



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

**İNSAN İMMÜNYETMEZLİK VİRÜSÜ İLE YAŞAYAN
BİREYLERDE KRONİK İNFLAMASYON BELİRTECİ
OLAN KLOTHO'NUN DİĞER İNFLAMASYON
BİYOBELİRTEÇLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve ÜSTÜNER DOĞAN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA**

ADANA / 2023



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

**İNSAN İMMÜNYETMEZLİK VİRÜSÜ İLE YAŞAYAN
BİREYLERDE KRONİK İNFLAMASYON BELİRTECİ
OLAN KLOTHO'NUN DİĞER İNFLAMASYON
BİYOBELİRTEÇLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve ÜSTÜNER DOĞAN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA**

**Bu tez TTU-2022-14581 no'lu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma
Projeleri tarafından desteklenmiştir.**

ADANA / 2023

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlığımın başladığı andan uzmanlığıma kadar her zaman bana yol gösteren, bilimin ışığında doğru olanı seçmeme yardımcı olan, hasta hekim ilişkisi dahil her açıdan desteklerini hissettiğim, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Behice Kurtaran'a, A.Seza İnal'a, Doç. Dr. Aslıhan Ulu'ya, Doç. Dr. Süheyla Kömür'e, Doç. Dr. Ferit Kuşcu'ya; bizlerin daha iyi ve daha çalışkan hekimler olarak yetişmesi için her zaman destekleyen, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum hocam sayın Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yeşim Taşova'ya ve tez sürecinde akademik desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Balal'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan çok büyük zevk duyduğum ve birlikte bu kadar güzel bir ekip olduğumuz için beni gerçekten şanslı hissettiren sevgili asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığımız, emek verdiğimiz tüm hemşire ve personel arkadaşlara yardımları için teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana gerekli tüm yardımlarda bulunan poliklinik hemşirelerimiz Havva Özkılıç ve Adile Saçın'a, istatistik yaparken bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan sevgili Hülya Binokay'a, tezimde kullandığımız biyomarkerları tek tek büyük bir titizlikle çalışan Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Uzm. Dr. Yusuf Döğüş'e ve desteği esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Gülçin Dağlıoğlu'na teşekkür ederim.

Bugüne kadar beni yetiştiren ve eksilmeyen bir çabayla bugünlere getiren, en büyük destekçilerim canım annem babama, canım ağabeyim Mehmet Ali'ye, tez sürecindeki en zor zamanımda destek olan sevgili eşim Uzm. Dr. Ömer Doğan'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Üstüner Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.1.1. HIV	3
2.1.2. AIDS	3
2.1.3. Biyobelirteçler	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Virüsün Genel Özellikleri	4
2.4.1. Yapısı	5
2.4.2. Replikasyon Döngüsü	6
2.5. HIV İmmünopatogenezi	8
2.5.1. Doğal Bağışıklık Yanıtı	9
2.5.2. Edinsel Bağışıklık Yanıtı	11
2.6. HIV Enfeksiyonun Doğal Seyri	11
2.6.1. HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Klinik Tablolar	14
2.6.1.1. Akut HIV Enfeksiyonu	14
2.6.1.2. Serokonversiyon	15
2.6.1.3. Kronik Enfeksiyon	16
2.6.2. HIV Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler	17
2.7. Antiretroviral Tedavi	17
2.8. HIV’de İnflamasyon	20
2.8.1. Kronik İnflamasyon Patogenezi / Mekanizması	21

2.8.2. Bağışıklık Sisteminin Yaşlanması (Immunosenescence, İmmün Yaşlanma)	23
2.8.3. HIV İmmünopatogeneğinde Sitokinlerin ve ‘ <i>Reactive oxygene species</i> ’ (ROS)’in Rolü	26
2.8.4. Mikrobiyom ve Disbiyozis	29
2.8.4.1. HIV Enfeksiyonu ve Disbiyozis	31
2.9. HIV Enfeksiyonunda İmmün Aktivasyon ve Disbiyosiz İçin Güncel Tedavi Yaklaşımları	36
2.10. Klotho Protein ve Diğer Biyobelirteçler	37
2.10.1. Klotho Protein	37
2.10.2. ‘ <i>Intestinal fatty acid binding protein</i> ’ (IFABP, FABP2).....	43
2.10.3. Yüksek Hassasiyetli- C Reaktif Protein (high sensitive-CRP, hassas-CRP)	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	48
3.1. Çalışma Düzeni	48
3.2. Biyokimyasal Tetkikler	49
3.2.1. Klotho, FAPB2 Ve hs-CRP Serum Düzeylerinin Ölçümü	50
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	78
EKLER.....	88
ÖZGEÇMİŞ.....	89

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Centers for Disease Control (CDC) ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenlenmesi, 2014. ²³	12
Tablo 2. CDC'ye göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri ²⁵	14
Tablo 3. Antiretroviral ajanlar ve gruplandırılması ^{33,35}	18
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik değişkenlerin karşılaştırılması	51
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda kronik hastalık durumları	52
Tablo 6: İnflamatuvar biyobelirteçler olarak Klotho, IFABP ve hs-CRP'nin serum düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	52
Tablo 7: Klotho, IFABP ve hs-CRP inflamatuvar biyobelirteçlerinin birbiriyle karşılaştırılması	53
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre Klotho, IFABP ve hs-CRP'nin serum düzeylerinin karşılaştırılması	53
Tablo 9: Tanı ve tedavi süresine göre Klotho, hs-CRP, IFABP ilişkisinin değerlendirilmesi.....	54
Tablo 10: Hastaların tanı anında ve 3-4., 5-7., 11-13. aylarda ve güncel bakılan HIV ilişkili bulguları	54
tablo 11: Hastaların tanı anında bakılan CD4+ T hücre sayısı, CD8+ T hücre sayısı, CD4/CD8 oranı ve serum HIV RNA düzeylerinin Klotho protein, IFABP ve hs-CRP ile ilişkisi	55
Tablo 12: Hastaların güncel bakılan CD4+ hücre sayısı, CD8+ hücre sayısı, CD4/CD8 oranı ve serum HIV RNA düzeylerinin Klotho protein, IFABP ve hs-CRP ile ilişkisi	55
Tablo 13: Hastaların kullanmakta oldukları antiretroviral tedaviler	56
Tablo 14: Hastalara ait güncel laboratuvar bulguları	57
Tablo 15: Güncel NLR ve TLR değerleri ile Klotho, hs-CRP, IFABP2 ve diğer inflamatuvar parametrelerden ferritin, D-dimer, beta2 mikroglobulin arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	58
Tablo 16: Hasta grubunda güncel CD4+ T hücre sayısı 500'ün altı ve üstü olan gruplarla diğer değişkenlerin karşılaştırılması	59
Tablo 17: Hasta grubunda güncel CD4/CD8 oranının 1'in altı ve üstü olan gruplarla diğer değişkenlerin karşılaştırılması	59

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarının VKİ'ne göre Klotho, hs-CRP ve IFABP2 değişkenleri arasındaki ilişkisinin karşılaştırılması.....	60
---	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HIV virionunun şematik yapısı ¹¹	5
Şekil 2. HIV genomunun organizasyonu ⁶	6
Şekil 3. HIV-1 replikasyon döngüsünün genel özellikleri	7
Şekil 4. HIV-1 enfeksiyonu, bağışıklık sisteminin doğuştan ve adaptif (hem humoral hem de hücrel) kollarının aktivasyonu ¹⁹	10
Şekil 5. HIV enfeksiyonu laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı ²⁸	15
Şekil 6. HIV enfeksiyonu ve tedavisinin inflamasyon ve immünoşenesans üzerindeki etkisi ^{1,68,72}	26
Şekil 7. HIV patogeneğinde enflamasyonun rolü için model. ⁷⁴	27
Şekil 8. Bağırsakta HIV/SIV enfeksiyonunda ince bağırsağın patolojik belirtileri. ¹⁸³⁴	
Şekil 9. HIV ile enfekte hastalarda mikrobiyal translokasyonun patogenezi ⁹⁵	35
Şekil 10. Klotho geninin ve proteininin yapısı. ¹⁰⁵	39
Şekil 11. Klotho ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla inflamasyon kaynaklı yaşlanmanın modüle edilmesinde böbreğin merkezi rolü. ¹⁰⁴	42

KISALTMALAR

ABC: Abakavir

AIDS: Acquired immune deficiency syndrome

ALT: Alanin amino transferaz

ART: Antiretroviral tedavi

AST: Aspartat amino transferaz

ASH: Antijen sunan hücreler

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen)

CCL: Monosit Kemoatraktan Protein

CD: 'Cluster of Differentiation' (Yüzey farklılaşma antijenleri)

CDC: Hastalık Kontrol ve nleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

CMV: Sitomegalovirus

CRP: C reaktif protein

COBI: Kobisistat

DTG: Dolutegravir

DH: Dentritik Hücre

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELİSA : 'Enzyme linked immunosorbent assay' (enzim işaretli immunoassay)

EVG: Elvitegravir

FABP: 'Intestinal fatty acid binding protein'

FGF: Fibroblast growth factor

FI: Füzyon İnhibitörleri

FTC: Emtrisitabin

GİS: Gastrointestinal Sistem

HAART: 'Highly Active Anti-Retroviral Therapy' (Yüksek Düzeyde Aktif Antiretroviral Tedavi)

HAND: HIV ile ilişkili nörobilişsel bozukluklar

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HLA: *'Human Leucocyte Antigen'* (İnsan lökosit antijeni)
HT: Hipertansiyon
Hs-CRP: high sensitive C Reaktif Protein (hassas C Reaktif Protein)
ICAM: *'Intercellular Adhesion Molecule'*
Ig: Immunglobulin
INSTI: İntegraz İnhibitörü
I-FABP: *'Intestinal-type Fatty Acid binding Protein'*
IFN: İnterferonlar
Ig M: İmmünglobulin M
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6 reseptör
IP-10: İnterferon gama kaynaklı protein 10
KAH: Koroner arter hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KL: Klotho
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi
NADPH: Nikotinamid Adenin Ainükleotid Fosfat
LDH: Laktat dehidrojenaz
LPS: Lipopolisakkarit
LTR: *'Long Terminal Repeat'*
NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojileri
NF-κB: Nükleer faktör kappa B
NK: Doğal öldürücü hücre (natural killer)
NNRTI: Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NRTI: Nükleozit-nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NO: Nitrik oksit
PI: Proteaz İnhibitörleri
PRR: *'Pattern Recognition Receptors'*
PTH: Parathormon
PWLH: *'People Living with HIV'* (HIV ile yaşayan bireyler)
REG3α: Rejenere adacıktan türetilen Protein-3α
RNA: Ribonükleik asit

RRE: ‘*Rev Responce Element*’

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

STH: Sitotoksik T lenfositleri

TAF: Tenofovir alafenamid fumarat

TAR: ‘*Transactivator Responce Element*’

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TGF- β : ‘Transforming Growth Factor- β ’ (Dönüştürücü büyüme faktör – β)

Th1: Yardımcı T hücre-1 (T helper 1)

Th17: T yardımcı 17 (T helper 17)

TLR: Toll-like reseptör (Toll like receptors)

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

UNAIDS: ‘*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*’ (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı)

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

ÖZET

İnsan İmmünyetmezlik Virüsü İle Yaşayan Bireylerde Kronik İnflamasyon Belirteci Olan Klotho'nun Diğer İnflamasyon Biyobelirteçleri İle Karşılaştırılması

Amaç: HIV/AIDS hastalarında HIV'e özgü seyir gösteren kronik bir viral enfeksiyon ve bunun neden olduğu bir takım patolojik süreçler yer almaktadır. Viral rezervuarlar, latentlik ve disbiyosiz ile birlikte kronik enflamatuvar bir ortam gelişmektedir. Bu ortam sürekli sitokin salınımı ile birlikte immün aktivasyon, immün disregülasyon ve immün yaşlanmaya neden olmaktadır. Tüm bu immünolojik olaylar sistemik birçok yolağı etkilemekte, AIDS ve AIDS dışı komorbiditelerin temelini oluşturmaktadır. Klotho protein yaşlanma karşıtı bir protein olarak bilinir ve Fibroblast growth factor 23 (FGF23) sinyal mekanizmasında bir kofaktördür. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, diyabet ve kronik böbrek hastalığı (KBH) dahil olmak üzere yaşlanmayla ilişkili birçok hastalığın inflamatuvar sürecinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Klotho proteininin HIV/AIDS hastalarında kronik enflamasyon sürecinden etkilenip etkilenmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından poliklinik şartlarında takip edilen 84 HIV ile enfekte hasta ve kontrol grubu olarak 100 HIV negatif birey dahil edildi. Çalışma kriterlerine uygun hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, kronik hastalıkları ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. Ek olarak HIV ile enfekte hastaların CD4+, CD8+ T lenfosit sayıları, CD4/CD8 oranları ve HIV RNA düzeyleri kaydedilerek; nötrofil/lenfosit oranları ve platelet/lenfosit oranları hesaplandı. Her iki gruptan serum örnekleri alınarak serum Klotho, IFABP ve hs-CRP düzeyleri çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş ortalaması $41,11 \pm 11,74$ (18-73) olarak hesaplandı ve bu bireylerin 147'si (%79,9) erkek, 37'si (%20,1) kadındı. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikteydi. Serum Klotho düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak hasta grubunda daha düşük bulunurken ($p < 0,001$), serum IFABP düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Serum hs-CRP düzeyi için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,843$). Serum Klotho düzeyleri ve IFABP düzeyleri arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır ($r = -0,468$, $p < 0,001$). Ek olarak HIV ile enfekte hastalarda Klotho düzeyi ile hastaların tanı anındaki CD8+ T lenfosit sayısı ile negatif ($r = -0,241$, $p = 0,037$), CD4/CD8 oranı ile pozitif ($r = 0,230$, $p = 0,047$) anlamlı korelasyonu saptanmıştır. HIV pozitif hasta grubunda güncel değerler ile hesaplanan trombosit/lenfosit oranı ile serum Klotho düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r = 0,355$, $p = 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda, HIV ile yaşayan bireylerde serum Klotho düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir. IFABP ile Klotho serum düzeyleri arasındaki ters korelasyon ile tanı anındaki CD8+ T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı ile ilişkisinin saptanması, Klotho proteinin HIV'deki kronik inflamasyon, immünaktivasyon ve immüdisregülasyonda rol alabileceği sonucunu güçlendirmiştir. Klotho proteininin

yeni bir biyobelirteç olarak HIV ile yaşayan bireylerde kullanılmaya başlanması ise tarama, tedavi ve koruyucu sağlık hizmetleri alanında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: HIV/AIDS, klotho, IFABP, hs-CRP, inflamasyon



ABSTRACT

Comparison of Klotho, a Marker of Chronic Inflammation, with Other Biomarkers of Inflammation in Individuals Living with Human Immunodeficiency Virus

Objective: HIV/AIDS patients have a chronic viral infection with an HIV-specific course and some pathological processes caused by it. A chronic inflammatory environment develops with viral reservoirs, latency, and dysbiosis. This environment causes immune activation, immune dysregulation and immune aging, along with continuous cytokine release. All these immunological events affect many systemic pathways and form the basis of AIDS and non-AIDS comorbidities. Klotho protein is known as an anti-aging protein and is a cofactor in Fibroblast growth factor 23 (FGF23) signalling mechanism. Many studies in recent years have shown that it is involved in the inflammatory process of many aging-related diseases, including atherosclerosis, vascular calcification, diabetes, and chronic kidney disease (CKD). The aim of this study was to investigate whether Klotho protein is affected by the chronic inflammatory process in HIV/AIDS patients.

Materials and Methods: The study included 84 HIV-infected patients followed under the outpatient clinic conditions by Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, and 100 HIV-negative individuals as a control group. Demographic data, chronic diseases and body mass indexes of the patients and controls who met the study criteria were recorded. In addition, CD4+ and CD8+ T lymphocyte counts, CD4/CD8 ratios and HIV RNA levels of HIV-infected patients were recorded and neutrophil/lymphocyte ratios and platelet/lymphocyte ratios were calculated. Serum Klotho, IFABP and hs-CRP levels were studied by taking serum samples from both groups. IBM SPSS Statistics Version 20.0 package program was used for statistical analysis of the data. Statistical significance level was taken as 0.05 in all tests.

Results: The mean age of all individuals participating in the study was calculated as 41.11 ± 11.74 (18-73), and 147 (79.9%) of these individuals were male and 37 (20.1%) were female. The patient and control groups were similar in terms of age and gender. While serum Klotho levels were statistically significantly lower in the patient group ($p < 0.001$), serum IFABP levels were significantly higher in the patient group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the two groups for serum hs-CRP level ($p = 0.843$). A significant inverse correlation was found between serum Klotho levels and IFABP levels ($r = -0.468$, $p < 0.001$). In addition, there was a significant negative correlation between Klotho level and CD8+ T lymphocyte count at the time of diagnosis ($r = -0.241$, $p = 0.037$) and a significant positive correlation with CD4/CD8 ratio ($r = 0.230$, $p = 0.047$). In the HIV positive patient group, a positive correlation was found between platelet/lymphocyte ratio calculated with current laboratory values and serum Klotho level ($r = 0.355$, $p = 0.001$).

Conclusion: In our study, it was shown that serum Klotho levels were affected in individuals living with HIV. The inverse correlation between IFABP and Klotho serum levels and the correlation with CD8+ T lymphocyte count and CD4/CD8 ratio at the time of diagnosis strengthened the conclusion that Klotho protein may play a role in chronic inflammation, immunactivation and immunoregulation in HIV. The use of Klotho protein as a new biomarker in

individuals living with HIV is thought to be useful in the field of screening, treatment and preventive health services.

Key words: HIV/AIDS, klotho, IFABP, hs-CRP, inflammation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan immünyetmezlik virüsü/akkiz immünyetmezlik sendromu (HIV/AIDS) hastalığı tanımlandığı andan bu yana tanı, tedavi ve takip alanında yapılan birçok çalışma ile sürekli güncel olan, aynı zamanda hasta popülasyonunun yıllar içinde hızla arttığını gözlemlediğimiz bir hastalıktır. Tedavideki gelişmeler ile bu hastalık zaman içerisinde mortal seyrinden çıkıp kronik bir hastalık halini almıştır. Viral yükün uygun antiretroviral tedaviler ile etkin kontrolü sayesinde morbidite ve mortalitenin azalması, HIV hastalarının yaşam sürelerinin uzaması, antiretroviral ajanların toksisitelerinin azalması ile bu hasta grubunda yeni problemler ile karşılaşmıştır. Yaş ilişkili komorbiditelerin (hipertansiyon, diyabet, kanser vs), ilaç ilişkili uzun dönem yan etkilerin (dislipidemi, osteoporoz, kronik böbrek hastalığı vs) yanı sıra HIV/AIDS hastalarında görülen kronik inflamasyon, bu inflamasyonun nedenleri ve ileri dönemdeki olası etkileri güncel olarak tartışılmaktadır.¹

HIV/AIDS hastalarında görülen kronik inflamasyonun sebepleri tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte patogenezinde başlıca HIV'in neden olduğu latent enfeksiyon, bozulmuş bağırsak mikrobiyotası ve disbiyoz ile birlikte artmış bağırsak geçirgenliği, immün disregülasyon, immün yaşlanma yer alır. Kronik inflamasyon ile birlikte proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerde artış söz konusudur.¹ Etkin antiretroviral tedaviler ile viral yük negatif olmasına rağmen; latent enfeksiyon ve disbiyoz nedeniyle sürekli aktif ve uyarılan bir immün sistem, sitokin salınımı mevcuttur. Erken ve uygun tedavi rejimleri ile CD4+ hücre sayısında, CD8+ T hücre sayısında ve bu hücrelerin oranında (CD4/CD8) sağlıklı popülasyona kıyasla tam bir iyileşme görülmemektedir. Bunun nedeni olarak başlıca değişen ART yanıtı, hastanın yaşı, tanı ve tedaviye ulaşma süresi, aldığı ikili ya da üçlü ART rejimi, eşlik eden komorbid durumları, genetik faktörler, yaşam tarzı, kronik viral ko-patojenler sayılabilir.²

Yapılan çalışmalar kronik inflamasyonun HIV/AIDS hastalarında ileri dönem komorbiditeleri artırdığını göstermiştir. Metabolik sendrom, lipodistrofi, dislipidemi, insülin direnci, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, renal hasar, kronik karaciğer hastalıkları, inme, nörokognitif fonksiyon kaybı, AIDS dışı kanser kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu komorbiditeler **inflamasyon ilişkili 'Non-**

AIDS komorbiditeler' olarak tanımlanmış olup önleyici ve koruyucu güncel tedavi yaklaşımları açısından önemli görülmektedir.³

Uzun yaşam beklentisi olan bu kronik hasta grubunda kronik inflamasyon ve immün disregülasyon patogenezi tam olarak aydınlatmak, erken tanımlamak ve buna uygun tedavi stratejileri belirlemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda patogenezin temelini oluşturan sitokin/kemokinler ve inflamatuvar biyobelirteçler kullanılarak hastalar kontrol grupları ile karşılaştırılmış, komorbid durumları ve mortaliteleri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.⁴

Çalışmamızda Klotho proteinin ve diğer inflamasyon göstergelerin (I-FABP ve hs-CRP) poliklinik takibinde olan, etkin ART alan HIV/AIDS hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması planlanmıştır. Bu biyomarkerlerin diğer kronik inflamasyon, komorbidite ve mortalite göstergeleri ile (örneğin CD4/CD8 oranı gibi) istatistiksel olarak ilişkilendirilmesi hedeflenmiştir. Böylece inflamatuvar biyobelirteçler yardımıyla mortalite ve komorbiditelerin erken tespit edilip edilemeyeceği konusunda literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. HIV

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunun (Aquired Immunodeficiency Syndrome/AIDS) etyolojik ajanıdır.

2.1.2. AIDS

Edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) HIV'in neden olduğu insan immün sistem hastalığıdır; immun sistemin baskılanması sonucu ölümcül enfeksiyonlar ve malignitelerle sonuçlanabilen ağır immunsupresyon durumudur.

2.1.3. Biyobelirteçler

Biyobelirteç terimi normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya bir terapötik müdahaleye veya diğer sağlık müdahalelerine verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak objektif bir şekilde ölçülen ve değerlendirilen bir parametre olarak tanımlanmıştır.⁵

2.2. Tarihçe

HIV/AIDS hastalığı ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 yılında göçmenlerde tanımlanmıştır. 1970'li yıllarda ilk kez Orta Afrika'da görülmüş ancak tanımlanamamıştır. Daha sonrasında tüm Dünya'ya hızla yayılarak pandemi oluşturmuştur. HIV virüsü ise ancak 1983 yılında izole edilebilmiştir. Başlangıçta sınırlı gruplarda (erkek cinsel ilişkiye giren erkeklerde) görülmesine rağmen günümüzde tüm Dünya'yı ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur.

Bu hastalık 1996 yılının başında piyasaya sunulan ve sonrasında geliştirilmeye devam edilen kombine antiviral ilaçlarla ölümcül hastalık olmaktan çıkmış ve kronik hastalık halini almıştır. Henüz bilinen bir kür tedavisi yoktur.⁶

2.3. Epidemiyoloji

UNAIDS'in 2021 verilerine göre tüm Dünya'da 38,4 milyon kişi HIV ile enfektedir. 1,5 milyar insan 2021 yılı içinde HIV ile enfekte olurken; 650 bin kişi ise AIDS ilişkili hastalıklardan ölmüştür. 38,4 milyon kişiden 1,7 milyonu 0-14 yaş arası çocukları oluşturmaktadır. 5,9 milyon kişinin ise 2021 yılında HIV ile yaşadıklarını bilmedikleri tespit edilmiştir.⁷

Türkiye'de ise ilk vaka 1985 yılında bildirilmiştir, bildirim zorunlu hastalık listesinde yer alır. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan 34,453 HIV (+) kişi ve 2,177 AIDS vakası saptanmıştır. Vakaların % 81,4'ü erkek, % 18,6'sı kadındır; % 16,2'sini ise yabancı uyruklu kişiler oluşturmaktadır. Ülkemizde vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur. %55,02 oranında bulaş yolu bilinmiyorken, saptanabilen en sık bulaş yolu heteroseksüel olarak kayıtlara geçmiştir. Son olarak 01 Ocak – 15 Kasım 2022 tarihlerinde kayıtlara geçen 2901 HIV (+) kişi ve 70 AIDS vakası olmak üzere toplam 2971 vaka bildirilmiştir. Ülke verilerine göre ülkemizde hastalık yıllar içerisinde artış göstermekte ve genç popülasyona doğru yön değiştirmektedir.⁸

2.4. Virüsün Genel Özellikleri

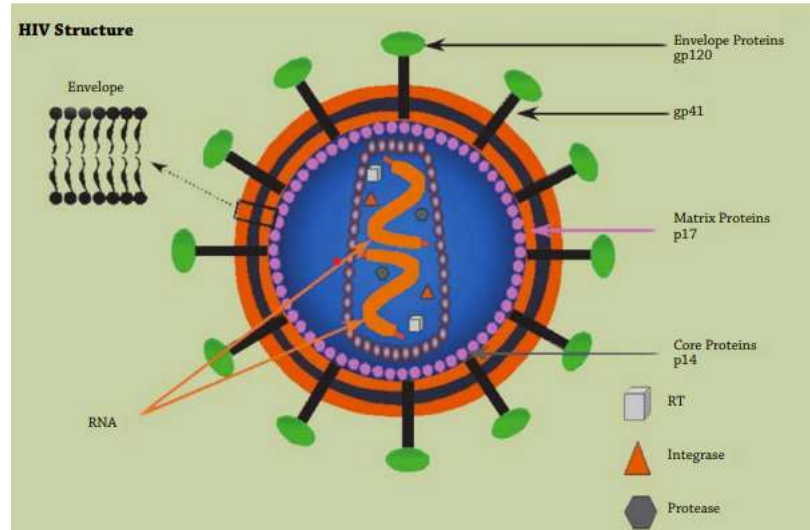
Etken, *Retroviridae* ailesi *Lentivirüs* cinsinde yer alır. 1986'da yeni bir HIV alt tipi izole edilmiştir; HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tip HIV virüsü bulunmaktadır. HIV-1 ve HIV-2'nin birçok biyolojik özelliği benzer olup viral yapısı ve proteinleri benzerdir. HIV-2'nin bulaş riski daha düşük olup enfekte kişilerdeki viral yük ve hastalık progresyonu daha düşüktür.

HIV viral genomu dört ana gruba (M, N, O ve P) ayrılarak incelenmiştir. M (most, majority) en geniş gruptur, bu grubunda 'clade' adı verilen 9 alt tipi (A, B, C, D, F, G, H, J, K) bulunmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki gibi ülkemizde en sık B alt tipi izlenmektedir.⁶

Lentivirüs enfeksiyonları tipik olarak uzun bir klinik latans dönemi, kalıcı viral replikasyon ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile kronik bir hastalık seyri gösterir.⁹

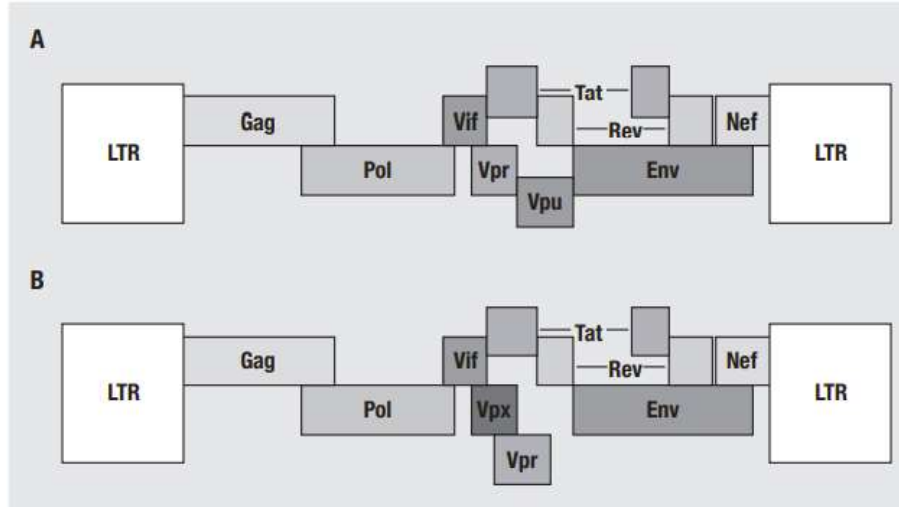
2.4.1. Yapısı

Retrovirüsler zarflı ve 90-120 nm büyüklüğünde, sferik morfolojidedir. Nükleokapsidi çevreleyen çift tabakalı lipid membranlı viral zarfı, koni şeklinde nükleokapsidi ve içinde genomik RNA molekülleri (proteaz, reverse transkriptaz, integras enzimleri) ile viral proteinleri bulunur. HIV genomu yaklaşık 9800 baz çifti büyüklüğünde olup pozitif polariteli, eş iki tek iplikli RNA'dan oluşur. Bu viral genom 5'-3' yönünde sırasıyla gag, pol ve env gen bölgelerini içerir. Genom uçlarında 'Long Terminal Repeat' (LTR) olarak adlandırılan tekrarlayan bölgeler ve içlerindeki 'Transactivator Responce Element' (TAR) dizileri ile konak hücre genomuna integrasyon ve viral transkripsiyon kontrolünü sağlarlar. Şekil 1'de HIV virionunun şematik olarak yapısı gösterilmiştir.¹⁰



Şekil 1. HIV virionunun şematik yapısı¹¹

Diğer retrovirüslere benzer şekilde HIV virüsünde de 'gag' geni çekirdeğin (p24, p7, p6) ve matrisin (p17) yapısal proteinlerini kodlar. 'env' geni hücre yüzeyi reseptörlerini tanıyan viral zarf glikoproteinleri olan gp120 ve gp41'i kodlar. 'Pol' geni viral replikasyon için çok önemli olan enzimleri kodlar; bunlar viral RNA'yı DNA'ya dönüştüren ters transkriptaz, viral DNA'yı konak kromozomal DNA'sına (provirüs) dahil eden integras ve büyük Gag ve Pol protein öncüllerini bileşenlerine ayıran proteazdır. Bunlara ek olarak viral genomda tat ve rev regülatör proteinleri; vif, vpr, vpu, nef, vpx gibi aksesuar proteinler de kodlanır.^{6,11} Şekil 2'de HIV genomunun organizasyonu gösterilmiştir.⁶



Şekil 2. HIV genomunun organizasyonu ⁶

A) HIV-1 genomu B) HIV-2 genomu

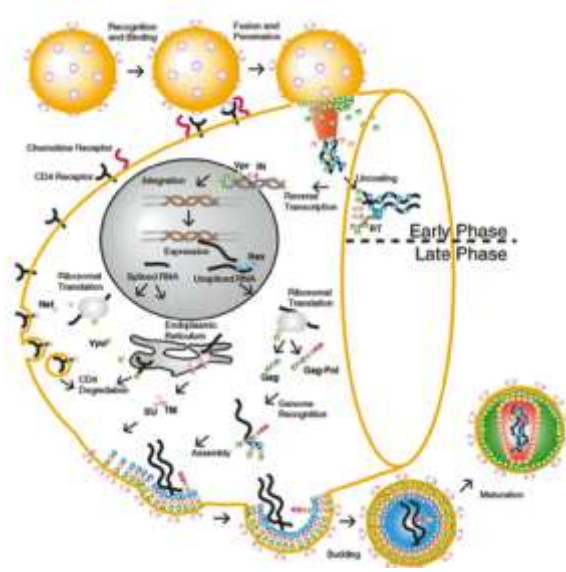
Ergünay K. Moleküler biyoloji ve replikasyon. Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*. Dördüncü baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: 1-31.

