü (cm), VKİ (kg/m^2) değerleri ile başlanan ART rejimi arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,5$; $p=0,7$; $p=0,4$) (Tablo 13). Hastaların ağırlık (kg) ortalamaları takipli tüm hastalar için tedavi başında $72,6 \pm 12$ kg; 6. ayda $75,4 \pm 12,3$ kg ve 12. ayda $77,3 \pm 12,9$ kg olarak görüldü. 0. ve 12. ay arasındaki ağırlık artışları incelendiğinde tüm hastalarda $4,7 \pm 5,2$ kg artışı görülürken, BIC/FTC/TAF grubunda $6,6 \pm 4,5$ kg; DTG+3TC grubunda $1,4 \pm 3,5$ kg ve TDF/FTC+DTG grubunda $3,1 \pm 6,2$ kg olarak belirlendi ve tedavi grupları arasında anlamlı ağırlık artışı farkı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Bel çevresi ölçümleri (cm) 0, 6. ve 12. aylardaki ortalama değerleri sırasıyla $85,5 \pm 11,4$ cm; $89 \pm 11,7$ cm ve $90,3 \pm 12,5$ cm olarak görüldü. Bel çevresi ölçümlerinde 0. ve 12. aylar arasında gözlenen değişimin ortalaması ele alındığında $4,7 \pm 7,1$ cm, ART gruplarına göre değerlendirildiğinde ise BIC/FTC/TAF grubunda $6,7 \pm 7,3$ cm; DTG+3TC grubunda $0,6 \pm 5,8$ cm ve TDF/FTC+DTG grubunda $3,9 \pm 6,1$ cm olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$). 12. ay sonrası VKİ değişiminin ortalama değeri tüm hastalar için $1,6 \pm 1,7$ kg/m^2 iken; BIC/FTC/TAF grubunda $2,2 \pm 1,5$ kg/m^2 ; DTG+3TC grubunda $0,4 \pm 1$ kg/m^2 ve TDF/FTC+DTG grubunda $1,1 \pm 2,1$ kg/m^2 olarak görüldü ve tedavi grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 14).

Hastaların tedavi başında, 6. ve 12. aylardaki sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri ile ART grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı izlendi (tedavi grupları arasında karşılaştırma 0., 6. ve 12. aylar sistolik kan basıncı için sırasıyla $p=0,6$; $p=0,5$; $p=0,8$; diyastolik kan basıncı için $p=0,7$; $p=0,14$; $p>0,9$).

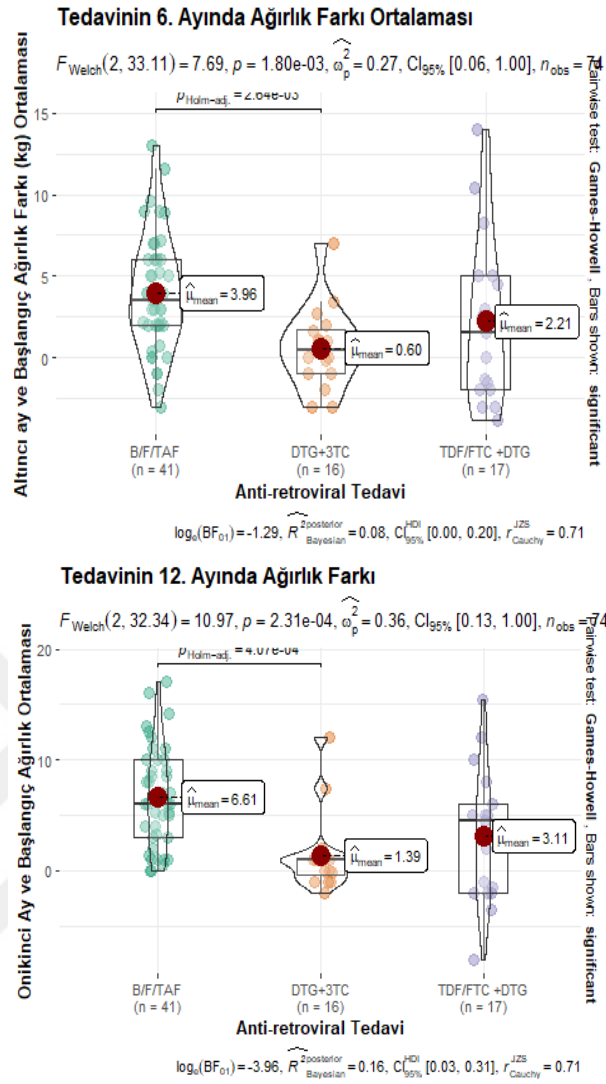


Şekil 9: Tedavinin 6. ve 12.ayında ART rejimi ile VKİ farkı arasındaki ilişki

Tablo14: ART kullanımı ile hastaların antropometrik ölçümleri ve kan basıncı takibi arasındaki ilişki

		Toplam (n=72)	BIC/FTC/TAF (n=41)	DTG+3TC (n=16)	TDF/FTC+DTG (n=17)	p
Ağırlık (kg) (ort ±std)	0.Ay	72,6 ± 12,0	71,5 ± 12,2	74,2 ± 10,8	73,7 ± 13,1	0,5
	6.Ay	75,4 ± 12,3	75,5 ± 12,0	74,8 ± 12,4	76,0 ± 13,6	0,9
	12.Ay	77,3 ± 12,9	78,1 ± 11,8	75,6 ± 13,6	76,9 ± 15,4	0,6
0- 12. Ay Ağırlık artışı (kg)		4,7 ± 5,2	6,6 ± 4,5	1,4 ± 3,5	3,1 ± 6,2	<0,001
Bel çevresi(cm) (ort ±std)	0.Ay	85,5 ± 11,4	84,6 ± 12,2	86,3 ± 10,2	86,9 ± 11,0	0,7
	6.Ay	89,0 ± 11,7	89,3 ± 12,6	86,9 ± 8,9	90,2 ± 12,4	0,7
	12.Ay	90,3 ± 12,5	91,3 ± 12,7	86,9 ± 9,5	90,9 ± 14,4	0,5
0- 12. Ay Bel çevresi farkı(cm) (ort ±std)		4,7 ± 7,1	6,7 ± 7,3	0,6 ± 5,8	3,9 ± 6,1	0,009
VKİ (kg/m²)(ort ±std)	0.Ay	24,1 ± 3,9	23,7 ± 4,0	24,7 ± 4,2	24,6 ± 3,2	0,4
	6.Ay	25,1 ± 4,0	25,0 ± 4,1	24,9 ± 4,5	25,4 ± 3,3	0,6
	12.Ay	25,7 ± 4,1	25,9 ± 4,0	25,1 ± 4,6	25,7 ± 4,2	0,5
0- 12. Ay VKİ(kg/m²)farkı		1,6 ± 1,7	2,2 ± 1,5	0,4 ± 1,0	1,1 ± 2,1	<0,001
12. ay MS varlığı		13	10	0	3	0,082
Sistolik Kan Basıncı (ort ±std)	0.Ay	115,3 ± 10,1	114,9 ± 9,7	113,8 ± 5,9	117,8 ± 13,5	0,6
	6.Ay	115,7 ± 10,5	114,7 ± 9,6	115,9 ± 8,6	117,8 ± 13,9	0,5
	12.Ay	115,7 ± 11,2	115,2 ± 10,4	116,9 ± 8,7	115,9 ± 15,1	0,8
Diyastolik Kan Basıncı(ort ±std)	0.Ay	72,2 ± 8,5	71,7 ± 8,2	70,9 ± 6,4	74,6 ± 10,7	0,7
	6.Ay	72,7 ± 10,8	70,2 ± 6,7	73,4 ± 9,6	77,8 ± 17,0	0,14
	12.Ay	71,1 ± 10,0	72,0 ± 11,0	69,1 ± 8,0	70,9 ± 9,4	>0,9

*Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test



Şekil 10: Tedavinin 6. ve 12.ayında ART rejimi ile ağırlık farkı arasındaki ilişki

Hastaların 0., 6. ve 12. aylarda ortalama HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), total kolesterol (mg/dl) ve serum glukoz (mg/dl) düzeyleri Tablo 15’de verildi. Tedavi başlangıcındaki HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), total kolesterol (mg/dl) ve serum glukozu (mg/dl) düzeyleri ortalama değerleri ile; BIC/FTC/TAF, DTG+3TC, TDF/FTC+DTG grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,9$; $p > 0,9$; $p = 0,4$; $p = 0,8$; $p = 0,2$). ART rejimine göre tüm hastaların 0. ve 12. aylar arası HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), total kolesterol (mg/dl) değerlerindeki değişim incelendiğinde BIC/FTC/TAF, DTG+3TC, TDF/FTC+DTG grupları arasında da anlamlı bir fark izlenmedi ($p = 0,7$; $p = 0,9$; $p = 0,5$; $p = 0,12$). Lipid profilleri ile ART rejimleri arasındaki ilişki Tablo 15’de gösterildi.