Viral zarf lipoproteinden zengin, çift tabakalı fosfolipit membran ve bu membrana bağlı viral glikoproteinlerden oluşur. Zarf glikoproteinleri T lenfositlerinde, monositlerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde bulunan CD reseptörlerine bağlanır. Her viral partikül membranı; dış yüzeyinde hidrofilik gp120 glikoproteini ve transmembran glikoproteini olan hidrofobik gp41 glikoproteinlerinin trimerlerinin birbirine bağlanmasıyla oluşan heterodimer komplekslerini içerir. gp120 ve gp 41 kovalen olmayan bağlarla bağlıdır. Virüsün hücreye tutunma ve girişinde önemli rol oynarlar. ^{6,11}

2.4.2. Replikasyon Döngüsü

HIV replikasyon döngüsü altı adımda özetlenebilir; 1) bağlanma ve giriş, 2) kaplamanın açılması, 3) ters transkripsiyon, 4) provirüs entegrasyonu, 5) virüs protein sentezi ve montajı ve 6) tomurcuklanma. ¹¹

HIV replikasyonu erken ve geç olmak üzere iki fazda incelenir. **Erken faz**, hedef hücrenin olgun virion tarafından tanınmasıyla başlar ve genomik DNA'nın konak hücrenin kromozomuna entegrasyonuna kadar giden ve entegrasyonu da içeren tüm süreçleri içerir. Geç faz, entegre proviral genomun düzenlenmiş ifadesi ile başlar ve virüs tomurcuklanması ve olgunlaşmasına kadar olan tüm süreçleri içerir. Şekil 3'te HIV'in replikasyon döngüsü şematik olarak incelenmiştir. ^{9,12}



Şekil 3. HIV-1 replikasyon döngüsünün genel özellikleri.

Erken fazda (diyagramın üst kısmı) CD4'ün tanınmasıyla başlar ve proviral DNA'nın entegrasyonuna kadar olan olaylar; geç fazda ise entegre DNA'nın transkripsiyonundan virüs tomurcuklanması ve olgunlaşmasına kadar olan tüm olaylar şekilde şematize edilmiştir.⁹

Enfeksiyon, HIV-1 gp120'nin ekstraselüler alanı ile hücre reseptörleri arasındaki etkileşimin aracılık ettiği virionların hücre yüzeyine bağlanmasıyla başlar.¹³ CD4, HIV-1 ve HIV-2 için ana reseptördür. Yedi membranlı kemokin reseptörleri CCR5 ve CXCR4, HIV-1'in ana koreseptörlerdir, fizyolojik öneme sahiptirler. CXCR4 reseptörlerini kullanan, virüsler sıklıkla T-hücre serisi (THS) tropiktirler, sinsityum oluşturarak sitopatik etki gösterirler, replikasyonları hızları yüksektir. Sadece CCR5 reseptörlerini kullanan virüsler makrofaj (M) tropiktirler, sinsityum oluşturmazlar ve replikasyon hızları düşüktür. Hem THS hem de M tropik suşlar da mevcuttur.¹⁴

Gp120, CD4 ve kemokin reseptörlerine bağlanmasıyla virion zarfında bulunan gp41 (füzyon peptidi) konformasyonel değişikliğe uğrar, hedef hücrenin lipid tabakasını yakalar, hücresel membranlar kaynaşır ve viral çekirdek hücrenin sitoplazmasına salınır. Viral membranın açılması ile hücresel faktörler ve viral proteinler olan MA, Nef ve Vif açığa çıkar. Virüs hedef hücreye girdikten sonra sitoplazmada, taşıdığı genomik RNA'dan proviral DNA ve preintegrasyon kompleksini oluşturur. Viral RNA genomu, viral RT tarafından tam uzunlukta çift sarmallı bir DNA'ya retrotranskripte edilir. Pozitif iplik DNA sentezinden sonra çift

iplikli DNA (provirüs) sentezi tamamlanır. Lineer çift iplikli DNA çembersel forma dönüşür.^{6,13}

Preintegrasyon kompleks, vpr aracılığıyla nükleer membrana kenetlenir ve nükleer por aracılığıyla çekirdeğe girer. Preintegrasyon kompleksindeki doğrusal çift sarmallı DNA, viral integras tarafından konak kromozomuna yerleştirilir. Bu aşamanın önemi proviral DNA'nın geri dönüşsüz olarak konak genomuna yerleşmiş olmasıdır.¹³

Geç fazda; integre DNA ile hücresel RNA polimeraz II enzimiyle proviral transkripsiyon ile çeşitli regülatör viral proteinler üreilmeye başlanır (tat, nev, ref gibi). Bu proteinlerin ekspresyonu, döngünün erken aşamalarında çoklu 'splice' edilen mRNA'lar tarafından yapılır. Rev belirli bir düzeye ulaştınca splice edilmemiş ya da tekli splice edilmiş mRNA'larda bulunan '*Rev response element*' (RRE) bölgesine bağlanarak bunların ileri splicing'ini önler ve çekirdek zarından taşınarak ekspresyonlarını kolaylaştırır. Bunun sonucunda diğer viral proteinler ve genomik RNA sentezi de başlamış olur.^{9,12,13,15}

İmmatur HIV virionunda bulunan viral proteaz ve hücresel proteaz enzimlerin etkisiyle polipeptidler bölünerek ayrılır. Hücresel proteaz tarafından env proteini (gp120) bölünerek gp120 ve gp41 oluşur. Viral proteaz tarafından gag (p55) bölünerek diğer yapısal proteinler oluşturur. Viral proteaz tarafından gag-pol (p160) bölünerek p17, p24 ve viral enzimler (revers transkriptaz, ribonükleaz, integras ve proteinaz) oluşur.^{9,12}

Sitoplazmada sentezlenen kapsid proteini hücre membranına yakın bir bölgede viral genomik RNA ile reverstranskriptazın etrafını paket beklinde kaplar. Konak hücrenin endoplazmik retikulumunda (ER) sentezlenen zarf glikoproteinleri, ER'den hücre membranına taşınır. Kapsid proteinleri ile kaplanan immatür viral partikül konak hücre membranına yerleşen zarf proteinlerini de alarak tomurcuklanır. Tomurcuklanma sırasında hücre yüzeyinde bulunan bazı konak antijenleri de (HLA antijenleri, adezyon molekülleri gibi) viral zarfta yer alır.^{9,15}

2.5. HIV İmmünopatogenezi

HIV hastalığının patojenik mekanizmaları son derece karmaşık ve multifaktöriyeldir. HIV enfeksiyonunun patogenezi ve AIDS'e ilerlemesi, enfekte eden virüs izolatının özelliklerinin ve konağın virüse karşı bağışıklık tepkisinin bir

sonucudur. Bu iki bileşenin etkinliği arasındaki denge, AIDS gelişiminden uzun süreli hayatta kalmaya kadar enfeksiyonun farklı sonuçlarını belirler.¹¹

HIV enfeksiyonlara karşı immün sistem yanıtı doğal ve edinsel bağışıklık yanıtı olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir. Bağışıklığın ana elementleri makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler (DH) ve '*natural killer*' (NK) gibi bağışıklık hücreleri; sitokinler, kemokinler, antimikrobiyal ürünler gibi çözünmüş moleküller ve kompleman sisteminden oluşmaktadır. HIV'in dendritik hücreler, makrofajlar ve CD4+ T hücreleri dahil olmak üzere hedeflediği çeşitli bağışıklık hücreleri vardır.¹⁶

HIV-1 konakçıya çoğunlukla anogenital mukoza yoluyla girer. Viral zarf proteini olan glikoprotein 120, dendritik hücreler üzerindeki CD4 molekülüne bağlanır. İnterstitiyel dendritik hücreler, genital-oral seks yoluyla bulaşan enfeksiyonda 'ilk hedef hücreler' olarak hizmet eden, tonsil ve adenoidal doku ile servikovajinal epitelde bulunur. HIV, mukozal temastan sonraki iki gün içinde bölgesel lenf nodlarında ve sonraki üç gün içinde plazmada saptanabilir. Virüs kana girdikten sonra beyin, dalak ve lenf düğümleri gibi organlara yayılır.¹⁶

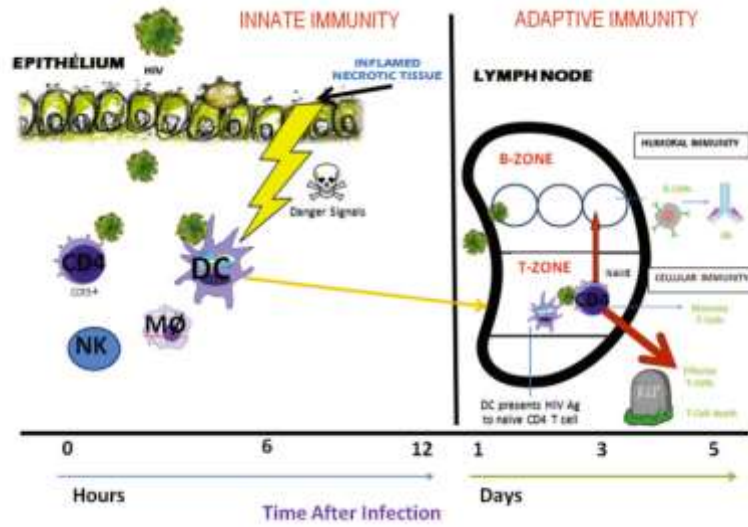
Bağırsak mukozası da ilk enfeksiyon sırasında birincil hedeftir. Virüs gastrointestinal sistemde (GİS), CD4+ T hücrelerinin erken ve orantısız bir şekilde kaybına yol açar. Daha ilerde ayrıntılı anlatılacağı üzere kısaca bağırsak mukozal bariyerindeki değişikliklere bağlı olarak mikrobiyal translokasyon ile HIV enfeksiyonunda kronik immünaktivasyonun etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir.^{17,18}

2.5.1. Doğal Bağışıklık Yanıtı

Mukozal bölgeleri kaplayan DH'ler gibi antijen sunan hücreler (ASH'ler) virüsü yakalar ve yutar. DH'ler, özellikle konvansiyonel DH'ler, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleri arasındaki köprüyü oluşturdukları için "profesyonel antijen sunan hücre" olarak bilinirler. Enflame veya nekrotik dokudan salınan pro-inflamatuar sitokinler, ısı şoku proteinleri veya patojen bileşenleri ile aktive edilen DH'ler, drene edilen lenf noduna göç eder ve naif T hücrelerine antijen sunumunu başlatabilir. Bulaşma bölgesinde başlayan akut enfeksiyon, enfekte hedef hücreler tarafından pro-enflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesine yol açar. Bu çözünebilir bileşenler, enflamatuar hücrelerin enfeksiyon bölgesine toplanmasını

kolaylaştırır. Fagositler (nötrofiller, monositler/makrofajlar ve DH'ler) ve diğer doğuştan immünette yer alan hücreler (interferon alfa (IFN-a) üreten plazmasitoid DH'ler ve NK hücreler gibi) başlangıçta virüsü ortadan kaldırmak için aktive olur. Sonuçta, akut enflamatuvar yanıt ve pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimi başlar.¹⁹

Virüs hızla drene olan lenf düğümlerine yayılır ve burada hızlıca çoğalır ve periferik kanda artan viral yüke sebep olur. Enfeksiyon bölgesindeki yanıtla eş zamanlı olarak, serokonversiyondan önce, T hücrelerinin virüsü tanınması ve yanıt vermesi gerekir. Bu aşamada enfekte hücreleri aktif olarak öldüren ve viral replikasyonu baskılayan sitotoksik T lenfositleri (STH) üretilir. T hücre reseptörü aracılı APC'ler tanınır ve MHC sınıf I molekülleriyle ilişkili viral peptitlere bağlanır. Sonuç olarak enfekte hücrenin lizisine yol açan proteaz ve perforin salınımı indükler.¹³ Bağışıklık yanıtının bu aşaması değerlidir, çünkü viral replikasyonun ve viral yükün başlangıçta kontrol altına alınması için çok önemlidir. STH'ler sayesinde bir viral sabitleme düzeyinin oluşturulması sağlanır.^{19,20} Şekil 4'te HIV'in akut enfeksiyonu ve bağışıklık yanıtı şematize edilmiştir.¹⁹



Şekil 4. HIV-1 enfeksiyonu, bağışıklık sisteminin doğuştan ve adaptif (hem humoral hem de hücresel) kollarının aktivasyonu¹⁹

Diğer bir mekanizma ise STH üzerindeki Fas ligandin, enfekte hücreye bağlanması ve apoptozunu sağlamasıdır. Ek olarak bu CD8+ T lenfositlerinden salınan IFN-alfa ve CC kemokinler (MIP-1 alfa, MIP-1 beta, RANTES gibi), HIV1 koreseptörü CCR5'in doğal ligandlarıdır ve CD4+ lenfositlerin enfekte olmasını engelledikleri için antiviral etkinlikleri vardır.¹³ Bunun dışında Nef, hücresel reseptör

(CD4 ve 'Majör histokompatibilite kompleksi-I' (MHC-I)) proteinlerinin intraselüler yolağını yönlendirir ve bu moleküllerin regülasyonunu bozar. Böylece virüsü sitotoksik CD8+ T lenfositlerin atağından kurtarmak ve CD4+ TH1 lenfositler tarafından tanınmasını engellemek için kaçma mekanizması geliştirir. Antijenleri MHC-I yerine MHC-II üzerinden sunulmasını sağlayarak immün sistemi yanıltır.¹⁵ Tam olarak tanımlanmamış çözünebilir bir CD8 antiviral faktörün (CAF) salgılandığı da bildirilmiştir.²¹

2.5.2. Edinsel Bağışıklık Yanıtı

Edinilmiş bağışıklık yanıtı, enfeksiyondan hemen sonra, DH'lerin lenfoid dokunun T hücre bölgesindeki naif T hücrelerine antijen sunması ve lenfoid foliküllerinde B hücrelerinin antijen ile hazır hale getirilmesiyle başlatılır. T ve B hücrelerinin artması, efektör hücrelerin ve antikorların oluşmasını sağlar; böylece enfeksiyonun tam olarak kontrol altına alınmasına katkıda bulunur. Diğer yabancı patojenlerle birlikte viral peptitlerin temizlenememesi, hem T hem de B hücrelerinin anormal immün yanıtlarla devam eden aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu da sonuç olarak immün korumanın tükenmesine yol açmaktadır.¹⁹ Primer enfeksiyonun erken evrelerinde anti-HIV nötralize edici antikorlar seyrek olarak tespit edilse de, vireminin pik yaptığı ve sonrasında azaldığı dönemde çeşitli HIV proteinlerine özgü yüksek titrede bağlayıcı antikorlar tespit edilmektedir. HIV-1'e özgü humoral bağışıklık yanıtının enfeksiyonun akut fazında hastalığı sınırlamadaki katkısı hala tartışma konusudur. HIV'e karşı oluşan bu antikorların çeşitliliği ve aktivitesi hakkındaki bilgiler çok azdır, bu konuda çalışmalar devam etmektedir.²² HIV-1'e özgü antikorlar, virüsleri lenf düğümünün germinal merkezlerinin foliküler dendritik hücrelerinde immün kompleksler halinde tutar ve virüs partiküllerinin dolaşımdan uzaklaştırılmasına önemli katkıda bulunabilirler.²⁰

2.6. HIV Enfeksiyonun Doğal Seyri

HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde ileri dönemde immün yetmezliğe bağlı olarak yaşamı tehdit eden durumlara neden olur ve ölümle sonuçlanabilir. HIV enfeksiyonunun evrenlenmesinin klinik anlamı, güçlü ART'nin ile kullanımı azalmış ve daha çok epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyonun

evrenlenmesi, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfosit sayı ve yüzdesi ve başvuru anında mevcut klinik tablolara göre oluşturulmuştur. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evreleme adapte edilerek Tablo 1’de gösterilmiştir.²³

Tablo 1. Centers for Disease Control (CDC) ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenlenmesi, 2014.²³

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500/mm ³ veya ≥%29
2	Yok	200-499/mm ³ veya %14-28
3 (AIDS)	Var	<200/mm ³ veya <%14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

**Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar. Bireyin son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif/belirsiz ve tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil eder.*

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun, tipik olarak birbirini izleyen evrelerle ilerlediği belirlenmiştir. HIV enfeksiyonu aşağıdaki aşamalara ayrılarak incelenebilir.²⁴

- i. Viral bulaşma
- ii. Akut HIV enfeksiyonu: Diğer terimlerin yanı sıra primer HIV enfeksiyonu veya akut serokonversiyon sendromu olarak da adlandırılır. Genel olarak HIV bulaştıktan hemen sonra sıklıkla ortaya çıkan belirti ve bulgular için "akut HIV enfeksiyonu", HIV edinimini takip eden yaklaşık altı aylık süreyi ifade etmek içinse "erken HIV enfeksiyonu" terimi kullanılmaktadır.

Akut enfeksiyonda virüs hızla çoğalarak CD4+ T lenfositlerine saldırarak sayılarını azaltır. Çoğu olguda vireminin tepe noktasının 1 milyon kopya/mL olduğu belirlenmiştir. Konak immün yanıtının viral replikasyonu kontrol altına almasıyla birlikte vireminin hızı azalır ve enfekte eden virüsün, ulaşılan pik noktasının ve genetik faktörlerin de etkisiyle viral sabitlenme düzeyi belirlenir. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrinin kestirilmesini sağlayan kritik göstergelerden biri olduğu için önemli bir noktadır. Erken enfeksiyon sırasında uzamış semptomatik bir

hastalığın (>14 gün) varlığı, AIDS'e daha hızlı ilerleme ile ilişkili görünmektedir.^{24,25,26}

- iii. Kronik HIV enfeksiyonu (Persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem): Bu dönemde virüsün replikasyon hızı ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybı azalmıştır. Antiretroviral tedavi sayesinde virolojik baskılanmanın sağlandığı olgularda bulaştırıcılık riski de oldukça azalır.

Aşağıda belirtilen maddeler ile kronik enfeksiyon da kendi içinde klinik olarak aşamalandırılabilir:²⁴

-AIDS'siz kronik enfeksiyon

-CD4+ hücre sayısının <200 hücre/mikroL olmasıyla veya AIDS'i tanımlayan herhangi bir durumun varlığıyla karakterize edilen AIDS

-CD4+ hücre sayısının <50 hücre/mikroL olmasıyla karakterize edilen ilerlemiş HIV enfeksiyonu

Centers for Disease Control (CDC) sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri aşağıdaki Tablo 2'de listelenmiştir.²⁵

Tablo 2. CDC'ye göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri²⁵

Kategori A	
Aseptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B	
Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücreşel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya carsinoma <i>in situ</i> » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ansefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan <i>Salmonella sepsisi</i> » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

2.6.1. HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Klinik Tablolar

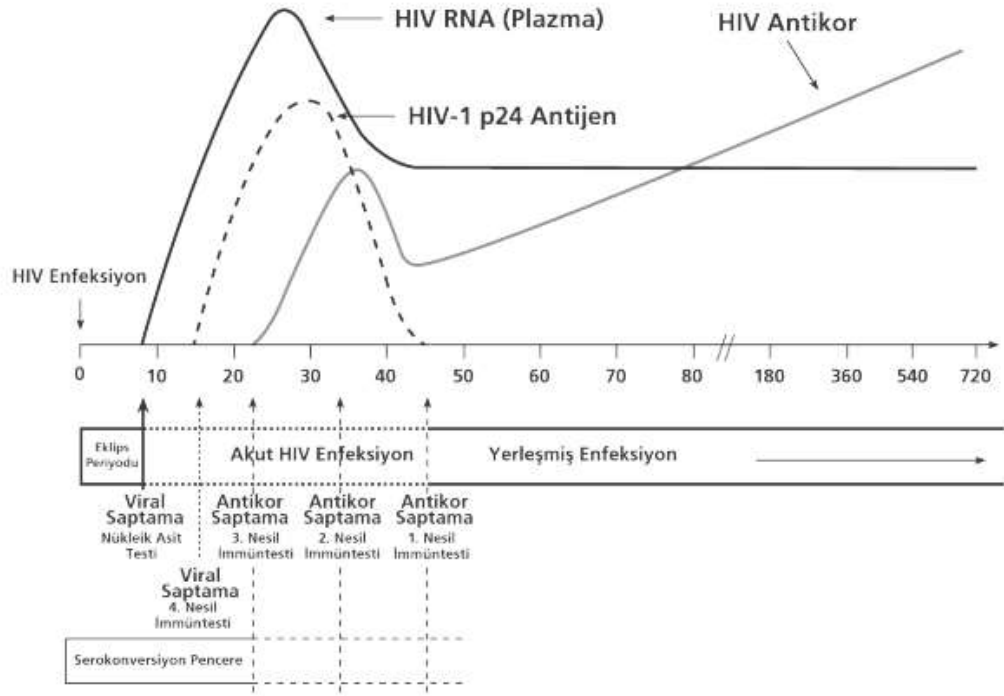
2.6.1.1. Akut HIV Enfeksiyonu

Virüs bulaşını takiben birkaç gün ile birkaç hafta (sıklıkla 2-4 hafta) arasında değişen kuluçka dönemi sonrası mononükleoz benzeri belirtilerle seyreder. Bulaştırıcılığın ve viral replikasyonun en fazla olduğu, CD4+ hücrelerin enfekte olduğu dönemdir. Bu tablo bazı olgularda birkaç haftaya kadar uzayabilir. Semptomatik akut HIV enfeksiyonu, ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, döküntü, kas ağrısı/artralji, ishal ve baş ağrısı (mononükleoz benzeri bir hastalık) ile karakterize edilir. Bununla birlikte, primer HIV enfeksiyonu olan bireylerin yüzde 60'a kadarı asemptomatiktir.²⁷

Akut HIV enfeksiyonunun tedavisiyle HIV rezervuarının büyüklüğü azaltılabilmekte ve daha iyi immün yanıt elde edilmektedir. Bu nedenle erken aşamada ART başlamak için, erken akut enfeksiyon döneminde HIV'den şüphelenmek ve tanı koymak önem arz etmektedir.²⁸

2.6.1.2. Serokonversiyon

HIV antijenlerine karşı tespit edilebilir antikorların geliştirilmesi anlamına gelir. HIV enfeksiyonunu takiben serokonversiyonun zamanlaması, serolojik testin duyarlılığına bağlıdır.



Şekil 5. HIV enfeksiyonu laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı²⁸

Şekil 5'te HIV'ın doğal seyriyle birlikte laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı da şematize edilmiştir.²⁸ Günümüzde sıklıkla tanı öncelikli olarak serolojik bir tarama testi temeline dayanır. Daha yüksek duyarlılık nedeniyle, hem HIV spesifik antikorlarını hem de p24 antijenini eşzamanlı saptayan 4. nesil test (antijen-antikor Combo Test) kullanılmaktadır. Reaktif sonuç bir doğrulama testi ile onaylatılmaktadır. Ek olarak en erken pozitifliği saptanan, tanı ve tedavi takibinde tercih edilen PCR ya da diğer nükleik asit amplifikasyon teknolojileri (NAAT)

kullanılır. HIV enfeksiyonundan yaklaşık 7-10 gün sonra HIV RNA kan serumunda saptanabilir.²⁹

2.6.1.3. Kronik Enfeksiyon

Akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitleme düzeyinin ardından gelen dönemdir. Kronik enfeksiyon içerisinde dört tanımdan bahsedilmektedir.³⁰

1. Asemptomatik enfeksiyon: Bu dönemde çoğu zaman klinik belirti olmamakla birlikte, bazı hastalarda persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) görülebilmektedir.²⁶

2. Erken semptomatik enfeksiyon: CD4+ T lenfosit sayısının >200 hücre/mm³ olduğu; ancak hücresel immünitinin bozulmasıyla ilişkili olarak herpes zoster, oral kılıklı lökoplaki, orofaringeal kandidiyaz, vulvovajinal kandidiyaz gibi deri ve mukoza tutulumu ile giden durumlarla, idiyopatik trombositopenik purpura veya ateş, gece terlemesi, ishal gibi konstitüsyonel semptomlarla karşılaşılan dönemdir. Bu dönem yukarıdaki tabloda gösterildiği gibi CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonu kategori B’de yer almaktadır.³⁰

3. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS): CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve/ya AIDS tanımlayan durumlardan birinin bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. AIDS tanımlayıcı hastalıklar; immün sistem yetmezliğine bağlı olarak karşımıza çıkan çeşitli maligniteler, fırsatçı enfeksiyonlar, tükenme sendromu ve ensefalopati gibi durumlardır.^{25,30} Bu dönem CDC sınıflamasına göre kategori C’de yer almaktadır. AIDS aşamasında hematolojik bozukluklar, anemi, lökopeni ve trombositopeni de sık görülmektedir.^{25,30}

4. İleri evre HIV enfeksiyonu: CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, hastalığın en ağır dönemidir. Yaygın *M. avium* enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü dönemdir.

AIDS’i tanımlayan durumlar olarak kategorize edilen klasik fırsatçı hastalıkların dışında, şiddetli immünsüpresyon durumunda çok sayıda başka bulgularla karşılaşılabilmektedir. Mukokutanöz kandidiyazis, oral tüylü lökoplaki, seboreik dermatit ve herpetik enfeksiyonlar gibi cilt tutulumları; eozinofilik folikülit,

kseroz ve prurigo nodularis gibi ek cilt bulguları gözlenebilir. Molluscum contagiosum, basiller anjiyomatozis, sedef hastalığının alevlenmesi ve uyuz enfeksiyonları da ileri derecede immünsupresyonda daha sıktır ve şiddetli, atipik tablolarla seyredebilir. Hematolojik anomaliler de sıktır, anemi, lökopeni/lenfopeni, trombositopeni ya da poliklonal hipergamaglobulinemi saptanabilir.²⁴

2.6.2. HIV Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler

HIV enfeksiyonunun ilerleme hızı, antiretroviral tedavi (ART) almayan hastalarda çok büyük farklılıklar gösterir. Tipik olarak, ART almayan HIV'li bireyler yavaş ilerleyen CD4+ T hücreleri kaybı yaşarlar ve 5 ila 10 yıl içinde AIDS'e ilerlerler. Bununla birlikte, bazı hastalar HIV'i aldıktan sonraki bir ila iki yıl içinde nispeten hızlı bir şekilde AIDS'e ilerlerken, diğer nadir kişiler tedavi görmeden >10 yıl süreyle düşük viral yükleri ve normal CD4+ sayımlarını sürdürürler. Bu hasta grubu 'elit kontrol sağlayanlar' olarak adlandırılır.²⁵

HIV ilerleme hızını etkileyebilecek faktörler kısaca şu şekilde sıralanabilir: CD4+ T hücre sayısı ve viral yük, viral faktörler (HIV-1/2, HIV alt tipi, koreseptörler), immünolojik ve genetik faktörler (CD8+ T hücreleri, HLA-B57 alleli, CCR5-delta 32 mutasyonu), koenfeksiyonlar, demografi ve madde kullanımı.²⁴

2.7. Antiretroviral Tedavi

HIV'in yaşam döngüsünün tanımlanması ve anlaşılması, HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ajanların geliştirilmesinde temel rol oynamıştır. Tedavinin temeli kombinasyon antiretroviral tedavinin (ART) kullanımını içerir. Kombine ilaç rejimlerinin kullanımı AIDS'e ilerlemeyi, fırsatçı enfeksiyonları, hastaneye yatışları ve ölümü önemli ölçüde azaltır. HIV ile ilişkili hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan nedenlerden dolayı gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltmayı, HIV'in başkalarına bulaşmasını önlemeyi amaçlar.³¹

Antiretroviral tedavi (ART), bağışıklık durumları ne olursa olsun, asemptomatik bireyler de dahil olmak üzere HIV'li tüm bireylere önerilmelidir.³²

Antiretroviral ilaçlar, potansiyel olarak altı ana sınıfta bulunan en az 25 ilacı içerir. Başlangıç rejimlerinde tipik olarak kullanılan dört antiretroviral ilaç sınıfı vardır. Bu gruplar aşağıdakileri içerir:³³

- Nükleosit (ve nükleotit) ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler)
- Nükleosit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler)
- Proteaz inhibitörleri (PI'ler)
- Entegre zincir transfer inhibitörleri (INSTI'ler)

Diğer iki gruptan biri CCR5 antagonistidir (maravirok), ancak daha önce tedavi görmemiş hastalar için önerilmez. Diğer grup füzyon inhibitörü enfuvirtid'tir. Bağlanma inhibitörü fostemsavir ve bağlanma sonrası inhibitör ibalizumab gibi diğer ajanlar yalnızca çoklu ilaca dirençli virüsü olan hastalar için önerilmektedir.³⁴

Tablo 3'te antiretroviral ajanlar gruplandırılarak gösterilmiştir. Ek olarak yeni tedavi ajanları, kapsid inhibitörü Lenacapravir (LEN) ve bağlanma sonrası inhibitörü Ibalizumab (IBA) de antiretroviral ajanlar arasında bulunmaktadır.^{23,35}

Tablo 3. Antiretroviral ajanlar ve gruplandırılması^{33,35}

Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)	Non-nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)	İntegraz İnhibitörleri (INSTI)	Proteaz İnhibitörleri (PI)	Füzyon/giriş inhibitörleri	Yeni ajanlar
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	Doravirin (DOR)	Dolutegravir (DTG)	Darunavir (DRV)	Maravirok (MVC)	Kapsid inhibitörü
Tenofovir alafenamid (TAF)	Efavirenz (EFV)	Raltegravir (RAL)	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtid (T-20)	Lenacapravir (LEN)
Abakavir (ABC)	Nevirapin (NVP)	Elvitegravir (EVG)	Lopinavir (LPV)		Bağlanma sonrası inhibitörü
Lamivudin (3TC)	Rilpivirin (RPV)	Bictegravir (BIC)	Ritonavir (RTV)		Ibalizumab (IBA)
Emtrisitabin (FTC)	Delavirdin (DLV)	Cabotegravir (CAB)	Tipranavir (TPV)		
Zidovudin (AZT)	Etravirin (ETV)		İndinavir (IDV)		
Zalsitabin (ddC)			Sakinavir (SQV)		
Didanozin (ddI)			Amprenavir (APV)		
Stavudin (d4T)			Fosamprenavir (FPV)		
			Nelfinavir (NFV)		

HIV/AIDS tedavisinde iki ya da daha fazla sınıftan en az iki, üç ilacın kombinasyonu kullanılmalıdır. Daha önce ART almamış bireylerde ART rejimi, genellikle iki NRTI ilaçtan oluşan omurga tedavisine, INSTI veya NNRTI veya

farmakokinetik olarak kobisistat (COBI) veya ritonavir (RTV) ile güçlendirilmiş PI ilaç sınıfında yer alan ilaçlardan birinin eklenmesiyle oluşturulmaktadır.^{33,35}

Erken tedavi, iyi bir virüs kontrolü ve düşük hücresel virüs rezervuar seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. ART, HIV rezervuar boyutunu ve çeşitliliğini en aza indirir, Th17 hücrelerinin niceliksel kaybını önler ve lokal/sistemik T hücre aktivasyonunu olumlu etkiler.³⁶ Günümüzde etkin ART kullanımı ile etkin bir viral baskılanma ve CD4+ T lenfosit sayısında yükselme sağlanmaktadır; ancak ART'ler immün aktivasyonu, immün yaşlanmayı, bağırsaklardaki bakteriyel translokasyonu, kronik inflamasyonu, timüs dokusunda gelişen fibrozisi önleyememektedir.³⁷ Yapılan çalışmalarda, geç ART başlanan hastaların tedaviyi daha erken alanlara göre inflamasyon biyobelirteçlerinin daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir.³⁸ Diğer bir çalışmada akut HIV enfeksiyonu sırasında ART başlanan hastalarda mukozal CD4+ T hücre sayılarının iyi korunduğunu, mikrobiyal translokasyon ve inflamasyon belirteçlerinin normale döndüğünü göstermiştir. Ancak aynı çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerde erken ART'nin CD4+ T hücre farklılaşmasını iyileştirdiğini, ancak alınan biyopsi örnekleri ile mukozal dokudaki toplam CD4+ T hücrelerinin kalıcı eksikliğini önleyemediği gösterilmiştir.³⁹

ART'ye rağmen, enfeksiyon HIV ile enfekte bireylerde devam etmektedir. Kalıcı kronik immün aktivasyon ve inflamasyon hastalık morbiditesine katkıda bulunur. Erken ART, monositlerin enfeksiyonunu önleyerek sistemik enflamasyonu azaltır. Erken ART rağmen, ART kesintisinin ardından monositler hızla yeniden enfekte olur. Bu da erken viral rezervuar (VR) tohumlanmasını ve dokularda devam edebilecek insan immün yetmezlik virüsü tip 1'in tam eradikasyonunun olmadığını gösterir. Erken ART başlangıcının VR ve enflamasyonu sınırlamadaki faydası vardır.⁴⁰

Bunun dışında ART'lerin önemli bir yan etkisi ilaca bağlı toksisitedir. Kombine rejimlerin kullanılması ve yaşam boyu verilen tedavi, uzun yıllar boyunca hastanın çoklu etken ilaca maruz kalmasına neden olmaktadır. Akut/kronik böbrek yetmezliği, osteoporoz, insülin direnci, hiperglisemi, diyabet, hiperlipidemi, lipodistrofi, kardiyovasküler problemler ART altında takip edilmesi gereken bazı önemli yan etkilerdir. Ayrıca yaşlanmayla birlikte artan komorbiditeler ve buna bağlı ek ilaç kullanımı ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle ileri yaş hasta grubunda önemli bir sorun haline gelmiştir.^{41,42,43,44,45}

ART genellikle bağışıklık fonksiyonunu iyileştirse de, etkileri HIV ile enfekte kişilerde yaşlanmanın hızlanmasına katkıda bulunabilir. Bazı ART'ler mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif strese ve telomer kısalmasına neden olabilir. Nükleozid ters transkriptaz inhibitörü (NRTI) kullanımı, reaktif oksijen türlerinin artmasına ve hücre bölünmesinin yavaşlamasına neden olan mitokondriyal toksisiteye yol açabilir. Tenofovirin in vitro telomeraz aktivitesini inhibe ederek periferik kan mononükleer hücrelerinde telomer uzunluğunun kısalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Proteaz inhibitörleri de in vitro olarak insan koroner arter endotel hücrelerinde yaşlanma belirteçlerini, oksidatif stresi ve enflamasyonu indükleyebilir. Ancak bu çalışmaların sonucunda bu durumun hasta yönetimi açısından sonuçları henüz belirlenmemiştir, daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.^{19,46,47}

2.8. HIV’de İnflamasyon

İnsan immünyetmezlik virüsünün, edinilmiş immün yetmezlik sendromuna (AIDS) neden olduğunun keşfedilmesinin ardından geçen otuz yılı aşkın sürede; sistemik immün aktivasyonun, hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair birçok çalışma yapılmış ve kanıt sunulmuştur.⁴⁸ Tedavi edilmemiş HIV pozitif hastalar, vücut sıvılarındaki inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla birlikte hem doğuştan gelen hem de adaptif immün sistemler üzerinden immünolojik açıdan sürekli aktive durumdadır. Yüksek düzeyde devam eden bu sistemik immün aktivasyon ve enflamasyon, viral replikasyonu ve CD4+ T lenfosit apoptozunu sürekli teşvik eder. Aynı zamanda immün fonksiyon ve yeterliliğinin aynı yaş grubu sağlıklı bireylere göre daha hızlı azalmasına yol açabilir.^{49,50}

Bu immün disfonksiyon ve buna bağlı gelişen komorbiditeler yaşlılık ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma sürecinde de HIV hastalarındaki gibi immün sistemde benzer patolojik değişiklikler saptanmıştır.¹ Günümüzde HIV hastalarının beklenen yaşam süreleri, HIV ile enfekte olmamış bireylere kıyasla daha kısadır; ancak son yıllarda, Batı ülkelerinde HIV-pozitif hastaların yaşam beklentisinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir.^{51,52} HIV ile yaşayan bireylerin yaşam beklentisindeki bu iyileşme; genel nüfusta yaşam beklentisinin artması, HIV pozitif nüfusun demografik özelliklerinin ve risk faktörlerinin değişmesi, ilaca dirençli virüs suşlarının bulaşmasında azalma, ‘*Highly Active Antiretroviral Therapy*’ (HAART) alan hastaların iyi bir bağışıklık yanıtı vermesi ve modern HAART rejimlerine erişimin

artması gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir.⁵⁰ Beklenen yaşam süresinin artmasının doğal bir sonucu olarak, yaşlanmanın HIV pozitif bireyler üzerindeki etkileri belirginleşmeye başlamıştır.⁵¹ Birçok kılavuzun ortak görüşü normal popülasyondan farklı olarak 50 yaş üzeri HIV pozitif bireyleri ‘yaşlı’ olarak kabul etmektedir.³⁵ HIV hastalarının yaş ortalamasındaki artış, antiviral tedavi başarılı olsa bile, AIDS ile ilişkili olmayan komplikasyonların (nörokognitif, kardiyovasküler, karaciğer ve böbrek hastalıkları, metabolik sendrom, osteoporoz ve HIV ile ilişkili olmayan kanserler gibi) sıklığında paralel bir artışı da beraberinde getirmektedir. Esas olarak bu hastalıkların çoğu tipik olarak zaten yaşlanma ile ilişkili hastalıklardır ve son yıllarda bu komorbid durumların patogenezinde de kısmen kronik enflamasyon ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu durumunun yer aldığı tartışılmaktadır. Sonuç olarak immün aktivasyon ve kronik inflamasyon hem HIV enfeksiyonunda hem de yaşlanmada söz konusudur, her iki durum da erken immün yaşlanmaya yol açan ortak zararlı yolları paylaşmaktadır.⁵⁰

HIV hastalığının neden olduğu immün disregülasyonun yanısıra kullanılan ART ilişkili toksiteler ve yaşam tarzı (sigara kullanımı, diyet, madde kötüye kullanım vs); HIV/AIDS hastalarının yaşlanma sürecine katkı sağlayan diğer nedenlerindendir. Bu nedenler ile birlikte kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, renal patolojiler, pulmoner hastalıklar, depresyon, hepatit, kanser gelişimi, polifarmasi; total olarak bu hasta grubunda fonksiyonel düşüşe ve stresörlere veya yaralanmalara karşı beklenenden daha yüksek bir hassasiyete neden olur. Bu durum geriatrik popülasyonda ‘kırılganlık’ olarak tanımlanmaktadır. Özetle HIV pozitif bireyler aynı yaş grubu bireylere göre daha fazla komorbiditeye sahiptir, daha hızlı yaşlanır, daha kırılgandır, daha az yaşarlar; kronik inflamasyonun yanısıra kullanılan ART’lerin neden olduğu toksiteler bu patolojik süreçlerin nedenleri arasındadır.^{53,54}

2.8.1. Kronik İnflamasyon Patogenezi / Mekanizması

HIV enfeksiyonunun sistemik olarak dolaylı sonuçlarına baktığımızda HIV hastalığında başlıca immün aktivasyon ve endotel hücre disfonksiyonu gibi iki patolojik süreç karşımıza çıkmaktadır. Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonunda hastaların vücut sıvılarında enflamatuar belirteçlerin artması ile birlikte hem doğuştan gelen hem de adaptif sistemlerde uyarılma söz konusu olur. Bu durum, tespit edilemeyen viral yüke ve iyi CD4+ Thücre sayımına sahip ART ile tedavi

edilen kişilerde de geçerlidir. Bu durum HIV enfeksiyonunda vücut organlarını ve işlevini etkileyen kronik immün aktivasyon kavramına yol açmıştır. Gerçekleşen bu kronik immün aktivasyon olayı birkaç patogenetik yol ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri dendritik hücrelerde eksprese edilen Toll benzeri reseptörler için bir ligand olarak HIV, interferon- α salgılanmasını indükler; ART ile iyi kontrol edilen hastalarda bile düşük seviyeli HIV replikasyonu devam eder. Diğer önemli patogenetik yol, bağırsak mukozasındaki T hücrelerinin, özellikle de bağırsak bakterilerinin etkilerine karşı savunmada önemli olan T 'helper' (Th) 17 hücrelerinin kalıcı olarak tükenmesidir. Ek olarak enterositlerde de apoptoz vardır. Sonuç olarak bağırsak epitelinde mikrobiyal translokasyon meydana gelir; lipopolisakkarit gibi tespit edilebilir mikrop ürünleri, ikincil moleküller (örneğin çözünür CD14) ve inflamatuvar sitokinlerle (TNF α , interlekin 6) birlikte kan dolaşımına girer. Bir diğer patogenetik yol ise HIV enfeksiyonuna eşlik eden viral koenfeksiyonlar kaynaklı açıklanabilir. CMV ve hepatit C koenfeksiyonları, immün sistemde yardımcı ve regülatör T hücrelerinin dengesini etkileyen lenfosit dinamikleri üzerinde daha fazla ikincil etkiye sahiptir; immün aktivasyon ve immün disregülasyon üzerine direkt etkileri bulunmaktadır. Diğer bir mekanizma ise, devam eden piroptozudur. Kaspaz 1'in aktivasyonu yoluyla, üretken olmayan enfekte hücrelerin piroptozu (abortif enfeksiyon) gerçekleşir, bu olay sürekli devam eder. CD4+ T lenfosit sayısındaki azalmanın büyük bir kısmı bu yolla oluşmaktadır. Daha da önemlisi, bu yolla birçok sitokinin salgılanmasıyla oldukça inflamatuvar kronik bir ortama neden olur.⁵⁵

HIV hastalığında ikinci diğer ana patolojik süreç endotelin hasar görmesidir. İntimal proliferasyon ve vasküler stenoz ile birlikte endotelyal disfonksiyon gelişmektedir. ART kullanımının toksik yan etkileri de patolojik sürece katkı sağlar. Yapılan bir meta-analizde, HIV enfeksiyonunda P selektin ile venöz tromboembolizm, doku-plazminojen aktivatörü ile mortalite ve D-dimer ile venöz tromboembolizm (VTE) ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğunu saptanmıştır.⁵⁶ Endotelyal progenitör hücreler, dolaşımdaki endotel hücreleri, endotelyal mikropartiküller ve trombosit mikropartikülleri, HIV ile enfekte kişilerde kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmede kullanılan biyobelirteçlerdendir.⁵⁵

2.8.2. Bağışıklık Sisteminin Yaşlanması (Immunosenescence, İmmün Yaşlanma)

Bağışıklık sistemi de diğer organ sistemlerinde olduğu gibi insanlar yaşlandıkça karakteristik değişiklikler göstermektedir. Bağışıklık sistemi üzerindeki değişiklikler en belirgin T hücrelerinde gözlenmiştir. Daha genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlı erişkinlerdeki bağışıklık sisteminde özetle; hematopoietik kök hücre sayısında ve işlevinde azalma, timik involüsyon, dolaşımdaki saf T hücrelerinin azalması, sınırlı çoğalma potansiyeline sahip iyi farklılaşmış bellek CD28 T hücrelerinin artan frekansları, IL-6 ve TNFa dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artması ve CD4/CD8 oranlarının azalması gözlenmektedir. Bu değişikliklerin çoğu adaptif bağışıklık sistemiyle ilgili gibi görünse de diğer bağışıklık sistemi öğelerinde de işlevde azalma gösterilmiştir. İmmün sistem fonksiyonundaki yaşa bağlı bu değişiklikler ‘immunosenesans’ olarak adlandırılmaktadır.¹ Bağışıklık sistemindeki yaşlanma ile ilgili yapılan çalışmalarda immün yaşlanmanın morbidite ve mortalite ile de ilişkisi bulunmuştur. Bu kohortlarda azalmış T hücresi proliferasyonu, artmış CD28+ T hücresi sıklığı ve artmış IL-6 düzeyi bulunmuştur.⁵⁷

T hücresi yanıtının başlatılması, antijenin T hücresi reseptörü ve güçlü bir ko-stimülatör reseptörle etkileşimi ile gerçekleşir. CD28+ T hücreleri bu aşamada önemlidir. İmmünolojik yanıtta en önemli kostimülatör moleküllerden biri T lenfositlerdeki CD28’dir ve merkezdeki bellek hücreleri efektör hücrelere farklılaştıkça kademeli olarak T hücrelerinde CD28 molekülü azalmaktadır. Ortaya çıkan CD28- T lenfosit popülasyonu daha kısa telomerlere sahiptir ve daha az çoğalma yeteneği vardır. Bu hücrelerin çoğu hızla ölür, ancak bazıları apoptoza dirençli ve uzun ömürlü hale gelebilir. Yaşlanan (senesan) hücreler olarak adlandırılan bu hücreler proinflamatuvar nitelikte hücrelerdir. Bu nedenle efektör işlevi görerek artmış sistemik inflamasyon ve ikincil hasarlara sebep olabilir. Kronik antijene maruz kalma ve inflamasyon, bu CD28- T lenfosit hücrelerinde kademeli artışa sebep olur. T hücrelerinde bu CD28 kaybı, bağışıklık yaşlanmasının önemli bir belirleyicisidir.^{58,59,60}

Antijen çeşitliliği, HLA tipi, T hücre reseptörleri (THR) bağışıklık sisteminde immünolojik çeşitliliği sağlar ve antijene özgü T lenfositlerin oluşturulmasını sağlar. HIV, diğer virüsler gibi, birçok farklı klonotipin yayılmasını sağlar ve antijene özgü CD8+ T lenfositlerden oluşan heterojen bir hücre popülasyonu oluşturur. Kalıcı viral

replikasyon ve HIV spesifik CD8+ T hücrelerinin tekrar tekrar uyarılması, bu hücrelerin yavaş yavaş replikatif kapasitelerinin azalmasına, yaşlanan hücrelere dönüşmelerine ve bazı klonların kaybına sebep olmaktadır. T hücre farklılaşmasının erken diferansiye döneminde bile telomeraz uzunluğunda azalma ve kusurlu proliferasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu aşama HIV hastalığının ilerlemesinde önemli rol almaktadır. HIV enfeksiyonunun bağışıklık sistemi üzerine olan etkisine baktığımızda, yaşlanmayla ilişkili T hücresi anormalliklerinin çoğunun, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonunda gözlenenlere benzer olduğu görülmüştür. T hücresi öncüllerinden naif T hücrelerinin üretilmesinde rol alan timusun, HIV ile enfekte hastalarda incelendiğinde; yaşlanan bir timusa benzer şekilde timik involüsyon veya atrofiye uğradığı görülmüştür. Yine yaşlanmaya benzer şekilde T hücre proliferasyon yanıtlarında ve IL-2 üretiminde azalma, CD8+ CD28- T lenfosit seviyelerinde artış ve ters dönmüş CD4/CD8 oranına sahip hemopoetik kök hücrelerinin sayı ve işlevinde azalma görülmektedir.^{19,61}

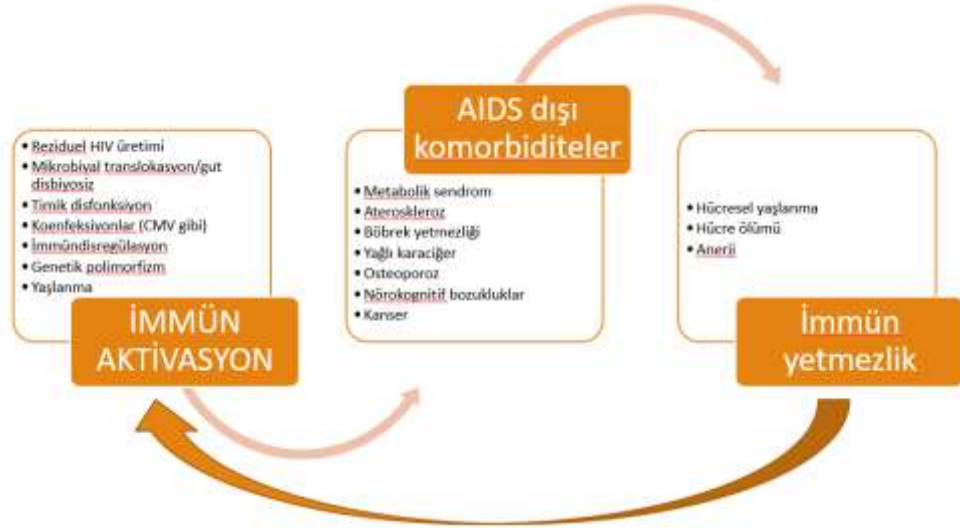
Hafıza veya antijenle karşılaşmamış CD4+ T hücrelerinin, makrofajların ya da mononükleer hücrelerin HIV-1 ile enfeksiyonu, yeni virüs üretimiyle sonuçlanmayan latent bir enfeksiyon oluşturabilir. Hastaların büyük kısmında tedavi altında bile yaşam boyu latentlik görülür. Günümüzde virüs eradikasyonunun önündeki en önemli engellerinden olduğu düşünülmektedir.⁶² Dolaşımda saptanan HIV-1 partiküllerinin %99'dan fazlası, üretken bulaşıcı virionlar değildir. Ancak enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan HIV virionlarının dolaşımda kalıcılığı, bağışıklık sisteminin sürekli olarak adaptif ve doğal yol üzerinden uyarılmasına neden olur. Bu süreğen aktivasyon durumu; yukarıdaki anlatılan benzer mekanizmalardaki gibi immün homeostatik mekanizmalarda değişikliklere, naif ve hafıza T hücre havuzunda ilerleyici kayıplara ve T hücresi fenotiplerinde dengesizliğe yol açabilir. Değiştirilmiş T-hücresi homeostazı ise düzenleyici hücre fonksiyonunu bozmaktadır. Antiretroviral tedavi altında viral yükü baskılı olan ya da elit kontroller grubunda yer alan HIV'li hastalardaki kronik inflamasyonun devam ediyor olması da bu şekilde açıklanmaktadır. Ek olarak, HIV'in enfekte ettiği ana antijen sunucusu dentritik hücrelerin yanında makrofajların, uzun süre boyunca kalıcı replikasyon yetkinliğine sahip HIV'in başlıca rezervuarı olduğu bilinmektedir. HIV bu sayede latent rezervuarlar oluşturarak bağışıklık sisteminden kaçabilir ve enfekte kişide yaşam süresi boyunca düşük seviyelerde replikasyonunu sürdürme yeteneği kazanır. Diğer yandan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörlerin aşırı

üretimi ve/veya birikimi, immün aktivasyonun ve anti-inflamatuar yanıtların eksikliği ile birleştiğinde; latentlik durumunun, HIV hastalığında hızlanmış yaşlanma ile sonuçlandığı düşünülmektedir.^{1,59,63,64}

Timik disfonksiyon, T hücresi aktivasyonu ve azalmış T hücresi rejeneratif potansiyeli dahil olmak üzere immüno-yaşlanma ile ilişkili T hücresi özelliklerinin çoğu, uygun ART ile CD4+ sayısı artmayan hastalarda daha yaygın görülmüştür. Tedavide düşük bir CD4+ T hücre sayımı, AIDS dışı morbiditenin öngörücüsü kabul edilmektedir ve bu duruma kronik inflamasyonun ve immün aktivasyonun temel hazırladığı düşünülmektedir.^{65,66,67,68} ART ile hastaların CD4+ sayısı 500 hücre/mmol'ün üzerine çıkarılarak immünsupresyon durumunu tama yakın düzeltilerek fırsatçı enfeksiyon ve kanser riski ortadan kaldırılabilir. Ancak adaptif immün sistemde olan düşük düzeyli de olsa sürekli uyarılma, yani immün aktivasyon durumu, ART altında dahi CD4/CD8 oranında tam düzelmeye engel olmakta ve CD4/CD8 oranının 1'in altında kalmasına neden olabilmektedir.^{65,69} Tedavi altında HIV enfekte hastaların yaklaşık %25'inde CD4+ sayısı 500 hücre/mmol'ün üzerine çıkamamaktadır. Bu grup hastalara 'immün yanıtsız' hasta grubu denilmektedir. Bu durumun sebebinin immün aktivasyon ve HIV enfeksiyonundaki özel latentlik durumu olduğu düşünülmektedir.^{70,71}

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu, IL-1 β , IL-6 ve TNF α gibi enflamatuar sitokinlerin düzeyleri ile sürekli olarak yüksek enflamasyon seviyeleri ile ilişkilidir. Pıhtılaşma sistemi de çeşitli mekanizmalarla aktive olur. Bu inflamasyon belirteçlerinin çoğu kombine antiretroviral tedavi ile azalır. Bu da aktif HIV replikasyonunun ya doğrudan ya da dolaylı olarak bu inflamatuvar yanıttan sorumlu olduğunu gösterir. Ancak yapılan çalışmalarda IL-6, C-reaktif protein (CRP), sistatin C ve D-dimerler ile tanımlanan enflamasyon seviyeleri; antiretroviral tedavi ile HIV replikasyonunun kalıcı ve kısmi baskılanmasına rağmen yüksek kalmaktadır.^{1,72}

Tedavi sırasındaki kronik enflamasyon, sebep ve sonuçları Şekil 6'da özetlenmiştir.



Şekil 6. HIV enfeksiyonu ve tedavisinin inflamasyon ve immünoşenesans üzerindeki etkisi^{1,68,72}

2.8.3. HIV İmmünopatogeneğinde Sitokinlerin ve ‘Reactive oxygene species’ (ROS)’in Rolü

HIV enfeksiyonunun temel özelliklerinden biri, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin eksprese edilmesidir. Çözünebilir faktörler veya membrana bağlı moleküller olarak ifade edilen proinflamatuvar sitokinler, hem HIV replikasyonunu hem de CD4+ ve CD8+ T hücre apoptozunu düzenler. Proinflamatuvar sitokinler HIV yaşam döngüsünde, özellikle transkripsiyon düzeyinde, HIV'in latent rezervuarlar oluşturma yeteneğini de destekleyen kilit rolleri bulunmaktadır. Hem CD4+ hem de CD8+ T hücresi apoptozunda rol alan bu sitokinler, bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olur. Nef, Tat ve Vpr gibi çeşitli HIV proteinleri, proinflamatuvar sitokin sinyallerini ele geçirerek HIV immünopatogeneğinde önemli rol oynarlar.