Tablo 15:ART Rejimine Göre, Serum lipidleri ve glukozun 0. 6. ve 12. aylar ortalama değerleri arasındaki ilişki

		Toplam (n=72)	BIC/FTC/TAF (n=41)	DTG+3TC (n=16)	TDF/FTC+DTG (n=17)	p
HDL (mg/dl)	0.Ay	44,0 ± 13,4	44,4 ± 14,7	43,5 ± 11,0	43,5 ± 12,8	>0,9
	6.Ay	46,6 ± 13,7	47,0 ± 12,9	46,0 ± 17,4	46,2 ± 12,2	0,7
	12.Ay	44,8 ± 12,4	44,2 ± 11,4	45,6 ± 14,4	45,5 ± 13,4	>0,9
0-12. ay arası HDL değişimi		0,8 ± 10,8	-0,2 ± 12,2	2,1 ± 8,5	2,0 ± 9,2	0,7
LDL (mg/dl)	0.Ay	93,9 ± 30,1	95,1 ± 33,0	92,2 ± 31,4	92,7 ± 22,2	>0,9
	6.Ay	96,9 ± 29,8	99,2 ± 32,0	97,7 ± 28,3	90,5 ± 26,0	0,8
	12.Ay	97,7 ± 30,1	98,6 ± 35,5	97,5 ± 19,4	95,8 ± 24,7	>0,9
0-12. ay arası LDL değişimi		3,8 ± 25,8	3,5 ± 28,5	5,3 ± 23,7	3,1 ± 21,8	0,9
Trigliserid (mg/dl)	0.Ay	114,8 ± 71,6	112,0 ± 74,7	133,6 ± 86,1	104,0 ± 45,0	0,4
	6.Ay	124,0 ± 86,5	121,7 ± 74,8	149,8 ± 136,8	105,4 ± 39,8	0,8
	12.Ay	118,7 ± 70,0	120,0 ± 66,9	141,2 ± 97,7	94,5 ± 32,9	0,3
0-12. ay arası Trigliserid değişimi		3,9 ± 60,2	8,0 ± 62,5	7,6 ± 69,5	-9,5 ± 45,0	0,5
Total kolesterol (mg/dl)	0.Ay	159,6 ± 40,1	159,3 ± 42,8	165,3 ± 43,8	155,0 ± 30,0	0,8
	6.Ay	169,4 ± 37,6	173,6 ± 40,3	172,5 ± 36,6	156,3 ± 29,9	0,3
	12.Ay	166,9 ± 36,1	173,2 ± 38,6	162,0 ± 29,7	156,3 ± 33,9	0,3
0-12. ay arası Total Kolestrol değişimi		7,3 ± 31,3	13,9 ± 31,7	-3,3 ± 33,1	1,3 ± 25,7	0,12
Serum glukozu (mg/dl)	0.Ay	92,4 ± 18,3	93,2 ± 20,9	86,9 ± 9,6	95,8 ± 17,5	0,2
	6.Ay	90,7 ± 15,2	91,4 ± 14,6	86,7 ± 7,6	92,8 ± 21,1	0,3
	12.Ay	91,2 ± 26,5	93,2 ± 34,1	85,7 ± 10,4	91,6 ± 12,4	0,4

*Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Framingham ve D:A:D skoruna göre 12.ayda incelenen hastalar Tablo 16 ve 17’de sunulmuş olup, her iki skorlamada da artan yaş ile birlikte risk artışı arasında anlamlı korelasyon görüldü ($p<0,001$; $p<0,001$). Risk gruplarına göre dağılımlar incelendiğinde ise CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlar, düşük risk ($<10\%$) grubunda hastaların %23’ünü (n=9), orta risk (10-20) grubunun

%100'ünü(n=5), yüksek risk (>%20) grubunun ise%33'ünü (n=1) oluşturmaktaydı. Başlangıç HIV RNA kopya sayıları ortalama değerleri ile Framingham ve D:A:D skorlarına göre belirlenen risk grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,8; p=0,5). Bir yıllık takip süreleri sonunda MS izlenen hastalar, D:A:D risk skorlamasında düşük risk (<%1) grubunun %7,7'sini (n=1), yüksek risk (%5-10) grubunun %35'ini (n=6) ve çok yüksek (>%10) risk grubunun %35'ini (n=6) oluşturduğu görüldü, gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi (p<0,01).

Tablo 16:D:A:D skoru ile hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki

		Tüm hastalar, N = 74 ¹		<%1, (Düşük Risk) (n = 13)		%1-5, (Orta Risk) (n = 27)		%5-10, (Yüksek Risk) (n = 17)		%10<, (Çok Yüksek Risk) (n = 17)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	6	8,1	1	8	2	7	2	12	1	5,9	>0,9
	Erkek	68	92	12	92	25	93	15	88	16	94	
Yaş		34,7 ± 9,2		23±5,0		30,1± 4,0		38,5± 7,6		47,2 ± 10,2		<0,001
Başlangıç CD4+ T Lenfosit Sayısı	<200	20	27	2	15	4	15	7	41	7	41	0,2
	200-499	32	43	8	62	11	41	7	41	6	35	
	>500	22	30	3	23	41	44	3	18	4	24	
12. Ay CD4+ T Lenfosit Sayısı		666,6 ± 325,5		722,9 ± 258,5		715,8 ± 323,4		581,7 ± 331,9		633,9 ± 212,5		0,3
Başlangıç HIV RNA kopya sayısı		488,920 ± 1,264,155		415,302 ± 571,455		287,425 ± 461,236		503,470 ± 881,529		850,687 ± 336.307		0,5
12. Ay HIV RNA kopya sayısı		20,6 ± 35,4		12,6 ± 21,7		17,3 ± 41,3		24,3 ± 23,4		28,1 ± 22,2		0,6
12.ay MS varlığı		13	18	1	7,7	0	0	6	35	6	35	<0,001
Ağırlık değişimi (kg)		1,8 ± 2,9		2,0± 2,9		2,0 ± 2,8		1,3 ± 3,2		2,1 ± 3,6		0,07
VKİ değişimi		1,6 ± 1,9		1,1± 2		1,6 ± 1,5		1,2 ± 1,0		2,5 ± 1,3		0,04
Bel çevresi değişimi (cm)		4,7 ± 7,7		3,0 ± 5,7		4,2 ± 6,8		4,5 ± 5,3		7,1 ± 10,3		0,02
ART Rejimi	BIC/FTC/TAF	41	55	5	38	18	67	10	59	8	47	0,7
	DTG+3TC	16	22	4	31	5	19	3	18	4	24	
	TDF/FTC +DTG	17	23	4	31	4	15	4	24	5	29	

*Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tablo 17: Framingham skoru ile hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişki

		Tüm Hastalar, N=47 ¹		<%10, (Düşük Risk) (n = 39)		%10-20, (Orta Risk) (n= 5)		%20<, (Yüksek Risk), (n=3)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	5	11	5	13	0	0	0	0	>0,9
	Erkek	42	89	34	87	5	100	3	100	
Yaş		41,1 ± 9,5		38,4 ± 6,7		51,6 ± 11,5		58,7 ± 7,6		<0,001
Başlangıç CD4+ T Lenfosit Sayısı	<200	15	32	9	23	5 / 5	100	1	33	0,007
	200-499	19	40	18	46	0	0	1	33	
	>500	13	28	12	31	0	0	1	33	
12. Ay CD4+ T Lenfosit Sayısı		664,1 ± 325,5		715,7 ± 322,3		324,8 ± 150,7		558,3 ± 247,9		0,015
Başlangıç HIV RNA kopya sayısı		513.667,2 ± 1.520.192,1		552.957,9 ± 1.663.539,6		374.620,0 ± 409.397,4		234.633,3 ± 205.612,5		0,8
12. Ay HIV RNA kopya sayısı		20,2 ± 35,4		21,3 ± 37,7		4,1 ± 9,1		32,5 ± 28,3		0,3
12.ay MS varlığı		12	26	7	18	2	40	3	100	0,05
0-12. Ay arası ağırlık değişimi (kg)		4,4 ± 5,5		3,2 ± 5,1		10,8 ± 2,8		9,5 ± 5,4		0,004
0-12. Ay arası VKİ değişimi		1,5 ± 1,9		1,1 ± 1,7		3,8 ± 1,2		3,1 ± 1,8		0,006
0-12. Ay arası Bel çevresi değişimi (cm)		5,0 ± 7,7		3,5 ± 6,3		12,6 ± 13,3		11,7 ± 4,2		0,021
ART Rejimi	BIC/FTC/TAF	25	53	21	54	4	80	0	0	0,063
	DTG+3TC	9	19	9	23	0	0	0	0	
	TDF/FTC	13	28	9	23	1	20	3	100	
	+DTG									

Framingham risk skorlamasına göre düşük risk (<%10), orta risk (%10-20) ve yüksek risk (>%20) gruplarında, 0-12. ay arasında gözlenen ağırlık (kg) değişimi ortalama değerleri ise sırasıyla, 3,2 ± 5,1 kg; 10,8 ± 2,8kg ve 9,5 ± 5,4kg görüldü ve risk skorları ile gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlendi (p=0,004). Ancak D:A:D skorları ile ağırlık değişimi arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,07).