Hastalığın başlangıcında interferon- γ (IFN γ) gibi Th1 sitokinlerinin AIDS hastalarının plazmasında çoğunlukla tespit edildiği, hastalığın geç evrelerinde ise interlökin IL-10 gibi Th2 sitokinlerinin baskın olduğu gözlemi yapılmıştır.⁷³ Dolayısıyla, AIDS hastalarının plazmasındaki Th1 sitokinlerinin azalmış ve Th2 sitokinlerinin artmış seviyeleri Th1/Th2 geçişi teorisine yol açmıştır. Bu teori, HIV pozitif hastaların plazmasında gözlemlenen sitokin profilini, apoptozu ve hipergamaglobulinemiye açıklayabileceği savunulmuştur.^{73,74}

Th1/Th2 geçişinin yanı sıra, artan proinflamatuvar sitokin üretimi ile gelişen bir bağışıklık düzensizliği söz konusudur. Tümör nekroz faktörü α (TNF), IL-1 ve

IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin yüksek seviyeleri, HIV pozitif hastaların hem plazma hem de lenf düğümlerinde hastalığın erken aşamalarında bile tespit edilebilmektedir.^{75,76} Bu sitokin üretimi genellikle HIV'in hedef hücrelere girişinin modülasyonunda rol oynayan makrofaj inflammatuar protein (MIP)-1 α , MIP-1 β ve RANTES gibi CC-kemokinlerin salgılanmasının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. TNF reseptörü (TNFR) 1, TNFR2 ve Fas gibi TNF reseptör süper ailesinin üyeleri aracılığıyla da T hücresi apoptozunun modülasyonu, doğrudan veya dolaylı olarak sitokinler tarafından yönetilmektedir.^{74,75}

Şekil 7'de HIV patogenezinde enflamasyonun rolü için bir model şematize edilmiştir.⁷⁴

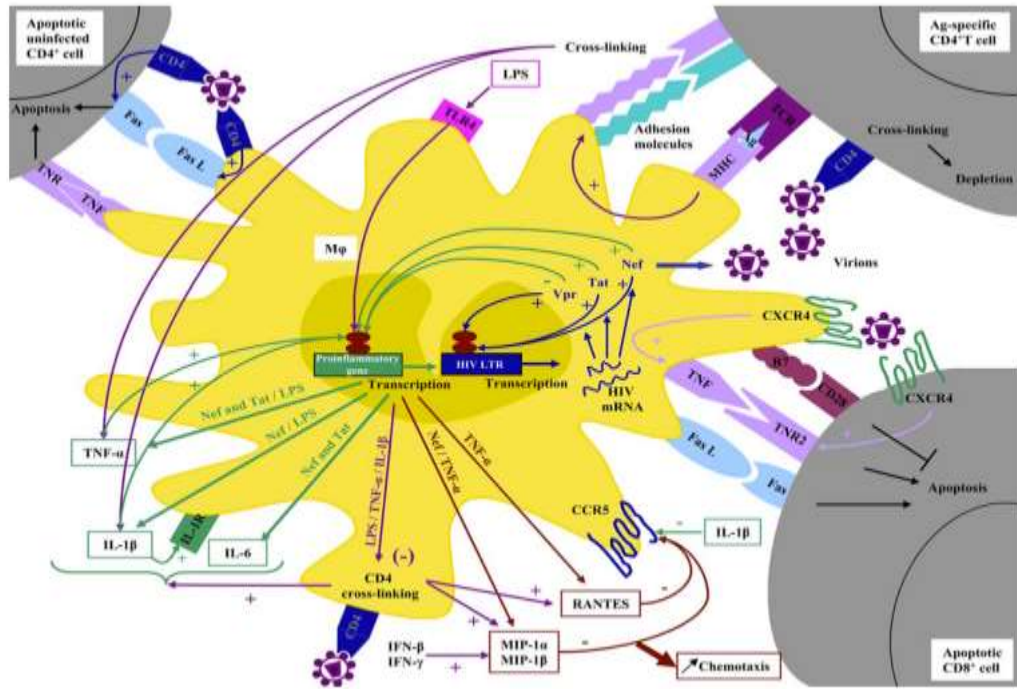


Fig. (1). Model for the role of inflammation in HIV pathogenesis.

Şekil 7. HIV patogenezinde enflamasyonun rolü için model.⁷⁴

Hem plazma hem de dokularda çok sayıda proinflatuar çözüner aracı maddelerin başlıcaları IFN-a, IL-1b, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü (TNF), TGFb, sCD14, sCD163, MIP-1a, MIP-1b, RANTES ve IP-10 olarak sıralanabilir. Bu sitokinler ART ile yalnızca kısmen düzeltilebilmektedir. Monosit aktivasyonunun farklı yönlerini yansıtan IFN-gama ile indüklenebilir protein olan IP-10 (CXCL10), neopterin, çözüner CD14 (sCD14) ve çözüner CD163 (sCD163) gibi çeşitli çözüner belirteçler de HIV ile enfekte hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu moleküllerden

bazılarının baskılanmamış ve baskılanmış HIV ile enfekte hastalardaki seviyeleri eşdeğer bulunması dikkat çekicidir.^{60,77,78}

ROS, başlıca mitokondrilerde üretilir. ROS'un birden çok etkisi vardır. Proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere doğrudan (oksidasyon yoluyla) zarar verebilirler. Ayrıca, sinyal yollarında ikinci haberciler olarak hareket ederler. Yüksek seviyelerde ROS üretimi, kardiyolipinin oksidasyonuna ve apoptozda kaspaz kaskadını tetikleyen sitokrom c'nin salınmasına yol açabilir.⁷⁹ Enfekte immün sistem hücreleri tarafından ROS'un salınması da, sistemik immün aktivasyonu yayarak HIV patogenezi ve komorbiditelerin gelişimini doğrudan etkiler.⁸⁰

ROS, enfeksiyona karşı inflamatuvar hücrelerin bağışıklık yanıtları için yararlı etkilere sahipken; kronik ROS üretimi, antioksidan dengesizliği ile ilişkili değişmiş redoks homeostazına bağlı olarak DNA ve lipidler gibi makromoleküllerde hasara neden olur. ROS inaktivasyonunun antioksidan bağımlı mekanizmaları ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ailesi gibi enzimlerin yanı sıra mitokondrinin elektron taşıma zincirinden ROS üretimi arasındaki dengedeki bu bozulma oksidatif strese neden olabilir. Oksidatif stres sonucu inflamatuvar yanıtta yer alan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu gerçekleşmiş olur. Sonuç olarak oksidatif stres; diabetes mellitus, kanser, kardiyovasküler hastalık ve nörobilişsel bozukluklar dahil olmak üzere birçok hastalığın patogeneziinde rol oynamaktadır ve HIV enfeksiyonu bu sürece katkı sağlamaktadır. Sigara içimi, kirlilik ve uyuşturucu kullanımı gibi riskli davranışlar da HIV ile enfekte bireylerde daha sık görülmekte olup eksojen ROS kaynaklarını oluşturur ve sürece katkı sağlarlar.⁸¹ Özetle HIV ile enfekte hastalardaki erken yaşlanma, kırılganlık, malignensi ve AIDS dışı komorbiditelerin erken ve daha sık görülmesinin bir sebebinin de ROS mekanizmalarının bozulması olduğu yorumu yapılabilir. Yine HIV ile enfekte bireylerde nötrofillerin hiperaktivasyon durumunun, inflamatuvar süreçle ilişkili hastalıklarla (örneğin metabolik sendrom, osteoporoz, tip II diyabet, kardiyovasküler bozukluklar) başvuran hastalarda daha yüksek olduğu çalışılmıştır. Sonuç olarak, ROS ve bu sitokin fırtınası ile oluşan inflamatuvar süreç doğrudan komorbiditeler ile ilişkilendirilmiş; HIV hastalığının bu komorbidite gelişimini hızlandırdığı ve artırdığı hipotezi savunulmuştur.⁶⁶

HIV ile enfekte kronik dönemdeki hastalar, HIV ile enfekte olmayan kişilere göre endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz açısından daha büyük bir riske sahiptir. Endotel disfonksiyonu; ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin,

trombomodulin, sınıf 1 doku plazminojen aktivatörü ve sınıf 1 doku plazminojen aktivatörü inhibitörü (PAI-1) gibi yüksek seviyelerde endotel lezyon biyobelirteçleri ve endotel hücre adezyon molekülleri ile karakterize edilir. HIV endotel hücrelerini enfekte ettiğinde, endotel disfonksiyonu; aktive edilmiş monositler tarafından veya doğrudan gp120 ve transkripsiyon transaktivatörü (Tat) HIV proteinleri tarafından hücre sinyal yollarını değiştiren sitokinlerin salınmasından kaynaklanabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda ve ateroskleroz patogeneğinde IL-6, VCAM-1, selektinler, fibrinojen, D-dimer, hassas-CRP iyi bilinen biyobelirteçlerdir. Monosit aktivasyon belirteçleri olan sCD163, sCD14 ve CCL2 (monosit kemoatraktan protein) seviyeleri ile koroner ateroskleroz arasında da anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.^{68,82} Artan TNF alfa, IL-6, MCP-1 ve CRP renal tübüler hücre apoptozu ile ilişkilendirilmiştir. TNF alfa ve IL-1 osteoblastik fonksiyonu inhibe eder ve NO aktivasyonu ile osteoblastik apoptozu stimüle ederek osteoporoza neden olmaktadır.

Bunun dışında HIV’de nörokognitif hastalıklar açısından HIV, nöronları doğrudan yok etmez ancak oksidatif stres ile hücresel sinyal iletimini etkileyen zararlı enflamatuvar değişiklikleri tetikler. CRP, IL-6, TNF- α , IP-10 ve neopterin gibi inflamatuvar biyobelirteçler HIV ile ilişkili nörobilişsel bozuklukların (HAND) gelişiminde rol almaktadır. Bu, enflamatuvar belirteçlerin, özellikle IL-6 ve CRP’nin bilişsel gerileme ve artmış demans riski ile yaşlılara benzer şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir.^{50,68,83}

Son olarak, geniş kohort çalışmaları; mikrobiyal translokasyon, immün aktivasyon (sCD14), inflamasyon (IL-6, sTNF-RI, sTNF-RII, hs-CRP) ve koagülasyon (D-dimer ve sICAM-1) belirteçlerinin HIV enfeksiyonunda mortalitenin yanı sıra AIDS ve AIDS dışı morbiditenin de bağımsız belirteçleri olduğunu göstermiştir.⁸⁴

2.8.4. Mikrobiyom ve Disbiyozis

İnsan vücudunda cilt, gastrointestinal sistem (GİS), vajen gibi yüzeylerde yaşayan bakteri, mantar, protozoa ve virüs gibi mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota denir. Vücudun içinde ve üzerinde yaşayan mikroorganizmalardan oluşan mikrobiyom, konak savunma mekanizmalarını direkt olarak etkilediği için doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşeni olarak kabul edilebilir. Vücudun

mikrobiyal bileşimi, bağışıklık yanıtının olgunlaşması ve etkinliği için de önemlidir, patojenlerin aşırı çoğalmasına karşı korur ve inflamasyon ile bağışıklık homeostazı arasındaki dengeyi modüle eder. Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudunda bağışıklık sistemi ile doğrudan etkileşim halinde olan, tür çeşitliliği ve bu çeşitliliğin dengelendiği özel bir mikrobiyotaya sahiptir.^{85,86} Bu mikrobiyota birkaç trilyon mikrobiyal hücre barındıran büyük bir mikrobiyal ekosistemi temsil etmektedir ve yapılan çalışmalarda bu dışkı mikrobiyomlarında toplam 9,9 milyon mikrobiyal gen tespit edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası da konakçı bağışıklık yanıtının olgunlaşmasında ve sürekli olarak gelişiminde kritik bir rol oynar. Ayrıca patojenlerin aşırı çoğalmasına karşı koruma sağlar. Konak hücre çoğalmasını ve damarlanmayı etkiler; bağırsak endokrin fonksiyonlarını, nörolojik sinyalleri ve kemik yoğunluğunu düzenler. Vitaminleri, nörotransmitterleri ve henüz bilinmeyen hedefleri olan çok sayıda başka bileşiği biyosentezleme işlevi görür; safra tuzlarını metabolize eder; belirli ilaçlara tepki verme veya bunları değiştirme ve eksojen toksinleri ortadan kaldırmada da yine GİS mikrobiyotasının fonksiyonlarındanır. Bağırsak mikrobiyotasının bu çeşitli işlevsel repertuarı göz önüne alındığında; kanser ve enflamatuvar, metabolik, kardiyovasküler, otoimmün, nörolojik ve psikiyatrik bileşenleri olan hastalıklar da dahil olmak üzere çok çeşitli kronik hastalıkların patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Endojen ve eksojen faktörler bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Yenidoğanın doğum şekli, konak genetik özellikleri, konak bağışıklık tepkisi, beslenme (diyet takviyeleri, emzirme ve mama ile beslenme dahil), ksenobiyotikler (antibiyotikler dahil), enfeksiyonlar, günlük ritim ve çevresel mikrobiyal maruziyetler tüm bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Bunların birçoğu da obezite ve alerji gibi çocukluk çağı hastalıkları için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.⁸⁷

Bağırsaktaki mikroorganizma çeşitlilik sayısının ve oranlarının değişmesi disbiyozis olarak tanımlanır. Disbiyozis patobiyontlarda aşırı artış, kommensal bakterilerin ve bakteri çeşitliliğinin kaybı sonucu ortaya çıkar. Disbiyozisin ortaya çıkışında inflamasyon ve geçirilmiş enfeksiyonlar, diyet ve ksenobiyotikler, genetik, ailesel geçiş, sirkadiyen ritmin bozulması, gebelik, annenin yağlı beslenmesi ve fiziksel hasar gibi pek çok etken rol oynamaktadır.⁸⁸ Disbiyoziste bağırsak mukoza bütünlüğü bozulması ile başlayan patogeneze; lamina propria ve kana bağırsaktan sürekli bakteriyel translokasyonu, mukozal ve sistemik immün sistem kronik

aktivasyonu (doğal ve edinilmiş), proinflamatuvar sitokin salınımı ve kronik enflamasyon şeklinde devam etmektedir.

2.8.4.1. HIV Enfeksiyonu ve Disbiyozis

HIV enfeksiyonu, bağırsak epitel bariyerinin yapısal bozulmasına ve bağırsak homeostazının bozulmasına neden olur. Mikrobiyal ürünlerin ve mikropların lümeninden sistemik dolaşıma translokasyonu, buna bağlı inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonu söz konusudur. HIV, enfeksiyonun erken evrelerinde bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda çoğalır ve bağırsak bütünlüğünün korunmasında kritik olan Th 17 ve Th22 hücreleri dahil olmak üzere mukozal efektör CD4+ T hücrelerinde tükenmeye neden olur. Ayrıca HIV enfeksiyonu enteropati, mukozal enflamasyon, anormal sitokin üretimi ve önemli derecede bağırsak epitel hücre hasarına sebep olur. Bağırsak epitel bariyerinin bozulması ile bakteri ve bakteriyel ürünlerin lamina propria (LP) yoluyla sistemik dolaşıma hareket etmesi, HIV enfeksiyonundaki lokal ve sistemik inflamasyonun temelini oluşturmaktadır.^{89,90}

HIV ile enfekte hastaların bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, çeşitliliği ve işlevsel özelliklerinde değişiklikler saptanmıştır. Aynı zamanda proinflamatuvar özelliklere sahip mikroorganizmalarda artış saptanırken, antin inflamatuvar özellikteki mikroorganizmalarda azalma olduğu görülmüştür. Kronik HIV enfeksiyonundaki disbiyozda, laktobasiller ve bifidobakteriler gibi faydalı bağırsak mikrobiyotası seviyeleri azalmakta ve *Enterobacteriaceae* ailesinden olanlar (*Salmonella*, *Escherichia*, *Serratia*, *Shigella*, *Klebsiella*), *Pseudomonas* ve *Campylobacter* türleri gibi potansiyel olarak patojenik mikrobiyota seviyeleri yükselmektedir. Disbiyozis daha yüksek plazma IL-6 ve Kynurenine/tryptophan (Kyn/Trp) oranı ile ilişkilendirilmiş, bu da daha düşük TH17 hücre sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, disbiyoz mukozal bağışıklık ve mikrobiyal translokasyonda bozulmaya daha fazla katkıda bulunabilir.^{90,91}

HIV enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyomunu değiştirdiğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir derlemede; hem tedavi edilmemiş hem de tedavi edilmiş HIV ile enfekte bireylerin mukozal dokusunda, sadece patojenik bakterileri (örn. *Salmonella*, *Yersinia*, *Escherichia*) değil aynı zamanda patobiyontları (örn. *Acinetobacter*) da içeren bir filum olan *Proteobacteria* filumunun çeşitli komensal bakterilerinde genel bir artış olduğundan bahsedilmiştir.⁸⁹ Başka bir çalışmada

Proteobakterilerde HIV ile ilişkili artışların olduğu gözlenmiştir.⁹² Bakterilerin tür düzeyinde değerlendirildiği son çalışmalarda, tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu sırasında kolon mukozasında *Burkholderia fungorum*, *Bradyrhizobium pachyrhizi*, *Acinetobacter junii* ve *Schlegella thermodepolymerans* ve dışkıda *Desulfovibrio piger* için zenginleşme gözlenmiştir. Bir başka çalışmada ise *Proteobakteri* 'lerdeki artışın aksine bağışıklık düzenleyici özelliklere sahip probiyotik gram pozitif Firmicutes filumu üyelerinin (Staphylococci, Streptococci, Lactobacilli, Clostridia) azaldığı gösterilmiştir.⁹³ Daha yüksek CD4+ T hücre sayısına ve daha düşük viral yüke sahip bireylere kıyasla daha düşük CD4+ T hücre sayısına ve daha yüksek viral yüke sahip HIV enfeksiyonlu bireylerin dışkı örneklerinde daha düşük *Lactobacillus* tespit edilmiştir. Özet olarak; HIV ile indüklenen disbiyoz, genel olarak kommensal, fermentatif veya koruyucu olarak kabul edilen bakterilerin azalmasıyla; potansiyel olarak enflamatuar veya patojenik olan ve HIV'deki mukozal inflamasyonun genel fenotipi ile uyumlu olan bakterilerin artması ile karakterize edilebilmektedir.^{89,90}

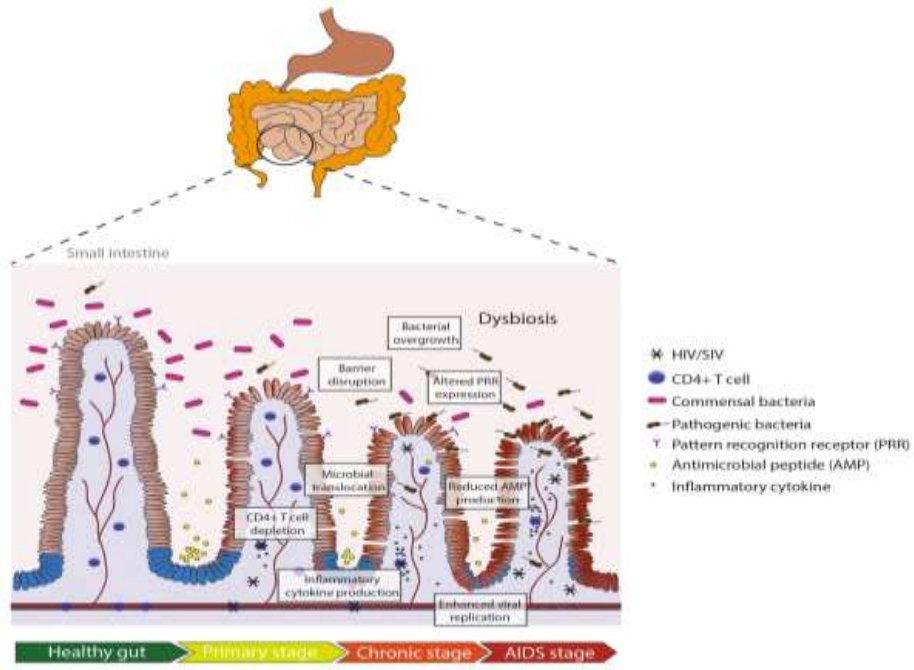
Mikrobiyal translokasyon, yani bakterilerin ve mikrobiyal biyo-ürünlerin (örneğin Gram-negatif mikroorganizmaların lipopolisakkariti, LPS) gastrointestinal sistemden periferik dolaşıma geçişi, HIV enfeksiyonunda immün aktivasyonun temelidir. Daha önce yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte kişilerde plazma LPS düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve bağışıklık belirteçleri ile pozitif korelasyonu saptanmıştır. CD4+ T hücre iyileşmesi zayıf olan kişilerde ve enfeksiyöz olmayan komorbiditelerde yüksek düzeyde mikrobiyal kaynaklı immün aktivasyon olduğunu gösterilmiştir.^{17,94}

Mikrobiyal Translokasyon Patogenezi;

Bağırsakla ilişkili lenfoid dokudaki (GALT) CD4+ T hücreleri, aktive olmuş durumları ve yüksek CCR5 ekspresyonları nedeniyle HIV enfeksiyonu için ana hedeflerdir. TH17 hücre kaybı söz konusudur. TH17 hücreleri IL17 ve IL22 salgılar, nötrofil alımını teşvik eder ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmada ve epitelyal bariyer işlevinin sürdürülmesinde önemlidir. Bunun dışında HIV, bağırsak sıkı bağlantılarının bozulmasına ve mukozal geçirgenliğin artmasına da yol açtığı için; bakteriyel ve fungal ürünlerin translokasyonuna ve sonrasında monositler, makrofajlar ve plazmasitoid dendritik hücreler üzerinden PRR'ye bağlanma yoluyla daha fazla enflamatuar yanıt ortaya çıkarılmasında rol alırlar.⁹¹

Gram-negatif bakteriyel hücre duvarlarının bir bileşeni ve Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR-4) bilinen bir agonisti olan lipopolisakkarit (LPS), mikrobiyal translokasyonun önemli bir belirteci olarak kabul edilir ve gastrointestinal sistemden periferik dolaşıma geçişi, HIV enfeksiyonunda immün aktivasyonun temelini oluşturur. Sistemik dolaşımda translokasyonun zararlı etkilerini sınırlamak için çeşitli koruyucu faktörler bulunur. LPS kor antijeni ve endotoksin kor antikorları (EndoCAb) için spesifik IgM, IgG ve IgA bulunur. Dolaşımdaki endotoksinin akut fazlalığında ise (örneğin sepsiste) LPS'yi bağlayıp nötralize ettikleri için EndoCAb tüketimi olur. HIV enfeksiyonunda da, daha yüksek plazma LPS seviyeleri ile karakterize edilen kronik fazına girdiğinde, EndoCAb titreleri giderek azalır. LPS, LPS'yi katalitik olarak membran veya çözünür CD14 (sCD14) üzerine aktaran, NF- κ B aktivasyonuna ve sitokin üretimine yol açan LPS bağlayıcı protein (LBP) ile LPS'nin etkileşimi ile doğuştan gelen bağışıklık sisteminde çeşitli tepkileri indüklenir, böylece anormal bir bağışıklık aktivasyonu durumuna neden olur. CD4+ T hücresi tükenme, periferik kan ve lenf düğümlerinden ziyade gastrointestinal sistemde mukozal bağışıklık sisteminde daha belirgindir. Bunun nedeni HIV'in kendisinin neden olduğu virüs aracılı apoptoz ve enfekte olmayan hücrelerin sitokin ilişkili indüklediği apoptoz olarak düşünülmektedir. Bu mukozal bariyerdeki hasar, bağırsak bağışıklık sisteminin yapısında ve işlevinde olan bu bozulma ile birlikte sürekli bakteriyel translokasyona izin vermektedir.^{18, 95}

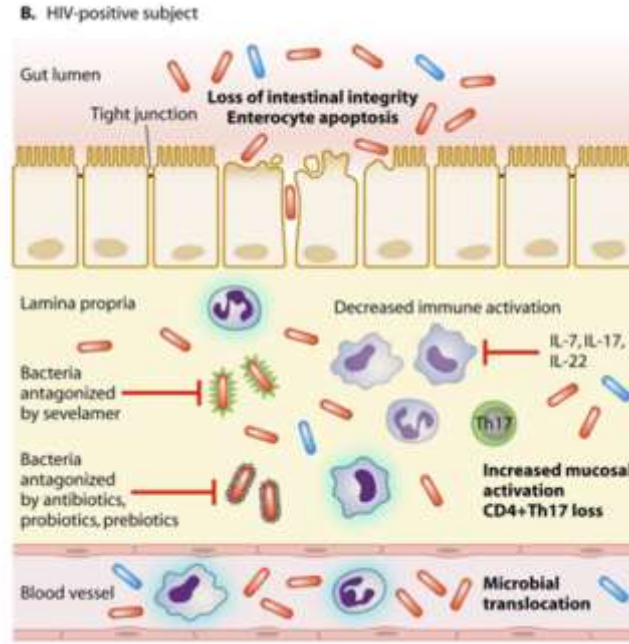
Şekil 8'de HIV veya SIV enfeksiyonunda erken ve geç dönemde ince bağırsakta meydana gelen patolojik değişiklikler şematize edilmiştir.¹⁸



Şekil 8. Bağırsakta HIV/SIV enfeksiyonunda ince bağırsağın patolojik belirtileri.¹⁸

CD4+ T hücrelerinin tükenmesi erken HIV enfeksiyonunda (birincil aşama) meydana gelir. Birincil aşamada enflamatuvar sitokinlerin üretimi, bağırsak bariyerinin bozulmasına ve mikrobiyal translokasyona yol açar ve enflamatuvar ortamı şiddetlendirir, viral replikasyonu artırır. Mukozal bağışıklıktaki düzensizlik ve anti mikrobiyal peptit (AMP) üretimindeki azalma, kronik HIV enfeksiyonunda bakteriyel aşırı büyümeye ve değişmiş '*Pattern Recognition Receptors*' (PRR) ifadesine yol açar. Sonuç olarak kalıcı bağırsak iltihabı ile viral replikasyonun artmasına ve CD4+ T hücrelerinin ciddi şekilde tükenmesine yol açar.

Bağırsak Th17 hücreleri, özellikle mukozal bölgelerdeki antimikrobiyal bağışıklıkta ve enterosit homeostazını sürdürmede önemli rol oynamaktadır. Mukozal homeostazise baktığımızda, proinflatuvar hücreler olarak Th1 hücreler (IFN salgılar) ve Th17 CD4+ hücreler (IL-17, IL-22 salgılar) söz konusuysen; anti-inflatuvar özellikle regülatör T hücreler görev almaktadır. HIV enfeksiyonunda düşük bir Th17 /T regülatör hücre oranı ve bozulmuş bir homeostazis bulunmaktadır. Şekil 9'de HIV pozitif hastalardaki mikrobiyal translokasyon patogenezi şematize edilmiştir.⁹⁵



Şekil 9. HIV ile enfekte hastalarda mikrobiyal translokasyonun patogenezi⁹⁵

HIV, sıkı bağlantı kaybı, enterosit apoptozu, lokal immün aktivasyon ve CD4+ Th17 hücrelerinin tükenmesi ile bağırsak epitel bariyerinde hasara neden olur. Patojenik bakterilerin ve mikrobiyal ürünlerin bağırsak lümeninden lamina propriyaya ve sistemik dolaşıma geçmesine neden olur. Sonuç olarak lokal immün aktivasyonu daha da şiddetlenir.

Mikrobiyomun aynı zamanda mukozal immünette IgA yanıtlarını yönlendirme yeteneği vardır. Mukozal dokularda lamina propriadaki salgılayıcı IgA, patojenlerden koruma görevi görebilir, mikrop-epitel etkileşimlerini bloke edebilir, yer değiştirirse mikropları lamina propriadan temizleyebilir ve kendisi mikrobiyotayı şekillendirebilir. HIV enfeksiyonu sırasında CD4+ T hücrelerinin ve özellikle B hücrelerinin sınıf geçişini indükleyen T foliküler yardımcı (Tfh) hücrelerinin kaybı göz önüne alındığında, değişen mikrobiyomun başka bir sebebinin, mukozada IgA kontrolünün kaybı olduğu söylenebilir.⁹⁶

Mikrobiyal translokasyon ilişkili immün aktivasyon ve inflamasyonu gösteren çeşitli biyobelirteçler araştırılmıştır. Mikrobiyal translokasyonun immün aktivasyona ne ölçüde katkıda bulunduğunu değerlendirmek, güvenilir bir biyobelirteç olmaması nedeniyle zordur. Yaygın olarak ölçülen belirteçler arasında plazma lipopolisakkarit (LPS), bakteriyel 16s rDNA, sCD14, LPS bağlayıcı protein (LBP) ve anti-endotoksin çekirdek antijen immünoglobulin (EndoCab) bulunmaktadır. LPS (gram negatif bakteri yıkım ürünü) ve bakteriyel 16s rDNA

mikrobiyal translokasyonun doğrudan ölçümleridir. Ancak her iki test de tutarsızlık olmaktadır ve kontaminasyona karşı hassastır. sCD14, monositler ve makrofajlar tarafından salgılanır, LPS ve gram-pozitif hücre duvarı bileşenlerine bağlanabilir. Bununla birlikte, mikrobiyal translokasyonun spesifik bir belirteci değildir, çünkü monosit aktivasyonu ile de indüklenebilir ve hepatositler tarafından akut faz reaktanı olarak üretilir. Monosit/makrofaj aktivasyon belirteci olarak düşünülmektedir. Bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), enterosit hasarının bir biyobelirteci ve bağırsak permeabilite göstergesi olarak kullanılmaktadır, bazı çalışmalarda plazma LPS ve sCD14 ile ilişkili bulunmuştur. LPS ayrıca monositler üzerinde ‘doku faktörü’ ekspresyonunu indükleyebilir. Doku faktörü pıhtılaşma kaskadının başlatıcısıdır ve monositler üzerindeki ekspresyonu D-dimer seviyeleri ile ilişkilidir. D-dimer yüksekliği koagülopati ve KVH riski ile ilişkilidir ve ART kullanan bireylerde mikrobiyal translokasyonun, bu yol üzerinden kardiyovasküler hastalık artışına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. ART ile bu biyobelirteçlerin normal düzeylere gerilemediği görülmüştür.^{91,95,97}

Mikrobiyal translokasyonun HIV hastalığının ilerlemesi, ART'ye yanıt ve AIDS dışı komorbiditelerin gelişimi üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle; mikrobiyal translokasyonu önlemeyi ve azaltmayı amaçlayan yeni terapötik müdahaleler araştırılmaktadır. Bu araştırmaların ana konuları bağırsak mikrobiyomunun modifikasyonu, enterosit bariyerinin güçlendirilmesi, mukozal aktivasyon ve lokal enflamasyonun azaltılması ile bağırsaktan transloke edilen mikrobiyal biyoürünlerin temizlenmesi şeklinde çeşitli stratejiler üzerinedir.

2.9. HIV Enfeksiyonunda İmmün Aktivasyon ve Disbiyozis İçin Güncel Tedavi Yaklaşımları

HIV ile yaşayan bireylerde kronik inflamasyonu, immün aktivasyonu azaltmaya ve disbiyozu engellemeye yönelik tedavi stratejileri tüm Dünya’da güncel bir tartışma konusudur. İmmün aktivasyon, değiştirilebilir yaşam tarzı risk faktörleri ile birlikte komorbiditelerin gelişimi üzerindeki etkilerini artırabilir. HIV ile yaşayan bireylerde de yaşam tarzı değişiklikleri ile kronik inflamasyonun ve sürekli immün aktivasyonu azaltılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; fiziksel aktivitenin anti-inflamatuvar etkileri bulunmaktadır ve HIV’den bağımsız olarak KVH riskini azaltılabileceği gösterilmiştir. Sağlıklı diyet ve kilonun korunması

önerilmiştir. ART başlangıcından sonra kilo alımı İL-6, sTNF-R2, IP-10, sCD163'de beklenenden daha az bir düşüşe neden olmuştur. Alkol bağırsak mukozal hasarı, inflamasyonda artış ile ilişkilendirilmiştir. Sigara; β 2 mikroglobülin, siklofilin A, RANTES düzeylerinde artışa sebep olmaktadır.^{91,98,99}

Bunun dışında disbiyozla yönelik pre/pro/simbiyotikler ve fekal transplant gibi tedavi stratejileri üzerine çalışılmaktadır ancak henüz belirgin yarar sağladığı üzerine kanıt bulunamamıştır. Çalışmalarda bütirat ve asetat gibi bakteri kaynaklı kısa zincirli yağ asitlerinin epitel bariyerlerini desteklediği, antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve hücrel metabolizmayı etkilediği gösterilmiştir. Oksijen ve nitrojen radikallerini azaltmak adına diyetle nitrojenin kısıtlanması da diğer bir öneridir.¹⁸

Statin, hidrosiklorokin, prednizolon, COX-2 inhibitörü gibi antiinflamatuvar ajanlar, sitokin terapileri (IL-2, IL-7, IL-21) ve immünmodulatorler (TNF blokeri gibi) üzerine de çalışmalar devam etmektedir. Latent HIV rezervuarını üzerine etkin ART çalışmaları da yapılmaktadır. INSTI bazlı rejimlerde, disbiyoz ve mukozal inflamasyon daha az görülmektedir. Çalışmalarda, yeterli viral supresyon sağlansa da ikili rejimlerde üçlü rejimlere kıyasla inflamasyon markerleri daha yüksek saptanmıştır ve latent HIV'e etkisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle toksisitesi daha az olmasına rağmen ikili yerine üçlü tedavi rejimlerini tercih edilmesi de diğer bir tartışma konusudur.¹⁰⁰

2.10. Klotho Protein ve Diğer Biyobelirteçler

2.10.1. Klotho Protein

Klotho geni, ilk olarak farelerde, bozulduğunda yaşlanmayı hızlandıran ve aşırı eksprese edildiğinde yaşam süresini uzatan bir "yaşlanma baskılayıcı" gen olarak tanımlanmıştır. Klotho (kl) basitçe, daha çok böbrekte üretilen ve aminoterminal hücre dışı alanın sistemik dolaşıma dökülmesiyle işlev gören, yaşlanma karşıtı, tek geçişli bir membran proteindir. Dolaşımdaki çözünür Klotho seviyeleri yaşla birlikte azalmaktadır. Klotho geni yaşa bağlı hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. İnorganik fosfor (Pi) ve D vitamini metabolizmasının düzenlenmesi, yaşlanma, kronik hastalık gelişimi, oksidatif stresin düzenlenmesi, büyüme faktörü sinyali ve iyon homeostazı dahil olmak üzere birçok pleiotropik

aktivitelere sahip humoral bir faktör olarak işlev görür. Ayrıca Klotho'nun hücre içi formu, retinoik asitle indüklenebilir gen-I (RIG-I) ile ilişkili 'inflamasyon aracılı' hücrel yaşlanmada, RIG I'i bağlayarak enflamasyonu baskılar.^{101,102}

Antik Yunan mitolojisinde Klotho (veya Clotho), Lechesis ve Atropos (Moirai veya Üç Kader); Zeus ve Themis'in kızlarıdır ve yaşam süresini belirlemektedirler. Yaşam ipliğini Klotho'nun eğirdiğine, Lechesis'in uzunluğunu belirlediğine ve Atropos'un da onu kestiğine inanılmaktadır. Klotho geni adını yaşam ipliğini eğiren Moirai'den almıştır.¹⁰¹

Klotho'nun keşfinden bu yana, Klotho ailesi üyeleri olarak iki ilgili paralog, β Klotho ve γ Klotho da tanımlanmıştır. Klotho, diğer iki üyeden ayırt edilebilmesi için α Klotho olarak da adlandırılmaktadır. Bu üç Klotho protein, fibroblast büyüme faktörü (FGF) reseptörleri (FGFR'ler) ile kurucu ikili kompleksler oluşturarak işlev görürler.¹⁰²

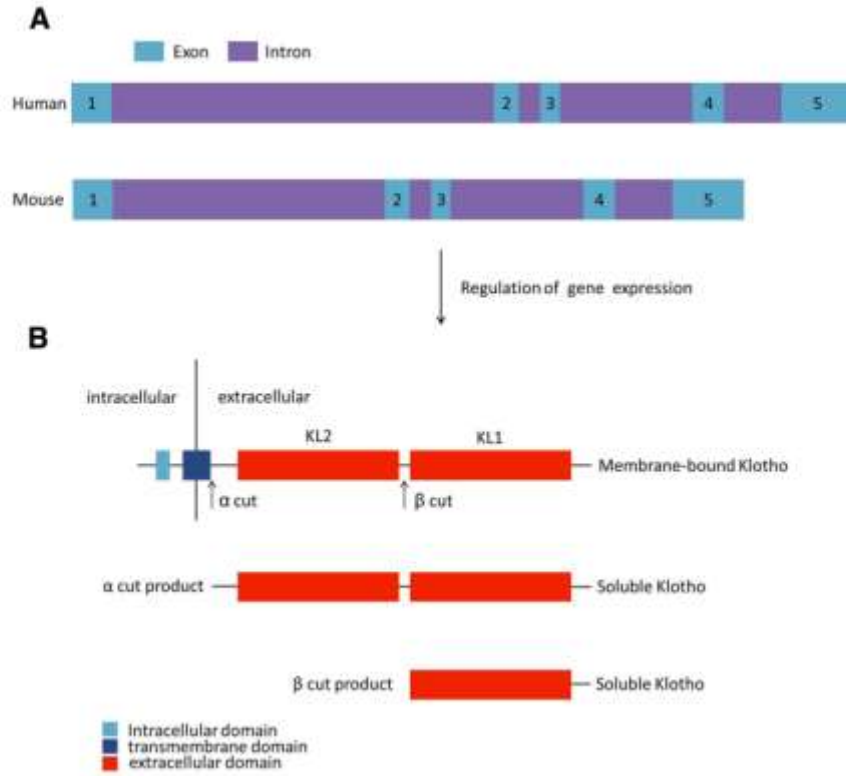
Klotho geni beş ekzondan oluşmaktadır. Beş ekzon, plazma membranında ve golgi cisimciğinde bulunan tip 1 tek geçişli transmembran glikoproteini (sırasıyla fare ve insanda 1014 ve 1012 aminoasit) kodlamaktadır. Hücre içi alan çok kısadır (yaklaşık 10 amino asit) ve fonksiyonel alanları yoktur. Hücre dışı alan sakkaritler, glikoproteinler ve glikolipitlerdeki β -glikozidik bağlantıyı hidrolize eden aile 1 glikozidazlar ile amino asit dizisi homolojisine sahip KL1 ve KL2 olmak üzere iki iç tekrara sahiptir. İki iç tekrar arasındaki bağlayıcı bölge, proteolitik bölünme için potansiyel bir alan oluşturan dört temel aminoasit (Lys-Lys-Arg-Lys) içermektedir. Glikozidaz ile sekans homolojisine rağmen, glikozidaz enzimatik aktivitesi rekombinant Klotho proteininde tespit edilemez. Klotho in vitro olarak zayıf β -glukuronidaz aktivitesi gösterir ve β -glukuronidaz ve/veya sialidaz aktivitesi yoluyla biyolojik etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Klotho'nun ekstraselüler alanı ADAM10 ve ADAM17 gibi membran proteazları tarafından parçalanır ve kan, idrar ve beyin omurilik sıvısına salınır. Bu bölünmüş Klotho da hedef hücreler üzerinde endokrin, otokrin ve parakrin hormon olarak işlev görür.^{103,104}

Klotho geni ağırlıklı olarak böbrekte distal kıvrımlı tübüllerde ve beyinde koroid pleksusta eksprese edilmektedir. Ayrıca hipofiz, paratiroid, pankreas, yumurtalık, testis ve plasenta dahil olmak üzere çeşitli endokrin organlarda da ifade edilmektedir. Klotho geni dokuya özgü eksprese edilmesine rağmen, buradaki önemli konu, klotho ekspresyonundaki bir kusur sistemik fenotiplere neden olmaktadır. Bu da Klotho'nun endokrin sistemlerin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini

düşündürmüştür.^{101,104} Klotho ailesinin diğer üyeleri olan β -Klotho ve γ -Klotho da tip 1 tek geçişli transmembran proteinleridir. β -Klotho en çok karaciğerde eksprese edilmektedir, bunu gastrointestinal sistem, dalak ve böbrek takip etmektedir. Daha kısa bir tip 1 tek geçişli transmembran proteini olan γ Klotho ise böbrek, deri ve gözde bulunmaktadır.^{101,103}

Klotho proteininin iki formu, membran Klotho ve salgılanan Klotho olarak bulunmaktadır. Bazı kaynaklarda intrasellüler Klotho olarak üçüncü bir formdan da bahsedilmektedir. Her bir formu farklı işlevlere sahiptir.¹⁰¹

Klotho geninin ve proteininin yapısı aşağıda yer alan Şekil 10'da şematize edilmiştir.¹⁰⁵



Şekil 10. Klotho geninin ve proteininin yapısı.¹⁰⁵

A.İnsan ve farelerden elde edilen Klotho genlerinin yapısı. **B.**Klotho proteininin yapısı. Çözünür Klotho proteinleri, belirtilen α ve β kesim bölgelerinde, tüm ekstrasellüler alanı veya tek KL1 veya KL2 alanlarını içeren tam uzunlukta transkript ekleme ile üretilir.

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), biyolojik etkileri için kofaktör olarak Klotho gerektiren osteosit ve osteoblast kaynaklı bir peptid hormondur.¹⁰⁶ Endokrin FGF ailesi incelendiğinde üç üyeden oluşmaktadır. FGF23 kemikten salgılanır ve fosfatın (Pi) yeniden emilimini ve aktif D vitamini sentezini (1,25-dihidroksivitamin D3 veya kalsitriol) baskılamak için böbrek üzerinde etki gösterir. FGF19, beslenme

üzerine bağırsaktan salgılanır ve safra asidi sentezini baskılamak ve insüline benzer metabolik tepkileri indüklemek için karaciğere etki eder. Buna karşılık, FGF21 açlık üzerine karaciğerden salgılanır ve glukagonunkine benzer metabolik yanıtları indüklemek için yağ üzerine etki eder. Tüm bu endokrin FGF'ler fizyolojik koşullar altında FGFR'lere bağlanmak için Klotho'ya ihtiyaç duyar. FGFR'ler çeşitli organlar tarafından ifade edildiğinden, Klotho'nun dokuya özgü ifadesi, bu endokrin FGF'lerin hedefine göre belirlenir. α Klotho böbrek ve paratiroid bezlerinde eksprese edilir ve bu da onları FGF23'ün hedef organları haline getirir. Benzer şekilde, FGF19, FGFR4'e bağlanmak için β Klotho'ya ihtiyaç duyar. Karaciğer β Klotho ve FGFR4'ü birlikte eksprese eder ve bu nedenle FGF19'un hedef organıdır. FGF21 de FGFR1c'ye bağlanmak için β Klotho'ya ihtiyaç duyar. Yağ, β Klotho ve FGFR1c'yi birlikte eksprese eder ve bu nedenle FGF21'in hedef organıdır. γ Klotho böbrek ve yağda, en çok da gözde eksprese edilir. γ Klotho; FGFR1b, FGFR1c, FGFR2c ve FGFR4 ile kompleksler oluşturur ve FGF19 tarafından FGFR aktivasyonunu destekler. Bununla birlikte, fizyolojik işlevi henüz belirlenmemiştir.¹⁰²

Aterosklerozis, vasküler kalsifikasyon, diyabet, osteoporozis, osteoartrit ve kronik böbrek hastalığı (KBH) dahil yaşlanma ile ilgili birçok hastalık inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. FGF23 ve Klotho; renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron, nitrik oksit sistemi ve enflamasyon dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler ve renal fonksiyon kontrol mekanizmalarına müdahale eder. Enflamasyon ile ilgili olarak, FGF23 hem kardiyovasküler sistemde hem de böbreklerde yüksek CRP ve IL-6 seviyeleri ile doğrudan ilişkilendirilirken; Klotho, periton diyalizindeki KBH'li evre 5 hastalarda IL-6 ile ters ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁷ Bir başka derlemede ise KBH'deki klinik çalışmalarda, artan FGF23 seviyeleri ile IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) gibi pro-enflamatuar sitokinlerde yükselmeler arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtilmiştir.¹⁰⁸ Klotho ve inflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki vardır. İnflamasyonun bir yandan FGF23 salınımını teşvik edebileceği ve diğer yandan Klotho sentezini inhibe edebileceği deneysel modellerdeki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hipotezler üzerine yapılan KBH, diyaliz hastaları ve koroner arter hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar da bu hipotezi desteklemiştir.

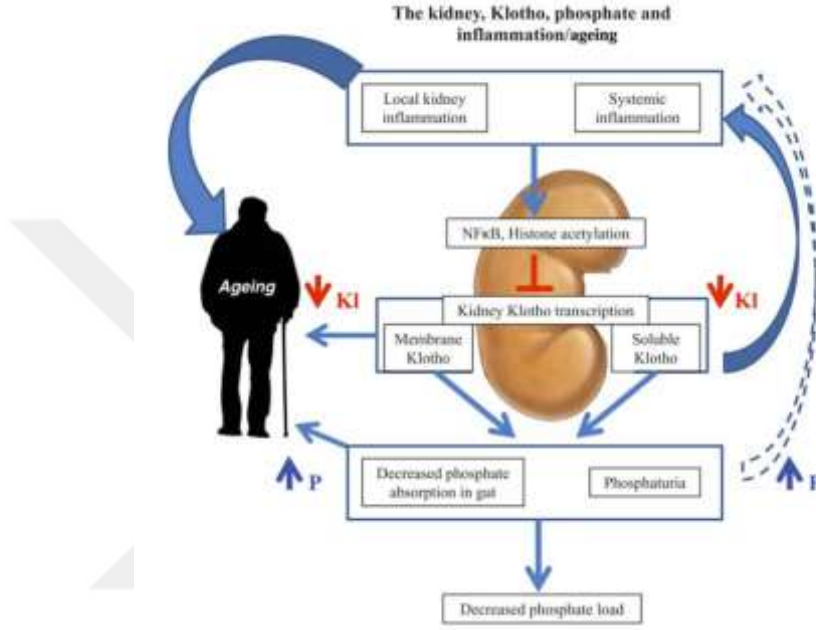
Böbrekler, kemik-böbrek-bağırsak eksenini olarak bilinen ayrılmaz bir ağına parçasıdır. Bu eksenin en önemli rolü anahtar modulatorler FGF23, PTH ve 1-25-dihidroksivitamin D'nin yardımıyla, serum kalsiyum ve fosfatın tübüler rezorpsiyonunu değiştirerek mineral metabolizmasını düzenlemektir. Fosfotoksisteyi

önlemek için, FGF23 seviyeleri diyet ile emilen fosfat miktarı ile korelasyon içinde yükselir ve düşer. Böbrek hasarı oluştuğunda ve böbrek fonksiyonu azaldığında, kemik ve mineral homeostazının bozulması kaçınılmazdır. Bu olay kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozukluğu olarak adlandırılır ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile değişen kalsiyum, fosfat, PTH, 1-25-dihidroksivitamin D ve FGF23 seviyeleri ile ilişkilidir. KBH'nin erken evrelerinde, renal FGF23 yardımcı reseptörü α Klotho'nun ekspresyonu böbrek hasarına yanıt olarak azalır ve fonksiyonel nefronların kaybıyla birlikte giderek düşerek FGF23'ün fizyolojik etkilerine karşı kısmi direnç sağlar. Kompansatuvar bir mekanizma olarak, nötr fosfat dağılımını korumak amacıyla FGF23 seviyeleri ise normal değerlerinin 1000 kat üzerine çıkar. Son dönem böbrek hastalığında ise, FGF23'un bozulmuş böbrekler üzerindeki direnci nedeniyle aşikar hiperfosfatemiyi ortaya çıkar. Bu metabolik bozukluklar öncelikle KBH'de gözlenen immün fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamasyon, anemi, vasküler kalsifikasyon, iskelet kası atrofisi ve kardiyak hipertrofi gibi ilişkili patolojilere katkıda bulunarak erken ölümle sonuçlanır. Klinik çalışmalarda FGF23'ün ayrıca immün fonksiyon bozukluğunu, sistemik enflamasyonu ve kardiyak hipertrofiyi doğrudan desteklediği gösterilmiştir.^{103,108,109}

Başka bir açıdan bakıldığında; TGF β 2, TNF α ve pro-inflamatuar transkripsiyon faktörü NF κ B'nin; FGF23 salınımı ve 1-25-dihidroksivitamin D oluşumuna etkisi, FGF23'ün inflamasyonla yakın ilişkisini göstermektedir. 1-25-dihidroksivitamin D'nin etkileri sadece mineral metabolizmasının düzenlenmesi ile sınırlı olmayıp, inflamasyonun inhibisyonu da dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonları etkiler. FGF23'ün enflamasyon tarafından uyarılmasının, anti-inflamatuar 1-25-dihidroksivitamin D oluşumunu baskıladığı için bir yükseltici işlevi gördüğü düşünülmektedir. Benzer hipotez olarak yine inflamasyon ve mineralokortikoid fazlalığı sırasında artan FGF23 salınımı, KBH dahil olmak üzere birçok hastalığın olumsuz seyri arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.¹⁰⁹

Kan Pi düzeylerinin insanlarda tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkisi olduğu yapılan son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle Pi dengesinin sağlıkta nasıl korunduğunu ve hastalıkta nasıl bozulduğunu anlamak giderek daha önemli hale gelmiştir. Hem Klotho hem de FGF23 eksikliği olan farelerde, erken yaşlanma özellikleriyle birlikte hiperfosfatemiyi ve yüksek serum aktif 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri geliştirdiği gözlenmiştir.¹¹⁰ Fosfat metabolizmasının düzensizlikleri, özellikle KBH'de yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyon ve ölüm gibi

‘yaşlanma’ özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Hiperfosfotami ve pozitif fosfat dengesi KBH’nın belirgin özelliklerindendir ve Klotho proteinin fosfat metabolizması üzerine etkileri düşünüldüğünde; klothonun yaşlanma, ölüm ve asıl olarak inflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Şekil 11’de Klotho ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla inflamasyon kaynaklı yaşlanmanın modüle edilmesinde böbreğin rolü şematize edilerek anlatılmıştır.^{103,104}



Şekil 11. Klotho ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesi yoluyla inflamasyon kaynaklı yaşlanmanın modüle edilmesinde böbreğin merkezi rolü.¹⁰⁴

Kl, Klotho; P, Fosfat.

Sistemik immün aktivasyon ve demir yollarındaki değişiklikler KBH'de birbiriyle bağlantılıdır, çünkü inflamatuvar ortam fonksiyonel demir eksikliğinin patolojisine katkıda bulunur. Deneysel çalışmalar da hem enflamasyonun hem de demir eksikliğinin sistemik FGF23 sentezi ve sekresyonunun yeni düzenleyicileri olduğunu göstermektedir.¹⁰⁸

Dolaşımdaki çözünür Klotho'nun evre 2 KBH'de erken dönemde azalmaya başladığı ve idrar Klotho'sunun muhtemelen daha da erken dönemde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca veriler, KBH'de Klotho eksikliğinin oksidatif stresin indüklediği renal tübüler ve vasküler hücre yaşlanmasını artırabileceğini ve kusurlu endotelial fonksiyon ve bozulmuş vaskülogenez ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Bu bulgular birlikte, Klotho eksikliğinin KBH ve ekstrarenal komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu

göstermektedir. Bu nedenle, çözünür Klotho eksikliği, KBH'nin erken ve hassas bir biyobelirteci olarak hizmet ederek tanısal potansiyele sahip gibi görünmektedir ve birçok çalışmada kullanılmaktadır.¹⁰⁵

Klotho, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1, rapamisin hedefi, siklik adenosin monofosfat, protein kinaz C, TGF- β , p53/p21 ve Wnt sinyali dahil olmak üzere uzun ömürlülükle ilgili bir dizi evrimsel olarak korunmuş hücre içi sinyal yolunu da modüle edebilir. Ayrıca artan deneysel kanıtlar, Klotho'nun varlığının vasküler sağlık için kritik olduğunu ve uygulanmasının vasküloprotektif etkiler gösterebileceğini de düşündürmektedir.¹¹⁰ Yine yapılan çalışmalar vasküler patolojilerde, Klotho düzeyinin azaldığı yönünde sonuçlar vermiş ve kardiyovasküler hastalıklarda erken biyobelirteç olarak kullanımı gündeme getirmiştir.

Nükleer faktör κ B (NF- κ B); antiapoptotik tepkiler, oksidatif stres ve özellikle enflamatuar tepkiler gibi birçok hücrel süreci kontrol eder. Bir çalışmada Klotho ve NF- κ B arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Klotho ekspresyonu NF- κ B'ye bağlı bir mekanizma ile downregüle edilir. KBH patolojisinde NF- κ B'nin rolü düşünüldüğünde; KBH'lı hastalarda kan ve idrarda azalmış Klotho'nun gösterilmiş olması, yine Klotho'nun inflamasyondaki rolünü göstermektedir.¹⁰⁵

Klotho'nun inflamasyondaki rolünün ve yaşlanmaya bağlı kronik hastalıklar üzerindeki koruyucu etkisinin olduğu rapor edilmesi üzerine; HIV ile yaşayan bireyler üzerinde de çalışmalar planlanmıştır. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonları, bağışıklık fonksiyonu, oksidatif stres, endotel hasarı ve kardiyovasküler/metabolik hastalıklar ile Klotho düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. HIV ile enfekte hastalarda Klotho serum düzeyleri HIV negatif bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bir çalışmada Klothonun CD4+ sayısı ve GFR ile ilişkisi bulunurken, diğer bir makalede subklinik ateroskleroz ile ilişkisi bulunmuştur.^{111,112} Diğer bir makalede ise Klothonun; CD4+ sayısı, metabolik sendrom ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹¹³ Ancak HIV ile enfekte hastalar üzerinde Klotho protein ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır, daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

2.10.2. 'Intestinal fatty acid binding protein' (IFABP, FABP2)

Yağ asitleri, asetil-koenzim A'nın (asetil-CoA) sıklıkla lipogenez için hız sınırlayıcı bir enzim olarak işlev gördüğü bir dizi enzimatik reaksiyon sırasında

sentezlenir. Yağ asitleri genellikle endoplazmik retikulumda gliserol ile birleşerek triasilgliserol oluşturur. Bu sağlığa zararlı esterleşmemiş yağ asitleri, özellikle linoleik asitler ve araşidonik asitler, eikozanoidlere metabolize edilebilir. Yeterli oksijen kaynağı ile yağ asitleri oksitlenebilir ve böylece karbondioksit ve suya katabolize edilebilir. Bu sürece büyük bir enerji salınımı eşlik eder ve β -oksidasyon, yağ asidi oksidasyonunun en önemli şeklidir. β -oksidasyon sayesinde yağ asitleri önemli enerji kaynakları olup metabolizma için sinyallerde rol alırlar. Gen ekspresyonunda, hücre büyümesinde, hayatta kalma yollarlarında ve inflamatuvar yanıtlarda çok önemli bir rol oynarlar. Tüm bu karmaşık süreçler, yağ asitlerinin bağlanmasına ve taşınmasına bağlıdır, böylece lipid döngüsü dengelenerek sinyalleşmeye katılımları düzenlenebilir. Yağ asitleri, taşıma proteinlerine bağlanarak bir elektrik yüküne ihtiyaç duymadan membrandan lipoproteinler oluşturarak geçebilir. Transmembran taşımadan sonra, yağ asitleri sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteine (FABP'ler) bağlanır. Hücre içi lipid şaperonları olarak görev yapan FABP'ler, çeşitli doku ve organlarda lipid taşınması ve depolanması gibi işlevleri olan bir protein grubudur. Bu nedenle FABP'ler, yağ asitlerinin ve bunların metabolitlerinin metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar proteinlerdir. Bu protein ailesinin şu anda tanımlanmış en az dokuz üyesi vardır: L-FABP/FABP1, I-FABP/FABP2, H-FABP/FABP3, A-FABP/FABP4, E -FABP/FABP5, II-FABP/FABP6, B-FABP/FABP7, M-FABP/FABP8 ve T-FABP/FABP9. İnsanda bağırsaklarda bulunan, bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteini (FABP2 olarak da bilinen I-FABP) bulunmaktadır ve kodlayan gen kromozom 4'ün q28-q31 bölgesinde bulunmaktadır. FABP2 ince barsak villuslarının olgun enterositlerinde, en çok da distal barsakta eksprese edilir. FABP2 proteini en çok, enterositlerin apikalinde villus bölgesindeki emici hücrelerde bulunmuştur. FABP2, hücre zarı bütünlüğü tehlikeye girer girmez dolaşıma salınabilir ve ardından renal sistem tarafından temizlenir. Bağırsakta yüksek oranda ifade edildiğinden, dolaşımdaki ve idrardaki FABP2 seviyesi de potansiyel bağırsak epitel hasarına işaret eder. Bu nedenle, dolaşımdaki FABP2, bağırsak hasarının veya hücre ölümünün potansiyel bir biyolojik belirtici olarak görülmektedir. Akut mezenterik iskemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, nekrotizan enterekolit, Çölyak hastalığı gibi birçok enterosit hasarı ile giden hastalıklarda serum ve idrar düzeylerinin artışı gösterilmiştir.¹¹⁴

HIV/AIDS hastalığının patogenezi incelendiğinde; HIV ilişkili enteropati, mukozal enflamasyon, anormal sitokin üretimi, immün disregülasyon, mikrobiyal

translokasyon ve disbiyosiz gibi patolojik olayların sonucunda çeşitli derecelerde enterosit hasarı ve bağırsak permeabilitisinde artış görülmektedir. HIV ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda bağırsak hasarının çeşitli doku kaynaklı plazma biyobelirteçleri (bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), zonulin ve rejenere adacıktan türetilen protein-3 α (REG3 α)) ve mikrobiyal translokasyonun ilişkili mikroorganizma kaynaklı plazma çeşitli biyobelirteçleri (1,3- β -D-Glukan (BDG), lipopolisakarit (LPS), 16s rRNA, bakteriyel flagellin) ile ilgili anlamlı değişiklikler bulunmuştur.^{115,116} Dolaşımdaki bağırsak yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) ve rejenere adacıktan türetilen protein-3 α (REG3 α), HIV ile yaşayan bireylerde iki doğrulanmış bağırsak hasarı belirteçidir.¹¹⁷

2.10.3. Yüksek Hassasiyetli- C Reaktif Protein (high sensitive-CRP, hassas-CRP)

C- reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından sentezlenen ve seviyesi enflamasyona yanıt olarak yükselen pentamerik bir proteindir. Adını pnömokokların C-polisakariti ile reaksiyona girme kapasitesinden alır. Protein, merkezi bir gözenek etrafında simetrik olarak düzenlenmiş, her biri yaklaşık 23 kD'lik bir moleküler ağırlığa sahip, kovalent olmayan bir şekilde ilişkili beş özdeş alt birimden oluşur. CRP ve bu yapıya sahip ilgili proteinler, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde yer alan bir model tanıma molekülleri ailesi olan pentraksinler olarak adlandırılır. TLR aktivasyonuna veya proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salgılanan, evrimsel olarak korunmuş bir protein ve klasik bir akut faz reaktanıdır.

CRP, birincil olarak bir enflamatuvar/enfeksiyöz sürecin akut fazı sırasında CRP'nin transkripsiyonundan sorumlu gen üzerindeki IL-6 etkisiyle indüklenen bir akut faz reaktan proteinidir. Ana işlevi, fosfokolini bağlama yeteneğidir, böylece hem bu parçayı gösteren yabancı patojenlerin hem de hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasına izin verir. CRP aynı zamanda kompleman sistemini aktive edebilir ve Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücelere bağlanabilir, bu sayede hem humoral hem de hücresel efektör inflamasyon sistemleri ile etkileşime girerek patojenlerin ve hedeflenen hücrelerin eliminasyonunu başlatabilmektedir.