VKİ değişimi düşük risk (<%10) grubunda ortalama $1,1 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$, orta risk (%10-20) grubunda $3,8 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ ve yüksek risk (>%20) grubunda $3,1 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ olduğu belirlendi. Framingham ve D:A:D risk skorları ile VKİ değişimi arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0,006$; $p=0,04$). Aynı şekilde hastaların 0-12. ay bel çevresi değişimi ile her iki risk skoru arasında da korelasyon izlendi ($p=0,02$; $p=0,02$). Framingham ve D:A:D skorları risk grupları ile hastaların almakta olduğu ART rejimleri arasında fark saptanmadı ($p=0,063$; $p=0,7$). Framingham ve D:A:D skorları ile hastaların CD4+ T lenfosit, HIV RNA kopya sayısı, antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki Tablo 16 ve 17’de verildi.

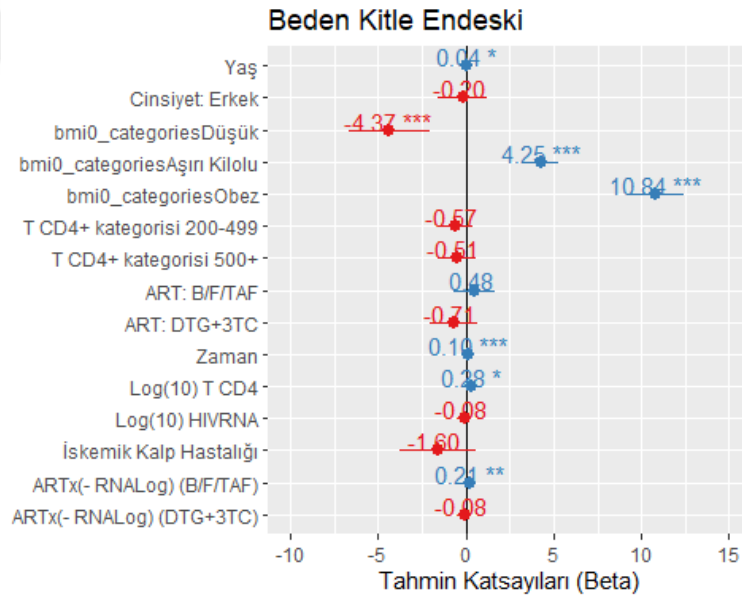
Tablo18: Doğrusal Karışık Etki Modeli ile VKİ değişimine etki eden faktörler

		Beta	%95 CI	p
Cinsiyet	Kadın	-	-	0,8
	Erkek	-0,20	-1,7, 1,3	
Yaş		0,04	0,00, 0,08	0,028
Zaman		0,10	0,06, 0,15	<0,001
ART rejimi	BIC/FTC/TAF	0,48	-0,69, 1,6	0,4
	DTG+3TC	-0,71	-2,1, 0,69	0,3
	TDF/FTC +DTG	-	-	
Başlangıç CD4+T lenfosit sayısı	<200	-	-	0,3
	200-499	-0,57	-1,6, 0,61	
	≥ 500	-0,51	-1,6, 0,61	0,4
Log(10) CD4+T lenfosit		0,28	0,00, 0,56	0,046
-Log(10) HIV RNA		-0,08	-0,21, 0,06	0,3
İskemik Kalp Hastalığı	Hayır	-	-	0,013
	Evet	5,7	1,2, 10	
VKİ (kg/m^2)	<18.5	-4,4	-6,7, -2,0	<0,001
	18.5-24.9	-	-	<0,001
	25-29.9	4,2	3,2, 5,3	
	≥ 30	11	9,2, 12	<0,001

Hastaların risk faktörlerinin VKİ'ne etkisini incelemek için oluşturulan doğrusal karışık etkili modele göre, yaşın [beta=0,04, %95Cl (0,00 – 0,08), p=0,028], ART başlangıcından beri geçen zamanın [beta= 0,10, %95Cl (0,06 – 0,15), p=0,001], logaritmik CD4+ T lenfosit sayısının [beta= 0,28, %95 Cl (5,25-03 – 0,56), p=0,046] VKİ üzerine arttırıcı etkisi olduğu gözlemlendi.

Kullanılan ART rejiminde ise BIC/FTC/TAF grubunun VKİ üzerine etkisi pozitif [beta= 0,48, %95Cl (-0,68 – 1,63), p=0,418], DTG+3TC grubunun ise negatif yönde [beta= -0,71, %95Cl (-2,09 – 0,67), p=0,313] olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Başlangıç VKİ değerlendirildiğinde ise normal kategoride olan hastaların kilolu ve obez kategoride olanlara göre daha az kilo alımı ve daha az VKİ değişimi gösterdiği görülmüştür. Başlangıç VKİ <18 kg/m² olanlarda ise bu değişimin negatif yönde ve anlamlı olduğu görülmüştür [beta= -4,4, %95Cl (-6,7 – -2,0), p=0,001].



Şekil 11: VKİ üzerindeki değişimi etkileyen risk faktörlerinin Forest Tablosundaki gösterimi

5. TARTIŞMA

Günümüzde etkin ART ile birlikte yaşam beklentisi artmış olup, 50 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan birey sayısı giderek artmaktadır. UNAIDS, HIV enfeksiyonu olan 50 yaş ve üzeri birey sayısının 2015'te 5,4 milyon iken, 2020' de 8,1 milyona yükseldiğini bildirmiştir (1). Bununla birlikte daha uzun yıllar ART kullanımı ile gelişen ilaç toksisitelerinin, yaşlanmanın getirdiği çoklu komorbiditelerin ve kronik HIV enfeksiyonuna sekonder izlenen metabolik durumların takibi ve tedavisi giderek önem kazanmış tedavinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (66). UNAIDS 2022 yıl sonu verilerine göre HIV ile enfekte kişilerin %54'ünü kadınlar oluşturmakta iken Afrika kıtası dışında erkek olgular çoğunluktadır (1). Türkiye'de ise giderek artan yaşlı nüfusa rağmen HIV/AIDS tanısı alan hastaların çoğu 25-34 yaş aralığında olup vakaların %81,4'ü erkek, %18,6'sı ise kadındır (14). Çalışmamızda Ocak 2022- Mart 2022 tarihleri arasında polikliniğimize ilk kez başvuran hastaları incelediğimizde ülkemizdeki verilerle uyumlu olarak yaş ortalamasının 34,7 olduğu, %44'ünün 18-31 yaş aralığında olduğu, %92'sinin erkek, %8'inin ise kadın olduğu görülmüştür. Hastapopülasyonun büyük çoğunluğunu bulaş olasılığının heteroseksüel erkeklerden daha fazla olduğu ESE popülasyonu oluşturmaktadır (14). Bizim çalışmamızda da ESE sayısı 47 (%64) kişi olarak görüldü.

HIV/AIDS ile ilişkili giderek artan farkındalık oluşmasına rağmen, toplumların gelişmişlik düzeyi, kişilerin eğitim düzeyi, tanıya ulaşım kolaylığı, ülkeler ve kıtalar arasındaki yaşam şartlarındaki farklılığa bağlı olarak ileri evrede halen yüksek oranda başvuru izlenmektedir. Tedavi başarısızlığı, sekonder fırsatçı enfeksiyon ve komorbidite oluşumu, mortalite oranı bu hastalarda daha yüksektir. İngiltere'de yapılan prospektif kohort çalışmasında 15648 hastanın tanı anı CD4+ T lenfosit sayıları 410 hücre/mm³, %14'ünde CD4+ T lenfosit <200 hücre/ mm³ saptanmışken, 22925 HIV ile enfekte hasta ile Almanya'nın göç alan bölgelerinde yapılan başka bir çalışmada ise tanı anında hastaların %49,5'inin ileri evrede olduğu saptanmıştır (67).

Ülkemizde ise 2015-2017 yılları arasında 1524 katılımcı ile yapılan çok merkezli HIV kohortunda, CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması 365 hücre/ mm³ bulunmuştur (68). Hastanemiz Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2008 ile 2021 yılları arasında başvuran HIV ile enfekte kişilerde yapılan retrospektif çalışmada 1585 kişinin %42,5'inin CD4+ T lenfosit <350 hücre/ mm³, %19,3'ünün ise CD4+ T lenfosit <200 hücre/ mm³ olduğu görülmüştür (69)

Çalışmamıza katılan hastaların tanı anında CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması 349 hücre/ mm³ olarak görülürken, 20 hastanın (%27) CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/ mm³ olup CDC sınıflamasına göre 3.evrede tanı aldığı belirlendi. Hastaların CD4+ T lenfosit sayısı ortalamasının tedavinin 12.ayında 610 hücre/ mm³'e yükseldiği, 4 hastanın CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/ mm³ altında devam ettiği izlenmiştir. Çalışmamızda saptanan tanı anındaki CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması, hastanemizde ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Tedavi öncesi hastaların HIV 1 RNA düzeyleri ortalaması 123500 kopya/ml bulunmuş, 12.ay sonunda hastaların hepsinde viral supresyon (HIV RNA<200 kopya/ml) izlenmiştir. CD4+ T lenfosit sayısındaki artış ve viral supresyon hastaların tedaviye uyumlu olduğunu da göstermektedir.

HIV ile enfekte 2231 ART altındaki hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, MS gelişme prevalansı %23,6 olarak saptanmıştır (5). Çok merkezli başka bir çalışmada ise HIV ile enfekte hastalarda MS prevalansı %16,7 ile %31,3 arasında değişen oranlarda izlenmiştir (6). Ülkemizde ise genel popülasyonda MS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmiştir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda %6,7, 60-69 yaş gurubunda %43; erkeklerde %28, kadınlarda ise % 40 oranında görülmüştür (25). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi yedi (%10) hastada MS izlenirken, tedavi takibinde altı hastada daha MS gelişmiş olup toplam 13 (%17) hastada MS izlendi. Bir yıllık takip sonunda çalışmamızdaki metabolik sendrom prevalansının diğer çalışmalar ile benzer olarak artış eğiliminde olduğu görüldü. Ek olarak metabolik sendrom gelişen hastalarda kilo artışı, metabolik sendrom gelişmeyenlere göre daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Metabolik sendrom gelişen hastaların Framingham ve D:A:D risk skorları anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak başlangıç düşük CD4+ sayısı, yüksek viral

yük ile metabolik sendrom arasında ilişki saptanmadı. Geç başvuran ileri evrede tanı alan hasta sayısının az olması nedeniyle CD4+ lenfosit sayısı ve metabolik sendrom arasında ilişki saptanmadığı düşünüldü. Kullanılan ART rejimine göre metabolik sendrom gelişen hastalarının BIC/FTC/TAF kullanmakta olduğu görüldü. Hastaların ART sonrası ilk bir yılda kilo artışı ve bel çevresi artışı belirgin izlenmekle beraber, ilerleyen dönemlerde metabolik sendromun diğer komponentleri olan dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz düzeyleri ile beraber MS sıklığının artacağını öngörmekteyiz.

Hipertansiyon, HIV ile yaşlanan popülasyonda, MS'in yaygın bir özelliğidir ve KVH için önemli bir risk faktörü oluşturur. Bir meta analiz çalışmasında tedavi deneyimsiz hastalar ile ART altındaki hastalar karşılaştırılmış, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri ART alan hastalarda daha fazla bulunmuştur (70). Yine çok merkezli çalışmalarda da ART kullanan HIV ile enfekte kişilerde kullanmayanlara göre hipertansiyon gelişme ihtimalinin 1,68 kat arttığı bildirilmiştir (6). Kısa vadeli ART kullanımı ile kan basıncı değişiminin değerlendirildiği, Grandominico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ART kullanımının ilk 6 ay içinde kan basıncında önemli ölçüde değişiklik yaratmadığı görülmüştür (71). Bizim çalışmamızda ise tedavi öncesi 5 (%6,8) hastada hipertansiyon tanısı var iken 12. ay sonunda ise 8 (%10) hastada hipertansiyon tanısı mevcut idi. Kullanılan ART rejimi, kilo alımı ve başlangıç VKİ ile hipertansiyon arasında bir korelasyon saptanmadı. Kan basıncı ölçüm teknikleri, ileri yaş, spesifik ART ajanları ve bu ajanlara uzun süreli maruziyet ile yüksek kan basıncının ilişkili olduğu düşünüldü.

Çok sayıda çalışmada genel popülasyon ile karşılaştırıldığında HIV ile enfekte kişilerde daha fazla dislipidemi riski görüldüğü kabul görmüş bir bilgidir. ART'ler arasında PI'lar başta olmak üzere sırasıyla NNRTI, NRTI, INSTI gruplarında dislipidemi beklenen ve izlenmesi önerilen bir yan etkidir (45). RESPOND çalışmasında INSTI, NNRTI veya PI tedavi rejimi başlanan, üç yıl izlenen, 4557 hasta dislipidemi açısından takip edilmiş, PI alan katılımcıların beklenildiği gibi en yüksek dislipidemi oranına sahip olduğu görülmüştür. Ancak NNRTI alan katılımcılarda NRTI alanlara göre daha düşük dislipidemi insidansı

izlenmiştir (72). INSTI'ların lipid profili üzerine etkisi incelenen bir meta analize göre tedavi deneyimsiz hastalarda DTG, RAL ve BIC' in PI, EVG/c, EFV 'e göre daha olumlu bir lipid profili sergilediği saptanmıştır (73). OPERA kohortunda ise NRTI grubundan TDF kullanırken, tedavisine TAF ile devam edilen hastalar dislipidemi yönünden incelendiğinde TAF tedavisine geçilen grupta ilk üç ayda hızlı olarak artan LDL ve TG yüksekliği izlenmiştir. 3-9 aylık sürede ise daha yavaş platoda ancak istatistiksel olarak anlamlı yükselişin devam ettiği görülmüştür. 9 ay sonunda artış dursa da 32 aylık takip sonrası TAF kullanan grubun LDL ve TG değerlerinin başlangıç seviyelerine dönmediği belirtilmiştir(74). Başka bir çalışmada ise TAF bazlı rejimler ile TDF bazlı rejimler karşılaştırıldığında TG, LDL ve kardiyovasküler risk indeksi (CRI) açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür(75).

Saunay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada daha önce tedavi almamış hastalarda DTG ve BIC alan gruplardislipidemi açısından incelenmiş her iki grupta da 48. ve 96. haftalarda başlangıca göre lipid parametrelerinde hafif bir artışla seyreden benzer değişiklikler görülmüştür(73). Geniş çaplı çok merkezli başka bir kohort çalışmasında ise ART başlanan ve serokonversiyon izlenen hastalarda HDL haricindeki diğer lipid profillerinde artma izlenmiştir (76).

Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde tedavinin 12. ayında tedavi öncesi döneme göre hastaların LDL, TG ve total kolesterol düzeylerinde başlangıca göre artış saptandı. 12 aylık takip sonrası LDL ortalama 3,8 mg/dl, TG ortalama 3,9 mg/dl, total kolesterol ortalama 7,3 mg/dl arttı ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Tedavi başında 45 (%73) hastanın LDL düzeyi optimal düzeyde, 29 (%40) hastanın ise yüksekti. 12 ay sonunda optimal düzeyi aşan LDL yüksekliğine sahip hasta sayısı ise 33 (%45) olarak izlendi. Tedavi öncesi düşük HDL profili 33 (%45) hastada gözlenirken, tedavinin 12. ayında bu sayının 27 (%37)'ye gerilediği görüldü. Yine metabolik sendrom tanı kriterlerine göre değerlendirdiğimizde hipertrigliseridemi tedavi öncesi 15 (%20) hastada izlenirken, 12. ay kontrollerinde 17 (%22) hastada görüldü. Kullanılan tedavi rejimleri lipid profilleri açısından kıyaslandığında ART rejimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda ART maruziyetini uzun süreli olmaması, yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre

daha genç olması ve komorbidite oranının az olması nedeni ile dislipideminin daha az izlendiği düşünülmektedir.