CRP'nin hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkileri vardır, ancak birincil etkisi antiinflamatuvar olduğu düşünülmektedir. Patojenlerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını teşvik edebilmekte, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesini artırarak antiinflamatuvar etki göstermektedir. Proinflamatuvar

etkileri, kompleman sisteminin aktivasyonunu ve monositlerde inflamatuvar sitokinlerin ve doku faktörünün indüksiyonunu ve IL-6 reseptörünün dökülmesini içerir. Ayrıca fagositler üzerindeki immünoglobulin G (IgG) Fc-gama reseptörlerine doğrudan bağlanarak fagositozu destekler.^{118,119,120}

CRP'nin apoptoz sürecinde de önemli bir rolü vardır. Fc-γ reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla interlökin-1β (IL-1β), tümör nekroz faktörü-α (TNFα) ve reaktif oksijen türlerini gibi proapoptotik sitokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini uyardığı gösterilmiştir. Monositlerde p53'ün up-regülasyonunu indükler.¹¹⁹

CRP, aterosklerotik plak gelişimi ile olduğu kadar plakların destabilizasyonu ve tıkaçıcı trombüslerin oluşum ile de ilişkilendirilmiştir. CRP'nin vasküler endotelyumun glikokaliksini zedelediği ve aterogeneze ilk adım olarak kabul edilen endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler, CRP'nin yüksek serum veya plazma konsantrasyonları ile altta yatan ateroskleroz prevalansı, tekrarlayan kardiyovasküler olay riski ve CRP arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde hs-CRP kullanımını destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.^{118,121}

Yüksek hassasiyetli CRP; CRP konsantrasyonunun, çok düşük CRP seviyelerini ölçmek ve ayırt etmek için tasarlanmıştır; farklı veya daha spesifik bir ayırıcı tanı değil, daha düşük CRP düzeylerinin saptanmasını sağlamaktadır. Düşük dereceli inflamasyonun gösterilmesinde daha faydalı ve yol göstericidir.

Düşük dereceli inflamatuvar durum, enfeksiyon veya doku yaralanmasına yanıt olarak ortaya çıkan akut inflamasyondan birkaç önemli yönden farklıdır. Akut inflamatuvar durum, klasik inflamasyon belirtileri (şişlik, eritem, sıcaklık ve ağrı) ile ilişkilirken, düşük dereceli inflamasyon değildir. Akut inflamasyon genellikle belirgin bir CRP yanıtı gösterirken, düşük dereceli inflamasyon sadece küçük bir CRP yükselmesi gösterir. Enfeksiyona ve doku hasarına inflamatuvar yanıt, konak savunmasını, nekrotik dokunun temizlenmesini, adaptasyonu ve onarımı desteklerken, düşük dereceli inflamasyonun amacı metabolik homeostazın restorasyonu gibi görünmektedir.¹¹⁸

Yüksek hs-CRP, IL-6, D-dimer ve diğer inflamatuvar biyobelirteç seviyeleri daha önce HIV enfeksiyonunda arttığı gözlenmiştir. Bu inflamatuvar biyobelirteçler HIV hastalığının ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilendirilmiş ve yapılan geniş randomize kontrollü çalışmalarda doğrulanmıştır. Ayrıca HIV enfeksiyonunu başarılı

bir şekilde kontrol eden ART’de, bu inflamatuvar belirteçlerin serum seviyelerini azalttığını ancak normal seviyelere döndüremediğini gösteren çalışmalar vardır.⁴



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni

Çalışmaya Haziran 2022 ve Kasım 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından poliklinik şartlarında takip edilen HIV ile enfekte bireyler dahil edildi. Hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış yazılı onam belgesi alındı. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan (7 Ocak 2022 tarihli 54 no'lu karar) onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; HIV ile enfekte olmak, 18 yaş üzeri birey olmak, en az 2 yıl antiretroviral tedavi alıyor olmak, gönüllü olur formunu onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul etmek belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; 18 yaş altı olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmemek, akut hastalık ya da enfeksiyon geçiriyor olmak (dekompanse konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü/inme, KOAH alevlenmesi, CMV enfeksiyonu, COVID 19 pnömonisi, kandidiasis, toksoplazmosis vb.), hastanın son 1 ay içerisinde hastanede yatış öyküsü olması veya ameliyat geçirmiş olması, kronik enflamasyon veya enfeksiyonu olanlar (Herpes ve hepatit virüsleri gibi kronik viral enfeksiyonlar, romatolojik ve otoimmün hastalık vb.), gebelik, malignitesi olan ve kemoterapi alan hastalar, herhangi bir immünsupresif tedavi altında olan hastalar, kalıtsal immün yetmezliği olan hastalar olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak HIV negatif ve dışlama kriterlerine uygun gönüllü bireyler dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinden yaş, cinsiyet, meslek bilgileri, yaşadığı yer, öğretim düzeyi kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna ait risk faktörlerinden; sigara-alkol kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü sorgulandı. Eşlik eden hastalıklarından diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, nörolojik/psikiyatrik hastalık ve tiroid bozuklukları kaydedildi. Yine hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaya ait HIV ile ilişkili olarak tanı anındaki ve güncel CD4+, CD8+ T lenfosit hücre sayıları, CD4/CD8 oranları ve HIV RNA düzeyleri kaydedildi. Ek olarak tanı ve tedavi sonrası takiplerinde 3-4. ay, 5-7. ay ve 11-13. aylarda bulunan mevcut

değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Tüm hastaların güncel laboratuvar değerleri kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranları ve platelet/lenfosit oranları hesaplanarak kaydedildi. Hasta grupları tanı anındaki CD4+ sayısına göre CDC sınıflamasına baz alınarak evre 1 (CD4+ <200), evre 2 (CD4+ 200-500) ve evre 3 (CD4+ >500) olacak şekilde gruplandırıldı. Güncel CD4+ sayılarına göre CD4+ sayısı 500'ün altı ve üzeri olacak şekilde ayrıldı. Güncel CD4/CD8 oranı ise direkt olarak inflamasyon ve mortalite ile ilişkili olarak kabul edildiği için 1'in altı ve üzeri olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi 25'in üzeri (fazla kilolu-obez grup) ve altı (normal kilolu) olmak üzere sınıflandırıldı.

Literatürden elde edilen veriler ışığında serum hs-CRP düzeyinin normal popülasyona göre HIV pozitif hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermek amacı ile örneklem hesabı sonucunda her bir grup için kontrol ve hasta grubu olmak üzere en az 42'şer kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Aynı şekilde I-FABP için kontrol ve hasta grubu olmak üzere en az 33'er hasta tespit edilmiştir. Serum Klotho düzeyi içinse kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı düzeyde düşüklük tespit etmek üzere 70'er kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Sonuç olarak en az 70 hastanın ve en az 70 kontrol grubu kişinin çalışmaya alınması planlanmıştır.

3.2. Biyokimyasal Tetkikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların tam kan sayımında beyaz küre, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, trombosit değerleri ve serumda AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albümin, total protein, kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen; BUN), kreatinin, total bilirubin, direkt bilirubin, D-dimer, ferritin, β 2 mikroglobulin, CRP, sedimentasyon hızı, HbA1c, açlık kan şekeri, lipid profili, serum elektrolit düzeyleri ve D vitamini değerleri kayıt altına alındı.

Hasta ve kontrol grubundan Klotho, IFABP ve hs-CRP çalışılmak üzere EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı. Alınan numuneler 2000-3000 devir/dakika'da 20 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısımları vida kapaklı kriyo tüplere aktararak çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.1. Klotho, FABP2 Ve hs-CRP Serum Düzeylerinin Ölçümü

Serum örneklerinin hs-CRP düzeyleri DIAsource marka (katalog no: KAPDB4360) ticari kiti ile, FABP2 düzeyleri Cloud-Clone Corp. marka (katalog no:SEA559Hu) ticari kiti ile ve Klotho düzeyleri Cloud-Clone Corp. marka (katalog no:SEH757Hu) ticari kiti ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nın CHROMATE marka yarı otomatize mikroelisa cihazında ölçüldü. Serum örneklerinin hs-CRP(ng/ml), FABP2(pg/mL), Klotho(ng/mL) düzeyleri hesaplandı. Serum örnekleri kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda Tekrarlı ölçümler analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Friedman testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemeye varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Pozitif ve negatif korelasyon; iki değişken arasında uyumlu bir ilişki olması, değişkenin birinin değeri artarken ya da azalırken diğer değişkenin değeri de diğer ile aynı şekilde artıp azalması olarak tanımlanmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 84 HIV ile yaşayan birey, 100 HIV negatif kontrol grubu olmak üzere 184 kişi alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş ortalaması $41,11 \pm 11,74(18-73)$ olarak hesaplandı. 147'si (%79,9) erkek, 37'si (%20,1) kadındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol bağımlılığına ait verilerin bulguları ve karşılaştırılması Tablo 4'te özetlenmiştir. Kontrol ve hasta grupları yaş ve cinsiyet olarak benzer bulunmuştur.

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik değişkenlerin karşılaştırılması

		Hasta (n=84) n(%)	Kontrol (n=100) n(%)	p değeri
Yaş (ortalama $\pm$ss)		41,40 $\pm$ 12,43	40,87 $\pm$ 11,17	0,759
Cinsiyet	Erkek	70(83,3)	77(77)	0,286
	Kadın	14(16,7)	23(23)	
Sigara	Hiç içmemiş	36(42,9)	35(35)	0,393
	İçmiş bırakmış	16(19)	17(17)	
	Aktif içiyor	32(38,1)	48(48)	
Alkol	Var	71(84,5)	95(95)	0,017
	Yok	13(15,5)	5(5)	
VKİ (ortalama $\pm$ss)		26,25 $\pm$ 4,06	26,31 $\pm$ 3,97	0,923

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hasta ve kontrol grubunun kronik hastalık durumları incelenmiş ve hasta grubunda dislipideminin kontrol grubunda göre yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Diğer komorbiditelerden daha sık olarak diyabetis mellitus ve hipertansiyon bulunmaktaydı. Kontrol grubunda kronik böbrek hastalığı (KBH) yokken, hasta grubunda 4 hastada KBH bulunmaktaydı. Bir hastada akciğer kanseri öyküsü, bir kontrolde ise kolon kanseri öyküsü bulunmaktaydı. 6 hastada geçirilmiş fırsatçı enfeksiyon öyküsü bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda komorbidit hastalık durumları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda kronik hastalık durumları

	Hasta (n,%)	Kontrol (n,%)
Dislipidemi	26(31)	5(5)
Hipertansiyon	8(9,5)	6(6)
Diyabetis mellitus	8(9,5)	5(5)
Psikiyatrik hastalık	5(6)	7(7)
Koroner arter hastalığı	4(4,8)	2(2)
Kronik böbrek hastalığı	4(4,8)	0(0)
Tiroid bozuklukları	3(3,6)	4(4)
MI öyküsü	2(2,4)	1(1)
KOAH/Astım	1(1,2)	1(1)
Nörolojik hastalık	1(1,2)	0(0)
Malignite öyküsü	1(1,2)	1(1)
Fırsatçı enfeksiyon öyküsü	6(7,1)	0(0)

MI: Miyokard enfarktüsü KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Hastaların HIV ile ilişkili bulguları değerlendirildiğinde tanı süresi ay olarak ortalama $71,29 \pm 39,27$ ve medyan değeri 59(24-211); tedaviye başladıktan sonra geçen süre ise ay olarak ortalama $68,76 \pm 37,74$ ve medyan değeri 57(24-211) şeklinde hesaplanmıştır. Tanı ve tedavi sürelerinin benzer olduğu görülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu için kronik inflamasyonu öngörmede kullanılabilecek inflamatuvar biyobelirteçler karşılaştırılmıştır. Serum Klotho düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak hasta grubunda daha düşük bulunurken ($p < 0,001$), serum IFABP düzeyleri hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Serum hs-CRP düzeyi için iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Biyobelirteçlere ait veriler Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6: İnflamatuvar biyobelirteçler olarak Klotho, IFABP ve hs-CRP’nin serum düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

	Hasta ortalama $\pm$ SS medyan(min-max)	Kontrol ortalama $\pm$ SS medyan(min-max)	P değeri
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	2,83 $\pm$ 0,30 2,80(2-3,82)	3,23 $\pm$ 0,34 3,13(2,7-4,04)	<0,001
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	1,35 $\pm$ 0,53 1,40(-0,48-2,79)	1,34 $\pm$ 0,43 1,39(0,01-2,07)	0,843
IFABP (ng/mL)	2,17 $\pm$ 1,29 1,89(1,24-2,44)	1,05 $\pm$ 0,09 1,04(0,98-1,08)	<0,001

Her üç biyobelirtecin hasta ve kontrol grupları ile birlikte birbirleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde serum Klotho düzeyleri ve IFABP düzeyleri arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7: Klotho, IFABP ve hs-CRP inflamatuvar biyobelirteçlerinin birbiriyle karşılaştırılması

	log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	IFABP2 (ng/mL)
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	-	r=-0,058 p=0,443	r=-0,468 p<0,001
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	-	-	r=0,075 p=0,327
IFABP2 (ng/mL)	-	-	-

Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre Klotho, IFABP ve hs-CRP'nin serum düzeyleri karşılaştırıldığında; yaş ile Klotho ve hs-CRP ile korelasyon saptanmazken, IFABP serum düzeyi ile sadece kontrol grubunda anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 8)

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre Klotho, IFABP ve hs-CRP'nin serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	r=0,001 p=0,991	r=-0,129 p=0,199
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	r=-0,020 p=0,859	r=0,058 p=0,584
IFABP2 (ng/mL)	r=0,009 p=0,936	r=0,235 p=0,019

Hasta ve kontrol gruplarında total olarak cinsiyete göre Klotho, IFABP ve hs-CRP'nin serum düzeyleri karşılaştırıldığında ise erkek ve kadın cinsiyet arasında her üç biyobelirteç için anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır. (Klotho için p=0,112; hs-CRP için p=0,967; IFABP için p=0,362). Cinsiyet açısından hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendiğinde ise yine kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunamamıştır. (Kontrol grubunda Klotho için p=0,284; hs-CRP için p=0,317;

IFABP için $p=0,892$ ve hasta grubunda Klotho için $p=0,631$; hs-CRP için $p=0,967$; IFABP için $p=0,782$ olarak hesaplanmıştır.)

Hastaların tanı aldığı süre ve tedaviye başladıktan sonra geçen süre ile biyobelirteçler karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunmamıştır. (Tablo 9)

Tablo 9: Tanı ve tedavi süresine göre Klotho, hs-CRP, IFABP ilişkisinin değerlendirilmesi

	Tanı süresi(ay)	Tedavi süresi(ay)
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	$r=-0,006$ $p=0,958$	$r=-0,007$ $p=0,948$
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	$r=-0,131$ $p=0,234$	$r=-0,075$ $p=0,495$
IFABP (ng/mL)	$r=-0,036$ $p=0,745$	$r=-0,061$ $p=0,583$

Hastaların CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayıları, CD4/CD8 oranı ve serum HIV RNA düzeyi bulguları tanı anındaki ve tedavi sonrası 3-4., 5-7., 11-13. aylara ve güncel değerlere göre Tablo 10’da sunulmuştur. Tedavi sonrası CD4+ sayısının yükseldiği ve CD4/CD8 oranında düzelme olduğu, HIV RNA düzeylerinin ise 3. aydan itibaren negatifleştiği görülmektedir.

Tablo 10: Hastaların tanı anında ve 3-4., 5-7., 11-13. aylarda ve güncel bakılan HIV ilişkili bulguları

	CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mL)	CD8+ T lenfosit sayısı (hücre/mL)	CD4/CD8 oranı	HIV RNA (kopya/mL)
	medyan(min-max)	medyan(min-max)	medyan(min-max)	medyan(min-max)
Tanı	358(49,80-968)	868(232-5258)	0,42(0,06-4,43)	133000(1600-10700000)
3-4.Ay	570(105-1660)	861(380-1769)	0,604(0,1-1,83)	0(0-4050)
5-7.Ay	611,5(75,2-1490)	892,5(221-2130)	0,66(0,11-2,45)	0(0-910)
11-13.Ay	664,5(108-1837)	811(344-2300)	0,75(0,13-1,96)	0(0-790)
Güncel	699,5(236-2320)	675(315-2163)	1,01(0,23-3,28)	0(0-180)

HIV ile enfekte çalışma grubunda tanı anındaki CD4 T lenfosit hücre sayısına bakılarak CDC evrelemesine göre evre 1 (CD4+ >500), 2 (CD4+ 200-500) ve 3 (CD4+ <200) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır. Evre 1’de 20 (%23,8), evre 2’de 44 (%52,3) ve evre 3’te 12 (%14,2) hasta bulunmuştur.

Hastaların tanı anında bakılan HIV ile ilişkili bulguları inflamatuvar biyobelirteçler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Serum HIV RNA düzeyi ile

hs-CRP arasında negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur. Tanı anındaki CD8+ T lenfosit sayısı ile Klotho arasında ise yine anlamlı negatif korelasyon bulunurken, CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişki bulunamamıştır. Tanıdaki CD4/CD8 oranı ile Klotho arasında pozitif zayıf korelasyon saptanmıştır. Diğer veriler tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11: Hastaların tanı anında bakılan CD4+ T hücre sayısı, CD8+ T hücre sayısı, CD4/CD8 oranı ve serum HIV RNA düzeylerinin Klotho protein, IFABP ve hs-CRP ile ilişkisi

	CD4+ T lenfosit sayısı (n=76)	CD8+ T lenfosit sayısı (n=75)	CD4/CD8 oranı (n=75)	HIV RNA (kopya/mL) (n=76)
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	r=0,056 p=0,629	r=-0,241 p=0,037	r=0,230 p=0,047	r=-0,162 p=0,163
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	r=-0,042 p=0,716	r=-0,052 p=0,657	r=0,035 p=0,765	r=-0,238 p=0,039
IFABP (ng/mL)	r=0,084 p=0,472	r=0,198 p=0,089	r=-0,064 p=0,587	r=-0,061 p=0,601

Hastaların güncel HIV ile ilişkili bulguları inflamatuvar biyobelirteçler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve anlamlı bulgu saptanmamıştır, veriler Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12: Hastaların güncel bakılan CD4+ hücre sayısı, CD8+ hücre sayısı, CD4/CD8 oranı ve serum HIV RNA düzeylerinin Klotho protein, IFABP ve hs-CRP ile ilişkisi

	CD4+ T lenfosit sayısı (n=76)	CD8+ T lenfosit sayısı (n=75)	CD4/CD8 oranı (n=75)	HIV RNA (kopya/mL) (n=76)
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	r=-0,071 p=0,520	r=-0,193 p=0,079	r=0,074 p=0,505	r=-0,143 p=0,194
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	r=0,132 p=0,231	r=0,074 p=0,502	r=0,040 p=0,718	r=0,062 p=0,576
IFABP (ng/mL)	r=0,055 p=0,622	r=0,016 p=0,884	r=-0,018 p=0,874	r=0,131 p=0,237

Hastaların aynı zamanda CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayıları, CD4/CD8 oranı ve HIV RNA düzeyi bulgularının zaman içerisindeki değişimi ve serum Klotho, IFABP ve hs-CRP ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. HIV ile ilişkili bahsedilen bulguların zaman içerisindeki değişimleri ile ilgili beklenildiği üzere istatistiksel anlamlı ilişkiler bulunmuştur. (Zamana göre değişimler CD4+ T lenfosit

sayısı için $p<0,001$, CD4+ T lenfosit sayısı için $p=0,005$, CD4/CD8 oranı için $p<0,001$ ve HIV RNA için $p=0,013$ olarak hesaplanmıştır.) İnflamatuvar biyobelirteçler ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir. (CD4+ T lenfosit sayısındaki zaman içerisindeki değişim ile karşılaştırılmalarına bakıldığında Klotho için $p=0,734$, IFABP için $p=0,272$, hs-CRP için $p=0,665$; CD8+ T lenfosit sayısındaki zaman içerisindeki değişim ile karşılaştırılmalarına bakıldığında Klotho için $p=0,441$, IFABP için $p=0,814$, hs-CRP için $p=0,613$; CD4/CD8 oranındaki zaman içerisindeki değişim ile karşılaştırıldığında Klotho için $p=0,731$, IFABP için $p=0,589$ ve hs-CRP için $p=0,662$ olarak bulunmuştur.)

Tüm hastalar tedavi süreci boyunca NRTI ve INSTI ile kombine tedavi almış olup 13 (%15,5) hasta ek olarak NNRTI ve 9 (%10,7) hasta ise ek olarak PI ile kombine tedavi de almıştır. Hastaların güncel tedavi rejimleri Tablo 13’de sunulmuştur. BIC/FTC/TAF, EVG/Cobi/FTC/TAF ve DTG/ABC/3TC en sık kullanılan üç ART rejimidir. En sık kullanılan ART rejimleri ile inflamatuvar biyobelirteçler korele edildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir.

Tablo 13: Hastaların kullanmakta oldukları antiretroviral tedaviler

	n(%)
BIC/FTC/TAF	31(36,9)
EVG/Cobi/FTC/TAF	23(27,4)
DTG/ABC/3TC	20(23,8)
DTG+FTC/TDF	5(6)
DTG+3TC	3(3,6)
RAL+ FTC/TDF	2(2,4)

BIC: Biktegravir, EVG: Elvitegravir, TDF/TAF: Tenofovir Disoproksil Fumarat/Tenofovir Alafenamid, ABC: Abakavir, 3TC: Lamuvidin, DTG: Dolutegravir, FTC: Emtrisitabin, RAL: Raltegravir

Hasta grubunda bakılan güncel biyokimyasal ve kan parametreleri elde edildi ve değişkenlere ait bulgular Tablo 14’te tanımlayıcı istatistikler kullanılarak sunulmuştur.

Tablo 14: Hastalara ait güncel laboratuvar bulguları

	Ortalama±SS	Medyan(min-max)
WBC (10³/µL)	6629,76±1720,16	6250(3000-11900)
Lenfosit (10³/µL)	1953,57±583,39	1800(900-3900)
Nötrofil (10³/µL)	3957,14±1383,66	3600(1500-8500)
Hemoglobin (g/dL)	14,98±1,26	15,1(10,6-18)
Platelet (10³/µL)	239107,14±50900,09	234000(116000-354000)
ALT (U/L)	22,01±11,33	20,5(7-70)
AST (U/L)	22,84±13,14	20(12-101)
ALP (U/L)	76,40±22,69	73(41-157)
GGT (U/L)	27,53±26,32	20(7-201)
LDH (U/L)	181,04±65,56	171(102-574)
Albümin (g/L)	41,33±3,66	41,2(34,90-52,9)
Total protein (g/L)	71,53±5,21	70,9(61,1-87,7)
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,27	0,925(0,43-2,96)
BUN (mg/dL)	13,56±5,69	12,05(1,2-43,1)
GFR (mL/dk/1,73 m²)	97,57±17,77	102(20-130)
CRP (mg/L)	5,08±6,97	3,3(1-57,5)
Sedimentasyon (saat)	13,03±9,26	11(2-46)
HbA1c (mmol/mol Hb)	5,69±0,77	5,5(4,7-10,4)
Açlık kan şekeri (mg/dL)	94,97±28,33	90(59-277)
Total kolesterol (mg/dL)	189,51±43,55	184(88-333)
LDL (mg/dL)	113,63±36,39	109,2(29,2-235,2)
HDL (mg/dL)	46,28±11,82	44(24-88)
Trigliserid (mg/dL)	164,53±113,25	129(43-669)
Kalsiyum (mg/dL)	9,57±0,66	9,6(8,1-11,3)
Potasyum (mmol/L)	4,28±0,32	4,2(3,5-5,2)
İnorganik fosfor (mg/dL)	3,03±0,54	3,06(1,77-4,8)
Vitamin D (ng/mL)	22,17±9,43	21(3,8-41,8)
Ferritin (mg/dL)	48,79±41,46	41,65(3,7-288,8)
D-dimer (mg/L)	0,38±1,16	0,23(0-9,54)
ß2 mikroglobulin (ng/mL)	2,22±1,12	1,89(1,33-8,39)

Hasta grubunda inflamasyon göstergesi olarak kullanılan diğer parametrelerden güncel ve tanı anındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (TLR) hesaplanmıştır. Güncel değerlere baktığımızda

ortalama NLR değeri $2,16 \pm 0,96$ (1,45-2,29) ve ortalama TLR değeri $131,36 \pm 42,34$ (97,63-154,33) olarak bulunmuştur. Tanı anındaki ortalamaları ise sırasıyla $2,37 \pm 1,49$ (0,19-9) ve $137,63 \pm 73,38$ (14,2-421,34)'dir. Güncel değerler eş zamanlı bakılan diğer inflamatuvar biyobelirteçler ile karşılaştırıldığında ise Klotho ile TLR arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. D-dimer ve NLR arasında ise zayıf ilişki olduğu görülmüştür.(Tablo 15)

Tablo 15: Güncel NLR ve TLR değerleri ile Klotho, hs-CRP, IFABP2 ve diğer inflamatuvar parametrelerden ferritin, D-dimer, beta2 mikroglobulin arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil/lenfosit oranı	Trombosit/lenfosit oranı
log₁₀ [Klotho] (pg/ml)	r=0,069 p=0,535	r=0,355 p=0,001
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L)	r=-0,082 p=0,461	r=-0,110 p=0,320
IFABP (ng/mL)	r=-0,092 p=0,404	r=-0,127 p=0,250
Ferritin	r=-0,89 p=0,439	r=-0,116 p=0,312
D-dimer	r=0,231 p=0,049	r=0,210 p=0,075
Beta2 mikroglobulin	r=0,210 p=0,128	r=0,196 p=0,155

HIV pozitif grup güncel CD4+ T lenfosit sayısına göre 500 hücre/mL altı ve 500 hücre/mL üstü olacak şekilde iki alt grupta sınıflandırılmıştır. İnflamatuvar biyobelirteçler ve diğer güncel alınan değişkenler ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin dağılımlarına göre ortalama $\pm$ ss veya medyan (Q1-Q3) değerleri ve p değerleri Tablo 16'da sunulmuştur. D-dimer ile istatistiksel ilişki bulunmuştur.

Tablo 16: Hasta grubunda güncel CD4+ T hücre sayısı 500'ün altı ve üstü olan gruplarla diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	CD4+<500 (n=21)	CD4+>500 (n=63)	p değeri
log₁₀ [Klotho] (pg/ml) (ort±ss)	2,81±0,34	2,84±0,29	0,718
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L) (ort±ss)	1,33±0,49	1,36±0,55	0,823
IFABP (ng/mL) (ort±ss)	2,23±1,54	2,15±1,21	0,832
Ferritin (medyan (Q1-Q3))	46,5(29,35-57,15)	38,9(15,2-71,3)	0,369
D-dimer (medyan (Q1-Q3))	0,38(0,07-0,51)	0,215(0-0,31)	0,05
β2 mikroglobulin (medyan (Q1-Q3))	2,34(1,61-2,87)	1,82(1,64-2,18)	0,367

Sürekli veriler özetlenirken dağılım tipine göre ortalama±standart sapma veya medyan (Q1:ilk çeyreklik - Q3:üçüncü çeyreklik) tanımlayıcı istatistik olarak sunulmuştur.

HIV pozitif grup güncel CD4/CD8 oranına göre tabloda belirtildiği üzere iki gruba sınıflandırılmıştır. İnflamatuvar biyobelirteçler ve diğer güncel alınan değişkenler ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin dağılımlarına göre ortalama±ss veya medyan(Q1-Q3) değerleri ve p değerleri Tablo 17'de sunulmuştur. İstatistiksel anlamlı p değeri bulunmamıştır.