Sahra altı Afrika’da yapılan, CD4+ T lenfosit sayısı<250 hücre/mm³ olup ART tedavisi başlanan hastalar 24 ay boyunca incelenmiş, HDL düzeyinde anlamlı artış saptanırken, total kolesterol, TG, LDL düzeylerinde anlamlı artış gözlenmemiştir (77). Bizim çalışmamızda benzer şekilde tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ altı olan hastaların izleminde anlamlı düzeyde HDL artışı saptanırken, LDL, TG ve total kolesterol düzeyleri ile CD4+ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Kadın cinsiyetin lipid profili üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmamıza katılan kadın hasta sayısı 6 (%8,1) olup, hasta sayısının yetersizliği sebebiyle cinsiyetin dislipidemi ile ilişkisiyle ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Ülkemizde HIV ile enfekte kişilerde kilo alımı ve metabolik yan etkilerinin izlemini gösteren prospektif çalışma çok azdır. Artan yaşam süreleri ile birlikte obezite, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi birçok komorbiditenin takip ve tedavisinin kritik öneme sahip olduğu kabul görmüştür. ART başlangıcından sonraki ilk bir yıl içinde kilo artış hızının en yüksek olduğu, zamanla hızın azalmakla beraber kilo alımının devam ettiği gösterilmiştir(78). Bizim çalışmamızda da takip edilen bir yıllık süre boyunca ilerleyen zamanın, VKİ ve kilo alımı üzerine arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür. Kilo alım hızının ve geri döndürülebilirliğinin değerlendirilmesi için daha uzun süre hastaların takibine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Özellikle ileri evre HIV/AIDS tanısı alanlarda kilonun hastalık öncesi durumuna gelmesi ‘sağlıklı hale dönüş’ olarak da kabul edilebilmektedir. ART başlangıcı sonrası erken dönemde kilo alımı, viral replikasyonun ve inflamasyonunun baskılanıp CD4+ T lenfosit sayısında iyileşmeyi temsil eder(9). HIV ile yaşayan kişilerde kilo alımı beklenen ve sağlıklı hale dönüş olarak kabul edilen prognostik bir faktör olsa da hastaların takiplerindeki kilo alımı obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir(9,79–81). Bu nedenle ‘sağlığa dönüş’ün bir parçası olan kilo alımı ile aşırı ve merkezi kilo alımını

birbirinden ayırmak önemlidir. Yapılan çok sayıda çalışmada kilo alımı ve dolayısıyla VKİ'nde ve bel çevresi ölçümlerindeki değişimler; başlangıç düşük CD4+ T lenfosit sayısı, yüksek viral yük, başlangıç düşük VKİ, ART rejimi, kadın cinsiyet ve siyahi etnik kökene bağlanmıştır(9,29,79).

ART grupları arasında INSTI'lar kilo artışı açısından en riskli grup olarak bilinse de yakın zamanda ABD ve Kanada'da yapılan ACCORD çalışmasında INSTI'ler ve PI'ler arasında fark bulunmadığı ancak INSTI'ların NNRTI'lara göre daha fazla kilo alımına neden olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada INSTI'ye geçişten sonra kilo alımının (48 ila 78 hafta boyunca) ortalama +3 kg olduğu izlenmiştir (82). Bai ve arkadaşlarının yaptığı, farklı INSTI'ların kilo alımı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmada gruplar arası anlamlı fark saptanmasa da en fazla kilo alımının DTG ardından BIC grubunda olduğu onları RAL ve EVG izlediği belirtilmiştir(83). Bir başka çalışmada ise INSTI kullanan hastalar 96 hafta boyunca gözlemlenmiş, BIC alanlarda 4,24 kg, DTG alanlarda 4,07 kg, EVG/c alanlarda ise 2,72 kg artış izlenmiştir(79).

NRTI'lar açısından bakıldığında ise, İspanya'da tedavi deneyimsiz hastalarla yapılan çok merkezli kohort çalışmasında ART rejimine TAF+FTC ile başlayan hastaların, TDF+FTC ile başlanana göre daha fazla kilo alımı gözlemlenmiştir(78). ADVANCE çalışmasında ise erkeklerde 96. haftalık takipte kilo artışı TAF/FTC+DTG (n=351) alanlarda 5,2 kg TDF/FTC+DTG (n=351) alanlarda ise 3,6 kg olarak bulunmuştur (84).Tedavi deneyimsiz hastaların incelendiği bir diğer çalışmada ise ABC/3TC/DTG (n=315) ve TAF/FTC/BIC (n=314) karşılaştırılmış kilo artışı sırasıyla 2,4 kg ve 3,6 kg olarak bulunmuştur(85). Hollanda ATHENA kohortunda ise viral yükü baskılanmış, yalnızca TAF, yalnızca INSTI ve TAF+INSTI'a geçen hastalar incelenmiş, geçişten sonraki 24 ay içinde sırasıyla %8,8; %10,6 ve %14,4'ünde $\geq$ %10 kilo alımı meydana geldiği görülmüştür(86). Bu kohortun sonuçları üzerine yapılan başka bir çalışmada ise kilo alımının geri döndürebilirliği incelenerek, 12 ay tedavi kesilmesi sonrası gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiş ve kilo alımının hızlı geri döndürebilirliğine ait kanıt bulunamamıştır (87).

TAF ve INSTI içeren antiretroviral rejimlerin, kilo alımı ile yüksek derecede ilişkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir(9,86,88,89). Bu kilo artışı diğer INSTI'lar ile karşılaştırıldığında DTG ve BIC'de en fazladır. TAF'ın kilo alımına etkisinin, TDF'in kilo alımını baskılayıcı etkisi nedeniyle de olabileceği düşünüldüğünden mekanizması henüz netleştirilememiştir(89).Çok merkezli randomize kohort çalışmasında ART başlanan hastalarda 96.haftanın sonunda ortalama kilo alımı 2,0 kg (-9,0 ile +5,9 kg) olarak görülmüş, en fazla kilo alımının ise ilk 48 haftada meydana geldiği bildirilmiştir(79). Bizim çalışmamızdaki katılımcıların 12 aylık takipleri sonunda kilo artışı ortalama $4,7 \pm 5,2$ kg olarak bulunmuş, diğer çalışmalardaki ortalama kilo artışına göre yüksek saptanmıştır.Bunun nedeni olarak da hastaların egzersiz ve diyet önerilerine uymaması, toplumun beslenme alışkanlıklarının ve sedanter yaşam biçiminin etkili olabileceği düşünülmüştür. ART rejimine göre ise BIC/FTC/TAF grubunda 6,6 kg, DTG+3TC grubunda 1,4 kg ve TDF/FTC+DTG grubunda ise 3,1 kg olarak kilo artışı görülmüş, tedavi grupları arasında anlamlı ağırlık artışı farkı izlenmiştir.Çalışmamızda en fazla kilo alımının TAF+INSTI içeren grupta olması diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda başlangıca göre $\geq 5\%$ ağırlık artışı olan 42 hastanın %69 (n=29) BIC/FTC/TAF, %4,8 (n=2) DTG+3TC, %26 (n=11) TDF/FTC+DTG grubunda izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Yuh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 12 aylık ART sonrası ortalama kilo alımı 2,7 kg olarak bulunmuş olup başlangıç VKİ'ne göre zayıf kategoridekilerin 7,3 kg, normal kategoridekilerin 7,0 kg, kilolu kategoridekilerin 1,8 kg, obez kategoridekilerin ise 2,0 kg aldığı belirlenmiştir(9).Sekiz randomize kontrollü çalışmanın birleştirilmiş analizinde, INSTI kullanan hastalarda en fazla kilo alımı başlangıç VKİ>30 kg/m²olan kadınlarda izlenmiştir(90). Çok merkezli bir kohort çalışmasında ise düşük kilolu katılımcılarda %14'lük VKİ artışı izlenirken, normal ve fazla kilolu grupta %5'lik bir artış görülmüştür. Düşük kilolu kişiler arasında kilo alamama, kötü prognostik bir faktör olsa da halihazırda fazla kilolu veya obez olan kişilerde daha fazla kilo alımının inflamasyonu (özellikle sCD14 seviyesini) artırdığı görülmektedir(91). Sonuç olarak ART sonrası daha fazla kilo alımı hem düşük hem yüksek başlangıç VKİ ile ilişkilendirilmiştir (86).Sax ve arkadaşlarının 5680

katılımcı ile ART sonrası kilo alımı risk faktörleri incelendiği çalışmada ortalama VKİ 24,8 kg/ m² olarak saptanmış, %16,3'ü obez (VKİ $\geq$ 30 kg/m²), %31,4'ü kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m²) ve %52,3'ü normal (18,5-24,9 kg/m²) kategoride olduğu tespit edilmiştir(79).

Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak hastaların başlangıç VKİ ortalaması 24,13 kg/ m² iken, 12. ay sonunda ise VKİ ortalaması 25,68 kg/m²'e yükselmiştir. Ağırlık artışı $<$ %5 olan hastaların VKİ ortalaması 0,2kg/m² artarak, 25,0 $\pm$ 4,2 kg/m²'ye, ağırlık artışı $\geq$ %5 olan hastaların ise 2,6 kg/m² artarak 26,2 $\pm$ 4,0 kg/m²'ye çıkmıştır. 0-12. ay arası ağırlık (kg) değişim ortalama değerleri zayıf ($<$ 18,5) kategoride 11,0 kg, normal (18,5-24,9) kategoride 4,1 kg, kilolu (25-29,9) kategoride 5,9 kg ve obez ($\geq$ 30) kategoride 4,9 kg olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş, ancak başlangıç VKİ düşük olan hastaların diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi diğerlerine göre daha fazla kilo aldığı tespit edilmiştir. Başlangıç VKİ normal kategoride olan hastaların diğer çalışmalarla uyumlu olarak, kilolu ve obez kategori ile karşılaştırıldığında daha az kilo alımı ve daha az VKİ değişimi gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda başlangıç VKİ zayıf olan hasta sayısının az olmasının (n=2) bu sonucu etkileyebilecek bir faktör olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamıza katılan olguların tedavi öncesi bel çevresi ortalaması 85,5 $\pm$ 11,4 cm, 12. ay kontroldeki bel çevresi ortalaması ise 4,7 $\pm$ 7,1 cm artarak 90,3 $\pm$ 12,5 cm izlenmiştir. En fazla bel çevresi değişimi, VKİ $<$ 18 kg/m² olanlarda izlenmiş olup ortalama 7,0 $\pm$ 2,8 cm artmıştır. 12. ay sonunda $<$ %5 kilo değişimi olanlarda bel çevresi ortalama 1,0 $\pm$ 5,0 cm artarken, $\geq$ %5 ağırlık artışı olanlarda ortalama 7,6 $\pm$ 7,2 cm artmıştır. ART gruplarına göre değerlendirildiğinde bel çevresi değişimi ortalaması BIC/FTC/TAF grubunda 6,7 $\pm$ 7,3 cm, DTG+3TC grubunda 0,6 $\pm$ 5,8 cm ve TDF/FTC+DTG grubunda 3,9 $\pm$ 6,1 cm olarak görülmüş, gruplar arası farklılık anlamlı saptanmıştır.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2019 verilerine göre bireylerin %62,9'u fazla kilolu ve obez, %4,92'u ise morbid obez olarak saptanmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda %39,1, erkeklerde %24,6 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde VKİ ortalaması 26,5 kg/m², obezite prevalansı %19, bel çevresi ortalaması ise 93,5 cm

olarak belirtilmiştir(92).Ülkemizde HIV ile enfekte kişilerin VKİ, kilo ve antropometrik ölçümleri hakkında yeterli çalışma ve veriye ulaşamamıştır. Çalışmamızda ART sonrası ilk yılda hastaların bel çevresi ve VKİ'nin arttığı, ülkemizdeki genel popülasyon ile uyumlu hale geldiği görülmüştür.

Daha fazla kilo alımı ile ilgili diğer kabul görmüş risk faktörleri başlangıçta tespit edilen yüksek viral yük ve düşük CD4+T lenfosit sayısıdır. Yapılan çok merkezli kohort çalışmasında CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ olan katılımcılarınCD4+ T lenfosit sayısı≥200 hücre/mm³ olan katılımcılara göre ortalama 2,97 kg daha fazla aldığı izlenmiştir. Ayrıca başlangıçta HIV RNA düzeyindeki yüksekliğin (>100.000 kopya/ml) ortalama 0,96 kg daha fazla ağırlık artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(79). ABD ve Kanada'da yapılan çalışmada başlangıç HIV RNA sayısı ile VKİ'ndeki değişim arasındaki ilişki anlamlı bulunmamış ancak, başlangıç CD4+ T lenfosit sayısında düşüklük ile VKİ arasında anlamlı korelasyon(özellikle tedavinin ilk yılında) saptanmıştır(93). İleri evre HIV/AIDS tanısı alanlarda, başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³, başlangıç HIV RNA>100.000 kopya/ml olanlarda ART sonrası gözlenen kilo artışının 'sağlıklı hale dönüş' olarak da değerlendirildiği, viral replikasyonun ve inflamasyonunun baskılanıp CD4+ T lenfosit sayısında iyileşmeyi yansıttığı bilinmektedir(9).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 20'sinin (%27)CDC evrelemesine göre evre 3 olarak tanımlanan (CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³) hasta grubunda olduğu görüldü. 12.ay sonu kilo artışı değerlendirildiğinde bu grubun 6, 2 kg aldığı, tüm hastalarda ise kilo artışının ortalama 4,7 kg olduğu görüldü. Ancak kilo alımı, bel çevresi ve VKİ artışı ile tedavi öncesidüşük CD4+ T lenfosit sayısı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ağırlık artışı<%5 olan grupta başlangıç HIV RNA ortalaması 603.463 olarak,ağırlık artışı≥%5 olan grupta ise 401.649 kopya/ml HIV RNA olduğu görülse de iki grup arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.Bunun nedeninin CD4+ T lenfosit sayısı<200 hücre/mm³ ve yüksek viral yüke sahip az sayıda hasta olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tedavi altında yüksek viremi varlığı, CD4+ T lenfosit<200 hücre/mm³ olması, tedavi süresinin 5 yıl ve daha fazla olması, PI ve ABC bazlı ART rejimleri ve geleneksel risk faktörleri varlığı HIV ile enfekte kişilerde KVH olay riskini

arttırmaktadır (38,53,94). Bel çevresi ölçümü, abdominal obeziteyi değerlendirerek kardiyometabolik hastalıkların belirlenmesinde basit ama etkili bir yöntem olarak kabul görmüştür (95).HIV ile enfekte 2322 hasta ile yapılan çalışmada yüksek bel çevresi (erkeklerde>90 cm) ve yüksek TG (>150 mg/dl) düzeyine sahip olan hastaların daha fazla kardiyovasküler olay yaşadığı görülmüştür. Ek olarak, bu hastalarda metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyonun yanı sıra insülin direnci, dislipidemi ve yüksek Framingham skorlarının prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir(96).

Çalışmamızda hastaların 12.ay takiplerinde 10 yıllık Framingham KVH risk skoru ortalaması %7,27; 5 yıllık D:A:D (r) skoru ise %6,7 saptanmıştır. VKİ ve bel çevresi artışının yüksek Framingham ve D:A:D skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca tüm hastalar ortalama $4,4 \pm 5,5$ kg alırken, düşük Framingham risk skoruna sahip olanların (<%10) ortalama $3,2 \pm 5,1$ kg, orta Framingham risk skoruna sahip olanların (%10-20) $10,8 \pm 2,8$ kg, yüksek Framingham risk skoruna sahip olanların (>%20) ise ortalama $9,5 \pm 5,4$ kg aldığı görülmüş, kilo alımı ile Framingham risk skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Kilo alımının, bel çevresinde ve yağ dokusunundaki artışın kardiyovasküler riskleri arttırdığı bilinse de daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda tedavi rejimleri ile Framingham ve D:A:D risk skorlamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tedavi öncesinde saptanan HIV RNA düzeyi veCD4+ T lenfosit sayılarının Framingham ve D:A:D risk skorlamalarına etkisi bulunmadı. Çalışmamızda kardiyovasküler riski arttırdığı bilinen PI temelli ART rejimlerinin kullanılmaması(94), ART maruziyetinin 12 ay olması, çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalamasının genç olup görece az komorbiditeye sahip olmasının bu sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın tek merkezli olması, kısıtlı etnik köken çeşitliliği, toplam hasta sayısının az olması, cinsiyet dağılımının homojen olmaması, randomize kontrollü çalışma olmaması ve ART'nin hastanın özelliklerine uygun olarak başlanmasıçalışmanın kısıtlayıcı durumları olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca kilo alımını etkileyen faktörlerden günlük kalori alımı ve fiziksel aktivite skorlarının dahil edilememesinin de çalışmayı sınırlandırdığı düşünülmektedir. Ek olarak

kullanılan antropometrik yöntemlerde teknik ve ölçüm hatası olabileceği, yağ ve kas değişikliklerini daha iyi ayırt eden BT ve MRI gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaması çalışmanın diğer sınırlayıcı özellikleridir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda tedavi öncesi yedi (%10) hastada MS izlenirken, tedavi takibinde altı hastada daha MS gelişmiş olup toplam 13 (%17) hastada MS izlendi. Bir yıllık takip sonunda çalışmamızdaki metabolik sendrom prevalansının diğer çalışmalar ile benzer olarak artış eğiliminde olduğu görüldü. MS'un diğer komponentlerinden olan hipertansiyon tanı anında beş (%6,8) hastada izlenirken, 12. ay takiplerinde ise toplam sekiz (%10) hastada görüldü. DM prevalansında ise değişim görülmedi. Tanı anı ile bir yıllık takip sonrası lipid profili değişimi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmesine de LDL 3,8 mg/dl, TG 3,9 mg/dl, total kolesterol 7,3 mg/dl, HDL ise 0,8 mg/dl arttı. Çalışmamızda ilk yıl içinde 42 hastada $\geq$ %5 ağırlık artışı izlendi. Tedavi öncesi VKİ ortalaması 24,13 kg/m², 12. ay sonunda ise 25,68 kg/m², bel çevresi ortalaması tedavi öncesi 85,5 ± 11,4 cm, ilk yıl sonunda ise 90,3 ± 12,5 cm olarak görüldü. Ortalama kilo artışı 4,7 ± 5,2 kg olarak tespit edildi. Bu sonuç genel popülasyona ve benzer çalışmalara göre endişe verici şekilde yüksek idi.