Tablo 17: Hasta grubunda güncel CD4/CD8 oranının 1'in altı ve üstü olan gruplarla diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	CD4/CD8<1 (n=41)	CD4/CD8>1 (n=43)	p değeri
log₁₀ [Klotho] (pg/ml) (ort±ss)	2,81±0,29	2,85±0,31	0,505
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L) (ort±ss)	1,27±0,49	1,43±0,56	0,159
IFABP (ng/mL) (ort±ss)	2,07±1,22	2,26±1,36	0,799
Ferritin (medyan (Q1-Q3))	46,5(18,7-55,1)	34,6(15,75-80,37)	0,313
D-dimer (medyan (Q1-Q3))	0,225(0-0,39)	0,24(0-0,39)	0,802
β2 mikroglobulin (medyan (Q1-Q3))	1,985(1,62-2,34)	1,87(1,645-2,23)	0,731
NLR (medyan (Q1-Q3))	2,05(1,5-2,13)	1,95(1,3225-2,33)	0,126
TLR (medyan (Q1-Q3))	138,46(95,71-150,43)	115(100,46-169,68)	0,361

Sürekli veriler özetlenirken dağılım tipine göre ortalama±standart sapma veya medyan (Q1:ilk çeyreklik - Q3:üçüncü çeyreklik) tanımlayıcı istatistik olarak sunulmuştur.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin (HIV pozitif ve negatif) vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildi ve VKİ ortalaması $26,30 \pm 4,01$ iken, medyan değeri $26,03(15,5-42,9)$ olarak hesaplandı. Tüm bireyleri %40,7'si normal kiloda iken %59,3'ü fazla kilolu ya da obezdi. Kontrol grubunda VKİ ortalaması $26,31 \pm 3,97$ iken %58'i fazla kilolu ya da obezdi. Hasta grubunda ise VKİ ortalaması $26,25 \pm 4,06$ iken %61'i fazla kilolu ya da obezdi. Hasta ve kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise benzer olduğu saptanmıştır ($p=0,923$). Çalışmadaki tüm bireyler ile HIV pozitif hasta ve HIV negatif kontrol grubu VKİ'i 25 ve 25'in altında (normal kilolu) ve VKİ'i 25'in üzerinde (fazla kilolu veya obez) olmak üzere iki alt gruba ayrılarak biyobelirteçler ile karşılaştırılmıştır. Tüm bireylerde VKİ'ye göre ayrıştırıldığında hs-CRP anlamlı bulunurken ($p=0,036$), Klotho ($p=0,149$) ve IFABP ($p=0,796$) anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde VKİ'ne göre ayrıştırılarak incelendiğinde ise yalnızca kontrol grubu içinde hs-CRP için anlamlı ilişki bulunmuştur, hasta grubu için anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 18)

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarının VKİ'ne göre Klotho, hs-CRP ve IFABP2 değişkenleri arasındaki ilişkisinin karşılaştırılması

	Hasta		P değeri	Kontrol		P değeri
	VKİ $\leq$ 25	VKİ>25		VKİ $\leq$ 25	VKİ>25	
log₁₀ [Klotho] (pg/ml) (ort$\pm$ss)	2,89 $\pm$ 0,3	2,79 $\pm$ 0,3	0,157	3,26 $\pm$ 0,33	3,21 $\pm$ 0,34	0,485
log₁₀ [hs-CRP] (mg/L) (ort$\pm$ss)	1,32 $\pm$ 0,45	1,37 $\pm$ 0,58	0,697	1,18 $\pm$ 0,4	1,44 $\pm$ 0,43	0,006
IFABP (ng/mL) (ort$\pm$ss)	1,89 $\pm$ 0,8	2,36 $\pm$ 1,52	0,242	1,06 $\pm$ 0,08	1,04 $\pm$ 0,1	0,246

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

5. TARTIŞMA

HIV/AIDS hastalarında yıllar içerisinde etkin antiretroviral ajanların kullanılmaya başlanması ile birlikte morbidite ve mortalitede ciddi azalma görülmüştür. Bununla birlikte HIV virüsünün patogenezi gereği henüz kür tedavisi bulunamamış ve bu durum yaşlanan HIV/AIDS hastalarında HIV'e özgü seyir gösteren kronik viral enfeksiyonun bir takım patolojik etkilerini gündeme getirmiştir. Bunlardan biri de HIV'in neden olduğu kronik bir viral enflamasyon ve latentliktir. Bağırsak florasında gelişen disbiyosizin de katkısı ile bu kronik enflamasyon durumu süregelen sitokin uyarımı ile birlikte immün disregülasyon ve immün yaşlanmaya neden olmaktadır. Bu patolojik süreç sistemik birçok yolağı etkilemekte, komorbiditelerin ve frailitenin gelişiminde başrolde yer almaktadır.^{1,50,55,89}

HIV/AIDS hastalarında, bu kronik inflamatuvar süreçleri aydınlatarak ART dışı önleyici ve koruyucu ek önlemler alabilmek adına çeşitli biyobelirteçler araştırılmış, inflamasyon ile birlikte immüendisregülasyon, immünaktivasyon ve immünyaşlanma durumu anlaşılmaya çalışılmıştır. Tüm sistemlerde rol alan, anti-aging protein olarak bilinen, birçok sistemik hastalıkta etkileri çalışılmış olan, inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiş Klotho protein; son zamanlarda oldukça gündemdedir.¹⁰² Bu çalışmada da Klotho proteininin HIV/AIDS hastalarında kronik enflamasyon sürecinden etkilenip etkilenmediğinin araştırılması istenmiştir. Disbiyosiz patolojisinde yer alan IFABP de disbiyosizle birlikte devam eden inflamasyonu göstermekte olup çalışmamıza dahil edilmiştir. hs-CRP enflamasyonu göstermede daha hassas ölçümler yapmakta olup enfeksiyöz hastalıklar dışında kronik metabolik hastalıklardan ve komorbiditelerden etkilemektedir. HIV'deki kronik enflamasyonu gösterme amacı ile çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, yaş ve cinsiyet olarak benzer HIV negatif ve pozitif iki grup arasındaki fark araştırılmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda kontrol grubuna göre HIV enfekte grupta Klotho proteini anlamlı düşük ($p<0,001$), IFABP anlamlı yüksek bulunurken ($p<0,001$), hs-CRP ile anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,843$).

Espuch-Oliver ve arkadaşları'nın 2022'de yaptığı HIV negatif hastalar üzerinde yaptığı 346 kişilik bir kohort çalışmasında ELİSA testiyle yapılan serum alfa-klotho düzeylerinde yaşa bağlı azalmanın olduğunu gösterilmiştir, cinsiyet

açısından farklılık saptanmamıştır.¹²² V. Guarnotta ve arkadaşları'nın HIV negatif popülasyonda yaptığı diğer bir vaka-kontrol çalışmasında ise farklı olarak cinsiyet farkı saptanmıştır. Kadınlarda erkeklerden daha fazla serum Klotho seviyeleri gözlenmiştir.¹²³ Çalışmamızda Klotho ve diğer biyobelirteçlerin serum düzeyine etkisinin olmaması adına çalışmaya yaş ve cinsiyet ile ilgili değişkenler, HIV negatif kontrol ve HIV pozitif hasta grubu için benzer seçilmiştir (yaş için $p=0,759$; cinsiyet için $p=0,286$). Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre yaş ile inflamatuvar biyobelirteçler karşılaştırıldığında; Klotho ve hs-CRP ile anlamlı korelasyon saptanmazken, sadece IFABP serum düzeyleri sağlıklı grupta yaş ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise her üç parametre ile erkek ve kadın arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Klotho protein yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde literatürde hem negatif hem pozitif korelasyonu gösteren sonuçlar bulunmaktadır.^{122,123} Bu nedenle sonuçlarımızın daha doğru değerlendirilebilmesi adına yaş ve cinsiyet ile ilgili daha fazla geniş kohortlu nedensel literatür çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Klotho proteinin literatürdeki hayvan deneyleri ve farklı hasta popülasyonları üzerinde yapılan birçok çalışmada inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Klotho proteinin inflamasyon sürecinde aşağı regüle edildiği; diğer yandan anti-inflamatuvar reaksiyonları indüklediği, proinflamatuvar sitokinleri baskıladığı, oksidatif stresi azalttığı, renal hasarı ve fibrozu engellediği, endotel hasarına karşı koruyucu etkileri ile kardiyoprotektif olduğu günümüzde artık bilinmektedir.¹²⁴ Shou-En Wu ve arkadaşlarının 2022'de yaptığı bir kesitsel çalışmada HIV negatif 11.128 hastada serum Klotho düzeyi ile beyaz küre, CRP, ürik asit ve ortalama trombosit hacmi karşılaştırılmış ve bu inflamatuvar belirteçlerle önemli oranda ilişkisi bulunmuştur. Bu çalışmada genel popülasyondaki serum Klotho seviyelerindeki azalmanın, genel bir inflamatuvar durum anlamına geldiği ve bu nedenle Klotho'nun enflamatuvar koşullarla ters orantılı olan potansiyel bir biyobelirteç görevi gördüğü yorumu yapılmıştır.¹²⁵ Bir başka çalışmada HIV negatif diyalize giren hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Klotho düzeyleri ile IL-6 ve oksidatif stress biyobelirteci olarak 8-izoprostan arasında ters yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu makalede diyalizin artmış kronik inflamasyonla karakterizasyonu göz önüne alınarak bu hastalarda azalmış Klotho seviyesi, yine artmış inflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁶

HIV/AIDS hasta popülasyonu üzerine kronik inflamasyon süreci ile ilgili birçok çalışma bulunurken, Klotho ile ilgili yapılan çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmalardan biri 2016'da yayınlanan 169 HIV ile enfekte hastada çözünür alfa Klotho'nun böbrek ve immün fonksiyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir makaledir. Bu kesitsel kohort çalışmasında HIV enfekte hastalarda serum ve idrarda Klotho düzeyi bakılmış, idrar ve serumda Klotho düzeyleri ile CD4+ T lenfosit sayısı ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Öte yandan GFR ile negatif korelasyon saptanmış, yaş ve inorganik fosfat ile korelasyon saptanmamış, diğer bulgularla ilişki bulunamamıştır.¹¹¹

Jeong ve arkadaşlarının yaptığı, 120 HIV enfekte hasta ve 20 sağlıklı kontrolün dahil edildiği diğer bir çalışmada antiretroviral tedavi altındaki HIV pozitif hastalar subklinik ateroskleroz ile Klotho ilişkisi açısından değerlendirilmiş, ters ilişkili bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HIV enfekte grupta daha düşük klotho seviyeleri saptanmıştır. Aynı zamanda en düşük Klotho seviyeleri HIV enfekte subklinik aterosklerozu olan grupta görülmüştür. HIV'deki ve aterosklerozdaki kronik inflamasyon süreci düşünüldüğünde yapılan bu çalışmada Klotho'nun HIV ile enfekte hastalardaki inflamasyon rolü üzerine hipotezimizi de destekler niteliktedir. Sonuç olarak, bu çalışmada lojistik regresyon analizleri ile α -Klotho'nun daha yüksek plazma seviyelerinin, subklinik karotis aterosklerozuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğu yorumu yapılmıştır. Bu çalışmada ayrıca HIV enfekte hastalarda bakılan yaş ve açlık kan glukozu Klotho'yla ilişki bulunurken, CD4+ T lenfosit sayısı, HIV RNA, ART süresi ve tanı süresi ile Klotho arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.¹¹²

Gutierrez-perez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2022) ise ART altında HIV ile yaşayan bireyler metabolik değişiklikler ile β -klotho ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmış, aynı zamanda kontrol ve hasta grupları arasında obezite ile diğer değişkenler kıyaslanmıştır. 179 HIV pozitif hastanın ve 82 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada iki grup arasında yine hastalarda (HIV ile yaşayan bireyler) β -klotho düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı zamanda CD4+ T lenfosit sayısı ile β -klotho düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış olup HIV RNA düzeyi anlamlı bulunmamıştır. Yaş, cinsiyet, tanı ve ART süresi ile ayrımı yapılmamıştır.¹¹³ Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada alfa-klotho yerine β -klotho bakılmıştır. İki Klotho farklı izotipler olup farklı işlevlere sahip olsa da kronik inflamasyon sürecinin farklı birden çok sitokin kaskadı ve

endokrin/metabolik sistemler üzerinden devam ettiği için benzer sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz. Literatürdeki çalışmalarda da pleotropik bir protein olan Klothonun fizyolojisi üzerine çalışmalar devam etmekte olup tam aydınlatılamamıştır.

Bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen diğerk çalışmalardan farklı olarak, Klotho proteinin ve bilinen diğerk iki inflamatuvar biyobelirteç olan hs-CRP ve IFABP'nin kronik inflamasyonu öngörmeye katkısının olup olmadığı ve kronik inflamasyon, immüendisregölasyon ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında HIV ile enfekte hasta grubundaki serum Klotho seviyeleri, literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde serum Klotho düzeyleri için kabul gören bir referans değeri bulunmamaktadır. 18-85 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde serum Klotho düzeyleri için, yaş gruplarına göre referans değerkleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ortalama Klotho düzeyi $813,8\pm461,2$; kendi çalışmamızın ortalama yaş düzeyine göre bakacak olursak 35-54,9 yaş grubu Klotho düzeyi ortalaması $796,7\pm317,4$ olarak sunulmuştur.¹²² Literatürde Klotho protein için dağılımlarına göre logaritmalarının alınması gibi farklı ölçümler de sunulmuştur. Çalışmamızda da ortalama serum Klotho düzeyi logaritmik hesaplanmış, kontrol grubu için $3,23\pm0,34$ $\log_{10}$ olarak bulunmuştur. Referans çalışmasında serum Klotho düzey dağılımı oldukça geniş dağılım göstermiş olup çalışmamızdan farklı olarak kontrolsüz HT, DM, kalp damar hastalığı, kemik metabolizmasını etkileyebilecek hastalık, kanser öyküsü gibi diğerk komorbid hastalıkları da çalışmaya dahil edilmemiştir. Klotho serum düzeylerindeki değışikliklerin ve dağılımların; literatürde farklı metodolojilerdeki çalışmalardan, hasta ve kontrol grubundaki sayı ve komorbidite, cinsiyet ve yaş dağılımı, diyet alışkanlığı, sigara/alkol bağımlılığı gibi birçok değışikenden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Klotho protein için gelecek çalışmalar ve Klotho'nun klinik kullanımına olanak sağlanması için; çalışmaların daha geniş gruplar üzerinde yaş, cinsiyet, komorbidite gibi değışkenlerinin standardize edilerek Klotho kesme değerklerinin oluşturulması gerektiğı görüşündeyiz.

Çalışmamızda Klotho ile kıyaslandığında HIV ile enfekte hastalarda güncel CD4+, CD8+ T lenfosit sayısı, bir inflamatuvar parametre olarak kullanılan CD4/CD8 oranı ve HIV RNA düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tanı süresi ve ART süresi ile de anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde yukarıda bahsedildiğı üzere Klotho proteinin, HIV enfekte hastalar üzerinde kısıtlı çalışmaları

mevcut olup; bu makalelerin çalışmamızla uyumlu ve uyumsuz bulguları bulunmaktadır.^{111,112,113} Klotho protein fizyolojisinin henüz aydınlatılamamış yönleri bulunup, HIV negatif hastalarda dahi yeni çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Çalışmamız HIV ile yaşayan bireylerde kronik inflamasyonun ve immüdisregülasyonun, Klothoya etkilerinin ve Klothonun kullanım alanlarının araştırılması için literatüre ön çalışma niteliğinde katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Bu konu üzerinde daha sonra yapılacak çalışmalar üzerine fikir ve yorum sağlayacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızda ek olarak tanı anındaki ve tedavi sonrası 3-4., 5-7., ve 11-13. aylarda retrospektif olarak bakılan HIV ilişkili veriler ve bu verilerin zaman içerisindeki değişimlerinin Klotho düzeyleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu verilerin zaman içerisindeki değişimini tek tek irdelediğimizde verilerin kendi içerisinde beklenildiği gibi anlamlı bulguları elde edilirken, Klotho ile korelasyonu saptanmamıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız verilerini literatürle kıyaslayamamak da çalışmamızda bu aşamada belirli kısıtlılıklardan söz edebiliriz. Klothoya güncel tek bir değer bakılmış olması en önemli kısıtlılıklarımızdan olup, tanı ve tedavi sürelerinin farklılığı, diğer değişkenlerin heterojen dağılımı gibi diğer kısıtlılıklar tartışmayı güçleştirmektedir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda tanı anından itibaren HIV pozitif hastalarda, belirlenmiş periyodik aralıklarda birden fazla serum Klotho düzeyine bakılması hem Klothonun fizyolojisinin anlaşılması sağlayabilir, hem de HIV ve ART'nin inflamasyon ve Klotho üzerine etkisini daha iyi ortaya koyabilir. Ayrıca eş zamanlı diğer inflamatuvar ve immünaktivasyon ile ilgili parametrelere bakılarak, konu hakkında daha doğru yorum yapılabilmesine de olanak sağlayacaktır. Öte yandan HIV enfeksiyonu evreleri açısından daha homojen gruplar ile yapılan çalışmalar da yararlı olabilir.

Çalışmaya alınan HIV ile yaşayan bireylerin tanı anındaki verileri incelediğimizde ise, Klotho ile hastalarda bakılan CD4+ sayısı ve HIV RNA ile korelasyon saptanmazken; CD8+ sayısı ile negatif ve CD4/CD8 oranı ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Tanı anındaki bulguları değerlendirme amacımız, ART öncesi hastaların evresinin ve immün sistem durumunun; ART sonrası dönemde baskılanmış viremide dahi etkilerinin devam etmesi; latentlik, immüdisregülasyon ve kronik inflamasyon düzeyi üzerine olan etkisinden dolayıdır.¹²⁷ Tanı anında bakılan CD4+ T lenfosit hücre sayısı ve CD4+ T lenfosit oranı kadar, CD8+ hücreler

de HIV ile enfekte hastalarda önemlidir. Hastalık patogenezinin baktığımızda CD4+ deplesyonu ile birlikte CD8+ hücrelerin sürekli genişlemesi (özellikle hafıza CD8+ hücreleri) HIV'deki immüdisregülasyonun ve HIV ilişkili morbiditenin temeli oluşturmaktadır. Ayrıca yapılan birkaç çalışmada latent enfeksiyon ve kronik inflamasyon için kilit rol oynayan HIV rezervuarları ile CD4/CD8 oranı arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.¹²⁸ Ek olarak yapılan geniş kohort çalışmalarında etkin ART altındaki HIV ile enfekte hastalarda düşük CD4/CD8 oranı; değişmiş CD8+ T lenfosit altgrupları, CD8+ T hücre aktivasyonu ve non-AIDS komorbiditeler ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda benzer çalışma grubunun yaptığı diğer bir çalışmada CD4+ sayısından bağımsız, yüksek CD8+ T lenfosit sayısı olan HIV ile enfekte hastaların AIDS ve AIDS dışı olaylar açısından riskli olduğu gösterilmiştir.^{129,130} Çalışmamızda tanı anındaki HIV ile ilişkili verilerin, hastaların immün durumunu ve kronik inflamasyon düzeyini doğrudan etkileyebileceğini düşündüğümüz için güncel Klotho serum düzeyi ile korelasyonunun literatür için anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bu aşamasındaki kısıtlılığımız hastaların tanı anındaki Klotho düzeylerine bakamamış olmamızdır. İleride yapılacak olan çalışmalarda yukarıda belirtildiği gibi birden fazla kez Klotho seyrinin görülmesi faydalı olacaktır. Ayrıca son yıllarda HIV ile enfekte hastalarda immüdisregülasyonda ve AIDS/AIDS dışı komorbiditeler üzerinde CD8+ T lenfosit sayısının artan önemi düşünüldüğünde; CD8+ sayısı ve Klotho düzeyi arasında bulduğumuz ilişkinin, yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. CD4+ sayısı ile korelasyon saptanamaması, hasta değişkenlerinin ve ART süresi/kombinasyonunun farklılığı gibi nedenlerden veya örneklem sayısının az olmasından kaynaklanabileceği gibi CD4+ lenfositin immünaktivasyonda, immün yaşlanmada ya da komorbidite gelişimi üzerindeki rolünün diğer parametreler (CD8+ sayısı ve CD4/CD8 oranı) kadar belirleyici olmamasından kaynaklanabilir. Bu korelasyonlarımızı literatürde benzer örneği olmadığı için kıyaslayamasak da çalışmamızda kronik inflamasyon ile başlayan immün aktivasyon ve disregülasyon sürecinin göstergesi olarak CD8+ T hücre sayıları ve CD4/CD8 oranı ile Klotho arasındaki ilişkinin gösterilmesinin, önemli bir ipucu olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

HIV ile yaşayan bireylerde %20-25 oranında etkin ART'ye rağmen CD4+ T lenfosit sayısı 500 hücre/mL'nin altında kalan bireyler bulunmaktadır. Bu duruma

devam eden immün aktivasyon ve disregülasyon, disbiyosiz ile devam eden kronik inflamasyonun neden olduğu savunulmaktadır.^{131,132} Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CD4+ sayısı <500 olan 21 (%25) hasta tespit ettik. CD4+ sayısı 500 hücre/mL'nin üstünde ve altında olmak üzere iki gruba ayırarak alt grup analizleri de yaptık ve inflamasyon markerleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Klotho serum değerleri CD4+ >500 olan grupta diğer gruba göre daha yüksek bulunurken istatistiksel anlamlı değildi (p=0,718). Çalışmamızda hasta sayımız yeterli olmadığı için alt grup analizlerinde elde edilen bu sonuç, bu konu üzerinde yorum yapmak için yeterli değildir. Daha fazla hasta sayısı, daha homojen bir gruplama (özellikle geç tanı konan hastalar ile) ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CD4+ sayısına göre ayırttığımız alt gruba hs-CRP, IFABP, ferritin, beta2 mikroglobulin ile anlamlı ilişki bulunmazken, D-dimer (p=0,05) ile anlamlı ilişki bulunmuştur. D-dimer ile alt gruplar arasındaki bu anlamlı farklılık bize; HIV ile enfekte hastalarda devam eden immüendisregülasyonun, sitokin uyarısı ve bakteriyel translokasyon ile birlikte koagülopatik yolların da aktive durumda olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Funderburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CD4+ T hücre sayımları ile ölçülen hastalık evresinin monositlerde artan doku faktörü ekspresyonun pıhtılaşma ve immün aktivasyon ile ilişkisinin göstermiştir. Monositlerde artan doku faktörü ekspresyonun viremi ile pozitif, CD4+ T lenfosit sayısı ile de negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹³³ Çalışmamızda CD4+ sayısı >500 hücre/mL olan grupta D-dimer seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olması literatür ile uyumlu olarak düşünülmüştür.

Hastaları günümüzde bir immün durum, inflamasyon ve komorbidite/mortalite öngörücüsü olarak sıkça kullanılan güncel CD4/CD8 oranına¹²⁸ göre; 1'in altı ve üzeri olarak gruplayarak farklı bir alt grup analizi yaptık. Daha önce Klotho ile ilgili HIV pozitif hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda CD4/CD8 oranı hakkında bulgu verilmemiş olup çalışmamızda güncel bakılan CD4/CD8 oranı ve alt grup analizinde anlamlı bulgu saptanmamıştır. Ancak CD4/CD8 oranı 1'in üzerinde olan grupta ortalama serum Klotho düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Hipotezimize uygun olarak bu farklılık; Klotho proteinin de, HIV ile yaşayan bireylerde immün aktivasyon durumu ve kronik inflamasyon hakkında öngörude bulunmamıza katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda CD4/CD8 oranını etkileyen hasta yaşı, ART süresi, tanı/hastalık yaşı gibi faktörler hasta grubumuzda çok

heterojendir ve diğer bir çalışma kısıtlılığını oluşturmaktadır. CD4/CD8 oranını etkileyen değişkenler ortadan kaldırılarak ya da gruplandırılarak (örneğin yaş için ≤ 50 ve > 50 gibi) yapılacak ileriki çalışmaların, Klotho ve CD4/CD8 oranı arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

HIV enfeksiyonu sırasında mukozal bariyerin hasar görmesi ve bakterilerin gastrointestinal sistemden translokasyonu, immün aktivasyonun ve buna bağlı olarak latentlik ve kronik inflamatuvar olayların ana nedenleri olarak düşünülmektedir. Başarılı bir şekilde antiretroviral tedavi görmüş HIV ile enfekte hastalarda bile immün aktivasyonun devam edebileceğini ve özellikle geç tanı konan hastalarda ($CD4^+ < 350$) belirgin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Mukozal bariyer geçirgenliğini gösteren IFABP ve REG3 α (regenerating islet-derived protein 3 α) iyi bilinen biyobelirteçlerdendir. HIV ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda serum düzeylerinin yüksek olduğu ve mukozal harabiyeti gösterdiği kanıtlanmıştır.^{17,94,117,134}

HIV ile enfekte hastalarda ART'nin bağırsak geçirgenliği ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini araştıran 'Ancona ve arkadaşlarının' yaptığı diğer bir çalışmada ise uzun süreli ART'ye rağmen IFABP'nin yüksek seviyeleri nedeniyle enterosit hasarının devam ettiği, ART'nin akut ve kronik enfeksiyonda bağırsak mukozal hasarı önlemede/düzeltilmede yetersizliğini göstermiştir.¹³⁵

Ouyang ve arkadaşlarının 2023'te yayımladığı bir derlemede IFABP ile ilgili üç makale ele alınmış ve HIV pozitif bireylerde, elit kontroller veya sağlıklı HIV negatif bireylere göre serum IFABP düzeyleri anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer inflamatuvar biyobelirteçler ile anlamlı korelasyon saptandığı da vurgulanmıştır.¹¹⁵

Wójcik-Cichy ve arkadaşları yaptığı çalışmada 20 sağlıklı kontrol ve geç tanı almış 43 HIV ile enfekte hastalarda mukozal hasarın ve immün aktivasyon belirteçleri ile $CD4^+$ T lenfosit hücre sayısındaki düzelme ve ART süresi ile ilişkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak $CD4^+$ T lenfosit sayısında düzelme olsa dahi özellikle geç tanı alanlarda mukozal bariyerinde yeterli iyileşmenin olmadığı, immün aktivasyon ve bağırsak geçirgenliğinin devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda antiretroviral tedavi süresinin ilerlemiş geç başvuran hastalarda bile epitelyal bariyer yapısının restorasyonu üzerinde olumlu bir etkisi olduğu bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda IFABP ortalaması 1.08 ± 0.47 (ng/ml), HIV enfekte grupta ise 2.53 ± 1.46 (ng/ml) olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli lojistik

regresyonda kesim noktası sağlıklı kontrol ortalaması $\pm$ 2SD (2.03 ng/ml) olarak belirlenmiş ve buna göre yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde daha kısa antiretroviral tedavi süresinin bağımsız olarak HIV pozitif hastalarda daha yüksek I-FABP düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. I-FABP düzeyleri, antiretroviral tedavi altında CD4+ >500 hücre/ μ l ve CD4+ <350 hücre/ μ l olan hastalar arasında da anlamlı farklılık göstermiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ve cinsiyet, CD4+ T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı ile de anlamlı ilişki bulunamamıştır.⁹⁴

Cheru ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada HIV pozitif, elit kontroller ve HIV negatif kontrol grup üzerinde serum IFABP düzeyi çalışılmış ve HIV enfekte grupta (elit kontroller grubu dahil) anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise HIV pozitif grupta ortalama IFABP düzeyi 3458 [2023–4686] pg/mL, HIV negatif grupta 1633 [1149–2127] pg/mL olarak bulunmuştur. ART altında olan ve elit kontrollerlar arasında IFABP'nin tanı zamanı ve yaşla korelasyonu saptanmamıştır. Kronik HIV'li kişilerde doymuş yağ asitlerinin ve ilave şekerin diyetle alınımının I-FABP ile pozitif korelasyon, VKİ ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Her iki cinsiyette de HIV enfekte grupta daha yüksek serum düzeyleri saptanmıştır.¹³⁶

Çalışmamızda da kontrol grubuna göre HIV pozitif hastalarda literatürdeki kaynaklarla uyumlu olarak serum IFABP düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). CD4+ T lenfosit sayısı 500'ün üzeri olan grupta IFABP düzeyleri düşük olsa da, 500'ün altında olan grupla istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Çalışmadaki iki alt grup arasındaki farka bakarak hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle sağlıklı değerlendirme yapılamadığı düşünülmekle birlikte; artan serum CD4+ sayısına rağmen enterosit hasarı tam olarak düzelmediği için IFABP yüksekliğinin devam ettiğini belirten çalışmalar da yukarıda özetlendiği gibi literatürde mevcuttur.⁹⁴ Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda IFABP seviyeleri ile CD4/CD8 oranı, ART süresi ve diğer inflamatuvar parametreler ile de anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yaş ile korelasyonuna baktığımızda HIV ile enfekte hasta grubunda anlamlı değişiklik saptanmazken, farklı olarak kontrol grubunda yaş ile IFABP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. HIV negatif sağlıklı popülasyon üzerinde yapılan çalışmalarda yaşla birlikte bağırsak geçirgenliğinin arttığı gösterilmiştir.^{137,138} Literatürde HIV enfekte hastalar üzerindeki çalışmalarda yaş ile anlamlı olmayan bulgular mevcuttur.^{94,136} Bu durum çalışmaya alınan

hastaların değişken özelliklerindeki dağılımlarının farklı olmasından, IFABP'nin diyet, alkolizm ve endokrin metabolizmasından etkilenmesinden, ART rejiminin mikrobiyota üzerine etkisinden ve hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki farklı sonuçların ise çalışmalardaki kohort boyutunun değişkenliği, çalışma yöntemi, çalışmanın amacı ve düzeltici faktörlerin çalışlamamasından kaynaklanan kısıtlılıklardan olduğu düşünülebilir. Literatürde IFABP için hastalığı göstermede kabul gören belirli bir kesme değeri sunulmamıştır.