Çalışmaya dahil edilen takiplerdeki uyumlu tüm hastalarda ilk yıl sonunda viral supresyon sağlandığı ve hastalık evresinde iyileşme olduğu görüldü. Kullanılan ART rejimleri kıyaslandığında ise çalışmalar ile benzer olarak en fazla kilo alımı, bel çevresi ve VKİ değişimi BIC/FTC/TAF grubunda; en az kilo alımı ise DTG+3TC grubunda izlendi. Hastalarda 'sağlığa dönüş'ün bir parçası olan kilo alımı ile aşırı ve merkezi kilo alımını birbirinden ayırmak önemlidir. Bu nedenle ART seçiminde tedavi uyumunun ve rehberlerdeki ilk basamak tedavi rejiminin gözetilmesinin yanında her hastanın kardiyometabolik açıdan değerlendirip tedavisinin ve takibinin buna göre düzenlenmesi kritik öneme sahiptir.

Çalışmamıza katılan olgular, kardiyovasküler hastalıklar açısından orta-yüksek risk düzeyinde izlendi. HIV ile enfekte kişilerde geleneksel risk faktörlerinin yanında ART maruziyeti, HIV'in kronik inflamasyonu gibi etkenlerden dolayı genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek KVH gelişme riski mevcuttur. Yüksek kardiyovasküler risk skorları olanlarda kilo alımının, VKİ değişiminin, bel çevresi artışının ve MS varlığının daha fazla olduğu saptandı. Bu nedenle hastaların

sigara, alkol, madde kullanımı, kilo artışı ve obezite gibi önlenabilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması için gerekli eğitimleri almaları ve antropometrik takiplerin yapılması ile olgularda daha iyi kardiyometabolik takibin sağlanabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda tedavi başlangıcı sonrası ilerleyen zaman ile birlikte daha fazla kilo alımı ve VKİ değişimi öngörülmüş, bu nedenle hastaların daha uzun süreli takiplerinde de yakın lipid profili, açlık glukozu, tansiyon ve kilo takibi yapılması gerekliliği ortaya konmuştur.

UNAIDS 95-95-95 hedefine ulaşan ideal bir dünyada dahi, artan yaşlı nüfus ile birlikte hastaların artan komorbiditelerinin takip ve tedavisi kritik önem kazanmaktadır. Çalışmamızda hastaların tedavi başlangıcı sonrası kilo alımı ve artan obezite riski dikkat çekicidir. Artan obezite sıklığında metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus gibi birçok komorbidite görülmektedir. HIV ile enfekte kişilerin takiplerinde düzenli kilo, tansiyon ile birlikte antropometrik ölçümlerinin takibi yapılmalı, gerekli diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirilmeli ve multidisipliner yaklaşım ile takipleri sürdürülmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. UNAIDS data 2022 | UNAIDS [Internet]. [cited 2023 Aug 6]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/2022_unaids_data
2. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 1999 [cited 2023 Aug 8];13(14):1933–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10513653/>
3. Girma D, Dejene H, Geleta LA, Malka ES, Tesema M, Awol M, et al. Metabolic syndrome among people living with HIV in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Aug 9];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978109/>
4. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 5];5(4):e10106. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010106>
5. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 Jun 5];13(11):964–75. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309913702718/fulltext>
6. Masenga SK, Eljovich F, Koethe JR, Hamooya BM, Heimbürger DC, Munsaka SM, et al. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jun 2];22(10):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01089-3>
7. Post WS, Haberlen SA, Witt MD, Zhang L, Jacobson LP, Brown TT, et al. Suboptimal HIV suppression is associated with progression of coronary artery stenosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) longitudinal coronary CT angiography study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jun 6];353:33–40. Available from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915022001988/fulltext>
8. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV Infection and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2023 Jul 15];173(8):614. Available from: [/pmc/articles/PMC4766798/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761868/)
9. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2023 Aug 9];60(12):1852–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761868/>
10. Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Increasing Rates of Obesity among HIV-Infected Persons during the HIV Epidemic. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 9];5(4). Available from: [/pmc/articles/PMC2856157/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761868/)
11. Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, et al. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the

- D:A:D study. HIV Med [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Aug 9];17(4):255–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216031/>
12. HIV [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
 13. HIV, Estimated number of people (all ages) living with HIV [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people--living-with-hiv>
 14. HIV-AIDS İstatistik [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>
 15. HIV Replication Cycle | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>
 16. 404 - File or directory not found. [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: [https://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(3\)228-234.pdf](https://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(3)228-234.pdf)
 17. PDB-101: Molecule of the Month: HIV Capsid [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://pdb101.rcsb.org/motm/163>
 18. Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. Trends Microbiol [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Jun 2];27(10):878–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262533/>
 19. Kirchhoff F. HIV Life Cycle: Overview. Encyclopedia of AIDS [Internet]. 2013 [cited 2023 Jun 2];1–9. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-9610-6_60-1
 20. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek | TRDizin [Internet]. [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/15826/>
 21. Oğuz A, Kılıçkap M, Güleç S, Altuntaş Y, Karşıdağ K, Temizhan A, et al. Risk of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome: Results of a population-based prospective cohort study (PURE Turkey). Anatol J Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 5];24(3):192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3285972/>
 22. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US* | Zenodo [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://zenodo.org/record/1230784>
 23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA [Internet]. 2002 Jan 16 [cited 2023 Jun 2];287(3):356–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194559>
 24. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 5];960:1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585193/>

25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. [cited 2023 Jun 6]. Available from: <https://www.temd.org.tr/>
26. Hirigo AT, Tesfaye DY. Influences of gender in metabolic syndrome and its components among people living with HIV virus using antiretroviral treatment in Hawassa, southern Ethiopia. *BMC Res Notes* [Internet]. 2016 Mar 5 [cited 2023 Jun 5];9(1):145. Available from: [/pmc/articles/PMC4779577/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264779577/)
27. Masenga SK, Eliyovich F, Koethe JR, Hamooya BM, Heimbürger DC, Munsaka SM, et al. Hypertension and Metabolic Syndrome in Persons with HIV. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jun 5];22(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880756/>
28. Todowede OO, Mianda SZ, Sartorius B. Prevalence of metabolic syndrome among HIV-positive and HIV-negative populations in sub-Saharan Africa-a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2023 Jun 5];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606249/>
29. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jun 5];17(2):138–50. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-020-00483-5>
30. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: Risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2023 Jun 5];39(4):395–400. Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2005/08010/Redefining_Lipodystrophy_Syndrome__Risks_and.4.aspx
31. Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, Domingo P, Calmy A, Falutz J, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2023 Jun 5];6(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0181-1>
32. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11):964–75.
33. IDF Diabetes Atlas 10th Edition [Internet]. [cited 2023 Jun 6]. Available from: <https://diabetesatlas.org/data/en/>
34. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013 Feb 14 [cited 2023 Jun 6];28(2):169–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-013-9771-5>
35. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2023 Jun 6];49(5):651–81. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/49/5/651/307025>

36. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 6];18(11):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-018-1076-3>
37. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US*. *J Diabetes* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2023 Jun 5];2(3):180–93. Available from: <https://zenodo.org/record/1230784>
38. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular Risk and Body-Fat Abnormalities in HIV-Infected Adults. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041811> [Internet]. 2005 Jan 6 [cited 2023 Jun 6];352(1):48–62. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra041811>
39. EACS Guidelines 2022 — EACS Guidelines [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/>
40. Yang C, Wang D, Ma Y, Liu Z, Guo H, Sang F, et al. Effectors of Hyperlipidemia Among Patients with HIV/AIDS Taking Second-line Antiretroviral Therapy Based on Registry Data. *Curr HIV Res* [Internet]. 2022 Nov 11 [cited 2023 Jun 18];20(5):373. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37486775/>
41. Waters DD, Hsue PY. Lipid Abnormalities in Persons Living With HIV Infection. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Jun 19];35(3):249–59. Available from: <http://www.onlinecjc.ca/article/S0828282X18312790/fulltext>
42. Buendia J, Sears S, Mgbere O. Prevalence and risk factors of high cholesterol and triglycerides among people with HIV in Texas. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jun 18];19(1):43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37486775/>
43. Reilly MP, McGillicuddy FC, De La Moya ML, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, et al. Inflammation Impairs Reverse Cholesterol Transport in vivo. *Circulation* [Internet]. 2009 Mar 3 [cited 2023 Jun 19];119(8):1135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1871135/>
44. Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014 Aug 16;384(9943):618–25.
45. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jun 19];13(4):218–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-016-0321-0>
46. Stein JH. Managing cardiovascular risk in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2023 Jul 15];38(2):115–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671795/>
47. Grinspoon SK, Fitch K V, Zanni M V, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Jul 23 [cited 2023 Aug 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37486775/>
48. Hoffmann U, Lu MT, Olalere D, Adami EC, Osborne MT, Ivanov A, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers.

- Am Heart J [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Aug 6];212:1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928823/>
49. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, Feinstein MJ, Hsue P, Njuguna B, et al. HIV and cardiovascular disease. *Lancet HIV* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jul 17];7(4):e279–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243826/>
 50. Achhra AC, Lyass A, Borowsky L, Bogorodskaya M, Plutzky J, Massaro JM, et al. Assessing Cardiovascular Risk in People Living with HIV: Current Tools and Limitations. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jul 15];18(4):271–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11904-021-00567-w>
 51. Delabays B, Cavassini M, Damas J, Beuret H, Calmy A, Hasse B, et al. Cardiovascular risk assessment in people living with HIV compared to the general population. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Jul 15];29(4):689–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893801/>
 52. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A V., et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Jul 17];15(7):810. Available from: </pmc/articles/PMC4528076/>
 53. Hsue PY. Mechanisms of Cardiovascular Disease in the Setting of HIV Infection. *Can J Cardiol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Jul 17];35(3):238–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825947/>
 54. Perkins M V., Joseph SB, Dittmer DP, Mackman N. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 17];43(2):175–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36453273/>
 55. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 14];383(9921):999–1008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084292/>
 56. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan 1;23(2):214–23.
 57. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte ADA, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2010 [cited 2023 Aug 3];17(5):491–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20543702/>
 58. EACS Guidelines | EACSociety [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
 59. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jul 19];32(1):17. Available from: </pmc/articles/PMC5732637/>

60. HIV/AIDS Treatment Guidelines | Clinicalinfo.HIV.gov [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>
61. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* [Internet]. 2023 Jan 3 [cited 2023 Aug 7];329(1):63–84. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2799240>
62. BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults living with HIV-1 2022 (2023 interim update) [Internet]. [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://www.bhiva.org/hiv-1-treatment-guidelines>
63. Guidelines and Recommendations | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2023 Jul 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/guidelines/index.html>
64. NHANES III (1988-1994) [Internet]. [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/default.aspx>
65. CHIP – Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections [Internet]. [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>
66. The Lancet Healthy Longevity. Ageing with HIV. *Lancet Healthy Longev* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Aug 16];3(3):e119. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666756822000411/fulltext>
67. Zoufaly A, An Der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink HJ, Voss L, et al. Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV Med* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Sep 8];13(3):172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22093171/>
68. Korten V, Gökengin D, Eren G, Yıldırım T, Gencer S, Eraksoy H, et al. Trends and factors associated with modification or discontinuation of the initial antiretroviral regimen during the first year of treatment in the Turkish HIV-TR Cohort, 2011-2017. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 8];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422112/>
69. Sevgi DY, Demirbas ND, Genc Yaman I, Derin O, Oncul A, Atasoy Tahtasakal C, et al. Evaluation of the late presentation and associated factors of people living with HIV in Turkey. *J Med Virol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Sep 8];95(5):e28781. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.28781>
70. Nduka CU, Stranges S, Sarki AM, Kimani PK, Uthman OA. Evidence of increased blood pressure and hypertension risk among people living with HIV on antiretroviral therapy: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Human Hypertension* 2016 30:6 [Internet]. 2015 Oct 8 [cited 2023 Sep 8];30(6):355–62. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhh201597>
71. Grandominico JM, Fichtenbaum CJ. Short-Term Effect of HAART on Blood Pressure in HIV-Infected Individuals. <http://dx.doi.org/10.1310/hct0901-52> [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 Sep 8];9(1):52–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1310/hct0901-52>
72. Byonanebye DM, Polizzotto MN, Begovac J, Grabmeier-Pfistershammer K, Abela I, Castagna A, et al. Incidence of dyslipidemia in people with HIV who are treated with integrase inhibitors

- versus other antiretroviral agents. *AIDS* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 6];35(6):869–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443370/>
73. Saumoy M, Sanchez-Quesada JL, Ordoñez-Llanos J, Podzamczek D. Do All Integrase Strand Transfer Inhibitors Have the Same Lipid Profile? Review of Randomised Controlled Trials in Naïve and Switch Scenarios in HIV-Infected Patients. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 3456 [Internet]. 2021 Aug 4 [cited 2023 Sep 6];10(16):3456. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/16/3456/htm>
 74. Mallon PWG, Brunet L, Fusco JS, Prajapati G, Beyer A, Fusco GP, et al. Lipid Changes After Switch From TDF to TAF in the OPERA Cohort: LDL Cholesterol and Triglycerides. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Sep 6];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC8753026/>
 75. Martini S, Maggi P, Gervasoni C, Onorato L, Ferrara S, Alessio L, et al. Dynamics of Lipid Profile in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients, Treated with TAF-Based Regimens: A Multicenter Observational Study. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 6];10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551920/>
 76. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* [Internet]. 2003 Jun 11 [cited 2023 Sep 7];289(22):2978–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12799406/>
 77. Buchacz K, Weidle PJ, Moore D, Were W, Mermin J, Downing R, et al. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Sep 7];47(3):304–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18398971/>
 78. Martínez-Sanz J, Blanco JR, Muriel A, Pérez-Elías MJ, Rubio-Martín R, Berenguer J, et al. Weight changes after antiretroviral therapy initiation in CoRIS (Spain): a prospective multicentre cohort study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Sep 8];24(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036745/>
 79. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2023 Aug 16];71(6):1379. Available from: </pmc/articles/PMC7486849/>
 80. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, et al. Weight Gain and Incident Diabetes among HIV Infected-Veterans Initiating Antiretroviral Therapy Compared to Uninfected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2023 Aug 16];73(2):228. Available from: </pmc/articles/PMC5023454/>
 81. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2023 Aug 16];9:705. Available from: </pmc/articles/PMC6277792/>
 82. Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, et al. Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside

- reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Sep 8];23(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294337/>
83. Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Effects of different integrase strand transfer inhibitors on body weight in patients with HIV/AIDS: a network meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 6];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35114968/>
 84. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Sep 9];7(10):e666–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010240/>
 85. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Sep 9];6(6):e355–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068270/>
 86. Verburgh ML, Wit FWNM, Boyd A, Verboeket SO, Reiss P, Van Der Valk M. One in 10 Virally Suppressed Persons With HIV in The Netherlands Experiences $\geq 10\%$ Weight Gain After Switching to Tenofovir Alafenamide and/or Integrase Strand Transfer Inhibitor. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Sep 9];9(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35873291/>
 87. Verburgh ML, Wit FWNM, Boyd A, Reiss P, Van der Valk M. No evidence of rapid reversibility of tenofovir alafenamide and/or integrase strand transfer inhibitor-associated weight gain. *AIDS* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2023 Sep 9];37(12):1843–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433218/>
 88. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2023 Sep 8];71(6):1379–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606734/>
 89. Lake JE, Trevillyan J. Impact of Integrase inhibitors and tenofovir alafenamide on weight gain in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Sep 10];16(3):148–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797433/>
 90. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, et al. Risk Factors for Weight Gain Following Switch to Integrase Inhibitor–Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2023 Sep 10];71(9):e471. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797433/>
 91. Mave V, Erlandson KM, Gupte N, Balagopal A, Asmuth DM, Campbell TB, et al. Inflammation and Change in Body Weight With Antiretroviral Therapy Initiation in a Multinational Cohort of

- HIV-Infected Adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2023 Aug 9];214(1):65. Available from: [/pmc/articles/PMC4907416/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352511/)
92. Ural D, Kiliçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Kayıkçioğlu M, Özer N, et al. [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Türk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Sep 10];46(7):577–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30391987/>
 93. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Sep 10];32(1):50–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352511/>
 94. N FM, P R, CA S, R W, Ad M, W ES, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Apr 26 [cited 2023 Sep 11];356(17):1723–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460226/>
 95. Janiszewski PM, Janssen I, Ross R. Does waist circumference predict diabetes and cardiovascular disease beyond commonly evaluated cardiometabolic risk factors? *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Sep 11];30(12):3105–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712026/>
 96. Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F, et al. Hypertriglyceridemia and waist circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2023 Sep 11];6(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966404/>