Bağırsak epitel bariyer bütünlüğü belirteçlerinin (IFABP, REG3alfa, zonulin-1, LPS gibi), tedavi edilen HIV enfeksiyonunda kronik inflamasyonu ve mortaliteyi tahmin ettiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Mikrobiyal translokasyonun, hastalık ilerlemesinin güçlü bir göstergesi olan immün aktivasyon ile ilişkisi nedeniyle, bağırsak permeabilitesini gösteren biyobelirteçlerin, kronik inflamasyon şiddetinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Ancak daha fazla çalışma ve kesme değerlere ihtiyaç vardır.^{116,139} Çalışmamız verilerine göre aynı zamanda Klotho ve IFABP serum düzeyleri arasındaki korelasyon araştırılmış ve beklenildiği üzere negatif korelasyon saptanmıştır. ($r=-0,468$; $p<0,001$). Literatürde bu iki parametre üzerine bilinen bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yeni bir biyobelirteç olarak çok çeşitli alanlarda çalışılmaya başlanan Klotho protein için IFABP'nin çalışmamızda literatür ile uyumlu verileri, HIV ile yaşayan bireylerde Klotho'nun da yeni bir kronik inflamasyon biyobelirteci ve komorbidite/mortalite öngörücüsü olarak kullanılmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Nixon ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede geniş randomize kontrollü çalışmalar derlenerek yüksek hs-CRP, IL-6, D-dimer ve diğer enflamatuar biyobelirteç seviyelerinin HIV enfeksiyonunda arttığı, HIV hastalığının ilerlemesi ve mortalite/morbiditesine katkı sağladığı belirtilmiştir. Bu randomize çalışmalarda hs-CRP için çeşitli kesme değerleri de belirtilmiştir.⁴ Neuhaus J ve arkadaşlarının geniş çalışma gruplarının birleştirilmesi ile yaptığı (SMART, MESA ve CARDIA) HIV negatif ve pozitif bireyleri kesitsel karşılaştırıldığı çalışmada hs-CRP, interlökin-6 (IL-6), D-dimer ve sistatin C serum düzeyleri araştırılmıştır. Her biyobelirtecin yaş gruplarına göre HIV enfeksiyonu olan hastalarda (ART altında ve HIV RNA serum düzeyi baskılı olanlar dahil) daha yüksek olduğu, ART baskısı altında dahi yüksek kaldığı tespit edilmiş; ek olarak bu yükseklik mortalite ve komorbidite ile ilişkilendirilmiştir.⁸³ Farklı olarak HIV ile enfekte hastalarda sağlıklı kontrol grupla birlikte ART alan ve almayan hasta grup üzerinde endotel fonksiyonu, inflamasyon,

metabolizma ve oksidatif stres belirteçleri çalışılan başka bir makalede; grup analizlerinde hs-CRP düzeyleri ile anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹⁴⁰ Çalışmamızda da HIV pozitif hasta grubu ve HIV negatif kontrol grubu ile hs-CRP için yaptığımız karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,843$); her iki grup için de dağılımı geniş olan ortanca değerler saptanmıştır. Bunun dışında çalışmamızda hs-CRP ile ilgili diğer inflamatuvar parametreler ve biyobelirteçler ile yaptığımız korelasyon ve analizlerde de; istatistiksel anlamlı bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızdaki bu durumun ve literatürdeki farklı sonuçların; hs-CRP düzeyinin çeşitli asemptomatik geçirilen enfeksiyonlar, komorbidit hastalık, yaş, cinsiyet, sigara bağımlılığı, obezite gibi değişken birçok faktörlerden etkilenmesinden, örneklem farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (TLR) son zamanlarda genel popülasyonda sistemik inflamasyonun göstergesi ve mortalitenin öngörücüsü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kolay elde edilebilir bir parametre olarak solid organ kanserleri, hematolojik maligniteler, sepsis, diyaliz, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi birçok hastalık grubun üzerinde çalışılarak prognostik rolü araştırılmıştır ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.^{141,142,143} Literatürde bu parametreler ile ilgili çalışılan hasta gruplarına göre belirlenmiş özgül kesme değerler kullanılmıştır ancak genel popülasyonu yansıtan belirlenmiş bir eşik değeri bulunmamaktadır. ABD genel nüfus inceleme anketinde (NAHMES) etnik köken, cinsiyet, eğitim, yaş, BMI, sigara, alkol, diyabet veya kalp rahatsızlıklarına göre NLR ortalaması 2,15 ($2,06\pm 2,44$) olarak bulunmuştur; trombosit/lenfosit oranı ile ilgili bildiğimiz kadarıyla böyle bir çalışma bulunmamaktadır.¹⁴⁴ HIV/AIDS hastalığında da artan komorbidite, AIDS tanımlayıcı olan ve olmayan kanser vakalarında artış ve bilinen kronik inflamatuvar süreç bu iki parametre üzerinde çalışmalara yol açmıştır. Bu çalışmalardan ikisinde NLR ve TLR'nin solid kanserleri veya lenfoması olan HIV ile enfekte hastalardan oluşan büyük bir kohortta ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{145,146} Benzer çalışma grubunun HIV enfekte hastalar üzerinde yaptığı diğer bir geniş kohort çalışmasında, yine NLR ve TLR'nin, medyan 3,9 yıllık takiplerine göre değişimine ve mortalite üzerine etkisine bakılmıştır. Mortaliteye sebep olan kronik inflamatuvar sürecin ve pıhtılaşma yolağının; altta yatan bir komorbidit durumu yansıtabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada NLR ve TLR'nin çalışmanın başlangıcından itibaren yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı ve bu oranların kadınlarda erkeklerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Mortalite ile ilişkili NLR için doğrusal bir ilişki bulunurken; TLR için U şeklinde bir eğri bulunmuştur. (yani TLR için diğer çalışmalardan farklı olarak düşük olması da mortalite ile ilişkilendirilmiştir.)¹⁴⁷

Çalışmamızda inflamasyonu öngörmeye kullandığımız biyobelirteçler ile birlikte hastaların NLR ve TLR oranları ile Klotho korelasyonu da değerlendirildi. Klotho serum düzeyi ile TLR arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,355$; $p=0,001$); NLR ile korelasyon saptanmamıştır. Daha önceki HIV ile enfekte veya diğer başka gruplarda üzerinde yapılan araştırmalarda, TLR ile Klotho ilişkisi bildiğimiz üzere literatürde bulunmamaktadır. Literatüre ulaşabildiğimiz kadarıyla bilginiz dahilinde bu ilişkiyi gösteren ilk çalışma, bizim çalışmamız oldu.

Trombosit ve HIV ilişkisine bakacak olursak; trombositopeni, HIV ile enfekte hastalarda sık görülen bir hematolojik bozukluktur. Altta yatan patofizyolojisi temel olarak, hızlandırılmış periferik trombosit yıkımı ve enfekte megakaryositlerden trombosit üretiminin azalmasıdır. HIV ile enfekte bireyler sıklıkla trombositopeni eğilimi gösterirken, CD62P (P-selektin), CD40 ligandı, glikoprotein IV ve RANTES ekspresyonunun up-regülasyonu ile trombosit aktivasyonunda artışa sahip oldukları da bildirilmiştir. HIV ile ilişkili trombositopeni, antiretroviral tedaviye iyi yanıt vermekle birlikte, ART aracılı etkin viral baskılamaya rağmen, HIV ile enfekte bireylerin ART'ye rağmen trombosit aktivasyonunu ve işlev bozukluğunu sürdürdüğü de bildirilmiştir. Bu açıdan bakacak olursak, tedavi gören HIV ile enfekte bireylerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olarak özellikle kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin gelişme riskini artıran bir nötrofil-trombosit-endotel etkileşiminden bahsedilmektedir. Buna bağlı olarak da HIV ile enfekte bireylerde trombositlerin kalıcı immün aktivasyona ve inflamatuvar bir vasküler ortama katkıda bulunduğu da gündemdedir. Aynı zamanda trombositlerin HIV virionları ile etkileşime girdiği, bağışıklık yanıtlarında aktif rol aldığı; ancak aynı zamanda kısa ömürlere rağmen bir HIV rezervuarı görevi de gördüğü tartışmalar arasındadır. HIV ve trombosit etkileşimi henüz aydınlatılamamıştır ve bu konuda literatürde daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.^{148,149,150}

Çalışmamızda iki yıldır etkin ART altında olan viral yükü baskılanmış hastalar üzerinde çalışılmış ve trombositopenisi saptanan hasta olmamıştır. Klotho ve platelet sayısı arasında inflamasyon açısından direkt olarak nedensel ilişki kurmak doğru olmayacaktır. Hipotezimize göre bir inflamatuvar belirteç ve trombosit aktivasyon göstergesi olarak sıklıkla kullanılan TLR ile Klotho arasında tarafımızca

öngörülen ilişki, negatif korelasyon olması yönündedir; ancak çalışmamızda pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda TLR ile Klotho serum düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyonu, literatür verilerine göre ve mevcut çalışma düzenimize göre yorumlamamız mümkün olmamaktadır. TLR ve Klotho için kesme değerlerinin bulunmaması; çalışma hastalarımızın yaş, cinsiyet, komorbidite, maruz kaldığı ART, tanı anındaki klinik evrelerin farklılığı ve diğer yandan hastalar üzerinde inflamasyon tanısının belirli bir değere bakılarak öngörülememesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmakta ve bu nedensel ilişkiyi kurmayı güçleştirmektedir. Bu konuya yönelik HIV ile enfekte hastalarda düzeltilmiş değişkenler üzerinden daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca hastaların tanı anından itibaren belirli aralıklarla bakılan Klotho düzeyleri ve hesaplanan trombosit-lenfosit oranları, bu karşılaştırma ile ilgili daha doğru bilgi edinmemize olanak sağlayacaktır. Çalışmamızın, TLR ve Klotho ilişkisinin değerlendirilmesinin ve araştırılmasının gerekliliği açısından, öncül bir literatür verisi sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının VKİ'lerini hesaplayarak, normal ($VKİ \leq 25$) ve fazla kilolu/obez ($VKİ > 25$) olarak grupladık ve alt grup analizleri yaptık. Çalışmaya alınan tüm bireyler hesaplandığında alt grup analizinde Klotho ve IFABP ile istatistiksel anlamlı ilişki bulamazken hs-CRP ile anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,036$). Hasta ve kontrol grupları ayrı ayrı incelendiğinde hs-CRP kontrol grubunda fazla kilolu/obez olanlarda anlamlı daha yüksek bulunurken ($p=0,006$); HIV ile enfekte grupta anlamlı fark görülmemiştir. Bunun dışında detaylı baktığımızda istatistiksel anlamlı olmasa da Klotho protein ortalama serum değerleri hem HIV pozitif hem HIV negatif tarafta fazla kilolu/obez grubunda daha düşük saptanmıştır.

Choi J. ve arkadaşlarının HIV negatif bireylerde yaptığı bir sistematik inceleme ve meta-analizde cinsiyet, etnik köken ve yaşa göre obezite ve CRP arasındaki ilişki incelenmiş ve obezite, yüksek CRP seviyeleri ilişkili bulunmuştur.¹⁵¹ HIV ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda ise kontrol grubunda göre HIV pozitif hastalarda hs-CRP düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur.^{152,153} Çalışmamızda da VKİ açısından HIV negatif bireylerde fazla kilolu/obez grupta hs-CRP, literatürle uyumlu olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. HIV pozitif bireylerde hs-CRP'nin anlamlı çıkmayıp diğer biyobelirteçlerin anlamlı çıkması ise hs-CRP'nin, HIV ile enfekte bireylerde kronik inflamasyon sürecinde sanıldığı kadar ayırt edici bir biyobelirteç olmadığı sorusunu aklımıza getirmiştir. Bu nedenle gelecek

Çalışmalarda karşılaştırıcı bir biyobelirteç olarak kullanımının faydalı sonuçlar getirmeyebileceğinin akılda tutulmasında fayda olacaktır. HIV ile enfekte bireylerde inflamasyon düzeyini öngörebilmek adına, daha spesifik biyobelirteçler üzerine yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Hasta ve kontrol gruplarını ayrı ayrı VKİ'ne göre grupladığımızda ise hasta ve kontrol grupları arasında yine anlamlı ilişki bulunmuştur. Dikkati çeken kısım Klotho proteinin HIV ile enfekte fazla kilolu/obez grubun en düşük Klotho değerlerine sahip olmasıdır. Yukarıda bahsedilen metabolik hastalıklar üzerine HIV enfekte hastalarda β-Klotho ilişkisini araştıran makalede de çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹¹³ HIV negatif peritoneal diyaliz altındaki hastalarla kontrol grubu ile birlikte yapılan yukarıda bahsettiğimiz diğerk bir çalışmada alfa-Klotho kesme değerinin altı ve üzerindeki alfa-Klotho düzeyleri VKİ ile karşılaştırılmış, istatistiksel anlamlı sonuçlar bulunmasa da çalışmamızdan farklı olarak Klotho seviyesi kesme değerkn altında olan grupta VKİ daha düşük bulunmuştur.¹²⁶ HIV negatif bireylerin alındığı başka çalışmada vücut kompozisasyonunun Klotho ile ilişkisini araştırılmış, alfa Klotho ve VKİ arasında yine çalışmamızdan farklı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır, bu ilişki yağsız kitle indeksi için ayarlandıktan sonra anlamlı bulunmamıştır.¹⁵⁴ Anoreksiya nevroza ve obezitenin Klotho üzerine etkisinin değerklendirildiğı HIV negatif bireylerde ve sağılıklı kontrollü diğerk bir çalışmada ise Klotho düzeylerinin her iki hasta grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.¹⁵⁵ Literatürdeki bu karışıklığa değerknen Orces CH. ve arkadaşları, HIV negatif bireylerde yaptığı başka bir çalışmasında ise sadece kadınlarda VKİ ile serum alfa Klotho düzeyleri arasında anlamlı ters ilişki bulmuştur.¹⁵⁶ Huang JW. ve arkadaşlarının HIV negatif denekler üzerinde yaptığı diğerk bir çalışmada ise VKİ ile Klotho düzeyi arasında ters bir korelasyon saptamıştır.¹⁵⁷ Yapılan tüm bu çalışmalarda çalışma kısıtlılıklarına bakılacak olursa, Klotho protein ile obezite arasında nedensel bir ilişki sunulmamış olup fizyolojisine yönelik daha çok çalışma yapılması gerektiğı savunulmuştur. Diğerk yandan obezitenin sistemik inflamasyon üzerine etkileri ortaya konmuştur.¹⁵⁸ VKİ ve Klotho arasındaki ilişkiyi açıklayacak bir neden olarak her iki parametrenin, kronik inflamasyondaki rolünden bahsedebiliriz. Temel olarak literatürdeki ve çalışmamızdaki farklılıkların VKİ'nin insan üzerindeki metabolik etkilerinin; komorbidite, çevre, beslenme alışkanlıkları ve genetik arka plan gibi birçok faktörden etkilenmesi, ayrıca çalışma populasyonlarının farklılığı ile hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarda VKİ ile Klotho arasındaki tam anlaşılamayan ilişkinin daha ayrıntılı araştırılması gerekliliğini ortaya koyarak literatür katkısı sağladığımızı düşünmekteyiz.

Her üç biyobelirteç için çalışmamızda beklenen sonuçlarda, yukarıda tartışıldığı üzere bahsedilen literatürler ile uyumlu veya uyumsuz bulgular saptanmıştır. Kohort boyutundaki farklılıklar, örnekleme, yaş, cinsiyet, diyet, komorbidite, alkol/sigara bağımlılığı gibi kafa karıştırıcı faktörler için düzeltme yapılmaması nedeniyle farklı sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz. Bu nedenlere bağlı olarak literatür çalışmalarının bulguları ve yorumu oldukça farklılaşmaktadır. Ayrıca Klotho proteinin birçok metabolik süreçteki rolü ya da metabolik olaydan etkilenen pletropik bir protein olması, çalışma sürecinde kısıtlılıklara sebep olmaktadır. Diğer bir kısıtlayıcı etken ise kronik inflamasyonu tanımlayıcı bir belirteç, parametre ya da tanı olanağı olmamasıdır. Ayrıca enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan birden çok faktörün (komorbidite, yaş, cinsiyet, travma, stres, kilo gibi) direkt olarak farklı inflamasyon yolları üzerine olan etkileri çalışmaya kısıtlılık getirmektedir. HIV ve Klotho protein ile ilgili çok az literatür çalışması bulunmaktadır. Çalışmamızın, HIV ile enfekte hastalarda bilinen inflamasyon parametreleri ve Klotho protein ile ilgili literatüre katkı sağlayabileceği, diğer çalışmalara ön veri ve kaynak oluşturabileceği düşünülmektedir. Ayrıca gelecek çalışmalarda Klotho proteinin HIV ile yaşayan bireylerde tanı anından itibaren belirlenmiş uygun aralıklarla bakılarak seyrinin görülmesi ve kesme değerleri belirlenmesi, AIDS ve AIDS dışı komorbiditelerin erken tanımlanmasında umut vadeci olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından etkin ART altında baskılanmış viremi ile takip edilen HIV pozitif bireylerde, HIV negatif kontrol grubu kullanılarak Klotho protein serum düzeyinin etkilenip etkilenmediği araştırılmak istenmiştir. Klotho proteinin kronik inflamasyondaki rolünden yola çıkarak HIV pozitif bireylerde serum Klotho düzeyinin kronik inflamasyonu öngörmeye etkisinin olup olmayacağı, diğer inflamatuvar parametreler kullanılarak tartışılmıştır.

Çalışmamızda HIV ile enfekte grupta serum Klotho düzeyleri, kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak beklenildiği üzere anlamlı düşük saptanmıştır. Diğer parametrelerden IFABP düzeyi literatürle uyumlu olarak yine HIV enfekte grupta daha düşük saptanmıştır. Klotho ve IFABP serum düzeyleri arasındaki ters korelasyon da, Klotho proteinin HIV ile yaşayan bireylerde anlamlı şekilde etkilendiği ve HIV'deki inflamasyon ve immüendisregülasyonda rol alabileceği sonucunu güçlendirmiştir. hs-CRP için iki grup arasında fark saptanmamış, diğer parametreler ile anlamlı bulgular vermemiştir. hs-CRP'nin birçok değişkenden etkilenmesi nedeniyle yaş, cinsiyet, kilo, komorbidite gibi değişkenlerin oldukça heterojen olduğu HIV ile enfekte hasta grubunda; anlık bakılan hs-CRP'nin kronik inflamatuvar durumlarda ve komorbidite yönetiminde yol gösterici olamayabileceği sonucuna da vardık. Çalışmamızda tanı anında bakılan CD8+ sayısı ile ters ve CD4/CD8 oranı ile pozitif olmak üzere serum Klotho düzeyi ile ilişki bulunması; Klotho proteini ile HIV'deki immünaktivasyon/disregülasyon, rezervuar boyutu ve latentlik hakkında daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca CD4+ T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranları ile yapılan alt grup analizlerinde CD4+ T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı düşük olan grupta, diğer gruba göre daha düşük serum Klotho seviyesi bulunmuştur. Bu sonuçların Klotho'nunun direkt olarak inflamasyon üzerindeki etkilerinin aydınlatılmasında da gelecek araştırmacılara yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Klotho proteininin bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmasının, HIV pozitif hastalarda tarama, tedavi ve koruyucu sağlık hizmetlerini desteklemek için önemli bir süreç olduğunu düşünmekteyiz. Bu hasta grubunda temel olarak yaşlanma, ART toksisitesi, kronik inflamasyon ile birlikte oluşan AIDS/non-AIDS

ilişkili komorbidit durumların erken öngörülmesi ve taranmasına olanak sağlayarak, HIV ile yaşayan bireylerde morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini savunmaktayız.

Öte yandan Klotho biyolojisine ilişkin preklinik veriler önemli ölçüde artmıştır. Bu durum da Klotho'nun potansiyel tanısal ve terapötik değerini göstermiştir. Klotho ifadesinin, salımının ve metabolizmasının düzenlenmesinde, hedef organları; ve etki mekanizmaları açısından veriler hala çok yetersizdir.

Sistemik Klotho eksikliğinin en yaygın nedenleri AKI ve KBH'dir. Klotho'nun AKI ve KBH tanısında, progresyon ve ekstrarenal komplikasyonların prognozunda ve son olarak sistemik Klotho eksikliği için replasman tedavisi olarak potansiyel klinik uygulamaları vardır.¹⁵⁹ HIV enfeksiyonu ve ART'nin bilinen böbrek ve kronik inflamasyondaki etkilerinin saptanmasında Klotho'nun ve HIV ile yaşan bireylerde de inflamasyonun etkisini azaltmak için Klotho replasman tedavisinin yeri olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Deeks SG.** HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* **2011**;62:141-55.
2. **Desai SN, Landay AL.** HIV and aging: role of the microbiome. *Curr Opin HIV AIDS.* **2018** Jan;13(1):22-27.
3. **Zapata HJ, Shaw AC.** Aging of the human innate immune system in HIV infection. *Curr Opin Immunol.* **2014** Aug;29:127-36.
4. **Nixon DE, Landay AL.** Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* **2010** Nov;5(6):498-503.
5. **Kumar, Manoj, and Shiv K. Sarin.** Biomarkers of diseases in medicine. *Curr Trends Sci* 70 (2009): 403-17.
6. **Ergünay K.** Moleküler biyoloji ve replikasyon. Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS.* Dördüncü baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2016**: 1-31.
7. UNAIDS. Epidemiological estimates, 2022. Erişim adresi: (<https://aidsinfo.unaids.org/>). Erişim tarihi: 06.06.2023.
8. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV AIDS istatistik. Erişim adresi: (saglik.gov.tr) 2023. Erişim tarihi: 10.06.2023.
9. **Turner, Brian G., and Michael F. Summers.** Structural biology of HIV. *Journal of molecular biology*, **1999**;285(1):1-32.
10. **Calles, Nancy R., Desiree Evans, and D. Terlonge.** Pathophysiology of the human immunodeficiency virus. *HIV curriculum for the health professional. Baylor Pediatrics International AIDS Initiative.* Texas, USA. Baylor College of Medicine, **2010**: 7-14.
11. **Fanales-Belasio, Emanuele, et al.** HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita* 46 (**2010**): 5-14.
12. **Freed, E.O. HIV-1 Replication.** *Somat Cell Mol Genet*, **2001**;26:13–33.
13. **Sierra, Saleta, Bernd Kupfer, and Rolf Kaiser.** Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of clinical virology*, **2005**;34(4): 233-244.
14. **Naif, Hassan M.** Pathogenesis of HIV infection. *Infectious disease reports*, **2013**;5(S1): 26-30.
15. **Özbal, Y.** Pathogenesis of HIV-1 Infection. *Erciyes Tıp Dergisi*, **2007**;29(3):228-234.
16. **Kahn JO, Walker BD.** Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, **1998**; 339:33.
17. **Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al.** Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* **2006**; 12:1365.
18. **Crakes KR, Jiang G.** Gut Microbiome Alterations During HIV/SIV Infection: Implications for HIV Cure. *Front Microbiol*, **2019** May 22;10:1104.
19. **Ipp, Hayley, et al.** Role of inflammation in HIV-1 disease progression and prognosis. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, **2014**;51(2):98-111.
20. **Cao, Huyen, and Bruce D. Walker.** Immunopathogenesis of HIV-1 infection. *Clinics in dermatology*, **2000**;18(4):401-410.

21. **Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA.** CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* **1986**;234:1563–6.
22. **Gallerano D, Cabauatan CR, Sibanda EN, Valenta R.** HIV-Specific Antibody Responses in HIV-Infected Patients: From a Monoclonal to a Polyclonal View. *Int Arch Allergy Immunol*, **2015**;167(4):223-41.
23. **Centers for Disease Control and Prevention.** Terms, definitions, and calculations used in CDC HIV surveillance publications. Erişim: (<https://www.cdc.gov/hiv/statistics/surveillance/terms.html>) **2014**. Erişim tarihi: 10.07.2023
24. **Brian R Wood, Dr.** The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. UpToDate [Internet]. **2023**; Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?search=HIV%20AIDS%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
25. **Glten E, Nazlı A.** HIV Enfeksiyonunun Kliniği. Gkengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, nal S. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, Aralık 2021; Srm 2.0.:1-64.
26. **Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al.** Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ*, **1989**; 299:154.
27. Paul E Sax. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. **2023**; Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=acute%20HIV%20enfeksiyon&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.)
28. **Aslan FG, Altındış M.** HIV'in gncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yntemleri. *Trk Mikrobiyol Cem Derg*, **2017**;47(2):47-60.
29. **Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al.** Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol*, **2011**; 52(Suppl 1):S57-61.
30. **E. BJ, R. D, J. BM.** Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; **2020**.
31. **Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, **1998**; 338:853.
32. **Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al.** Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*, **2005**; 366:378.
33. Paul E Sax, Dr. Selecting antiretroviral regimens for treatment-naıve persons with HIV-1: General approach. UpToDate [internet]. **2023**; erişim adresi: (https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-treatment-naive-persons-with-hiv-1-general-approach?search=HIV%20AIDS%20&topicRef=3741&source=see_link).
34. Eric S Daar, Dr. Selecting an antiretroviral regimen for treatment-experienced patients with HIV who are failing thera. UpToDate [internet]. **2023**; erişim adresi: (https://www.uptodate.com/contents/selecting-an-antiretroviral-regimen-for-treatment-experienced-patients-with-hiv-who-are-failing-therapy?sectionName=Fusion%20inhibitors&search=HIV%20AIDS%20&topicRef=3773&anchor=H105697182&source=see_link#H442061086).

35. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.1 November 20. Erişim adresi: (https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.) Erişim tarihi: Ağustos 2023.
36. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-Ngern Y, Estes JD, Sandler NG, Sukhumvittaya S, Marovich M, Jongrakthaitae S, Akapirat S, Fletscher JL, Kroon E, Dewar R, Trichavaroj R, Chomchey N, Douek DC, O Connell RJ, Ngaay V, Robb ML, Phanuphak P, Michael NL, Excler JL, Kim JH, de Souza MS, Ananworanich J; RV254/SEARCH 010 and RV304/SEARCH 013 Study Groups. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*. **2014**;10(12):e1004543.
37. Sanchez JL, Hunt PW, Reilly CS, Hatano H, Beilman GJ, Khoruts A, et al. Lymphoid fibrosis occurs in long-term nonprogressors and persists with antiretroviral therapy but may be reversible with curative interventions. *The Journal of infectious diseases*. **2015**;211 (7):1068-75.
38. de Paula HHS, Ferreira ACG, Caetano DG, Delatorre E, Teixeira SLM, Coelho LE, João EG, de Andrade MM, Cardoso SW, Grinsztejn B, Veloso VG, Morgado MG, Guimarães ML, Côrtes FH. Reduction of inflammation and T cell activation after 6 months of cART initiation during acute, but not in early chronic HIV-1 infection. *Retrovirology*. **2018** Dec 12;15(1):76.
39. Allers K, Puyskens A, Epple HJ, Schürmann D, Hofmann J, Moos V, Schneider T. The effect of timing of antiretroviral therapy on CD4+ T-cell reconstitution in the intestine of HIV-infected patients. *Mucosal Immunol*. **2016** Jan;9(1):265-74.
40. Rabezanaahary H, Clain J, Racine G, Andreani G, Benmadid-Laktout G, Borde C, Mammano F, Mesplède T, Ancuta P, Zghidi-Abouzid O, Estaquier J. Early Antiretroviral Therapy Prevents Viral Infection of Monocytes and Inflammation in Simian Immunodeficiency Virus-Infected Rhesus Macaques. *J Virol*. **2020** Oct 27;94(22):e01478-20.
41. Ji S, Xu Y, Han D, Peng X, Lu X, Brockmeyer NH, Wu N. Changes in Lipid Indices in HIV+ Cases on HAART. *Biomed Res Int*. **2019** Feb 5;2019:2870647.
42. Njuguna B, Kiplagat J, Bloomfield GS, Pastakia SD, Vedanthan R, Koethe JR. Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Dysglycemia among People Living with HIV in Sub-Saharan Africa. *J Diabetes Res*. **2018** May 23;2018:6916497.
43. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, Grinspoon SK, Levin J, Longenecker CT, Post WS. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. **2019** Jul 9;140(2):e98-e124.
44. Negredo E, Domingo P, Gutiérrez F, Galindo MJ, Knobel H, Lozano F, Martínez E, Masiá M, Polo R, Estrada V. Executive summary of the consensus document on osteoporosis in HIV-infected individuals. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. **2018** May;36(5):312-314. English, Spanish.
45. Gutierrez MDM, Mateo MG, Corbacho N, Vidal F, Domingo P. Drug-drug interactions when treating HIV-related metabolic disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. **2019** Oct;15(10):787-802.
46. Caron M, Auclair M, Vissian A, et al. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. *Antivir Ther*. **2008**;13:27–38.
47. Leensyah E, Cameron P, Solomon A, et al. Inhibition of telomerase activity by HIV nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis*. **2013**;207:1157–65.

48. **Lori F.** Treating HIV/AIDS by reducing immune system activation: the paradox of immune deficiency and immune hyperactivation. *Curr Opin HIV AIDS*. **2008** Mar;3(2):99-103.
49. **Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, Guaraldi G, Mussini C, Pinti M, Cossarizza A.** Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol*, **2017** Jan;187(1):44-52.
50. **Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, Cossarizza A.** Aging with HIV infection: a journey to the center of inflammAIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*, **2014** Nov;162(1 Pt B):329-33.
51. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*, **2008**; 372:293–9.
52. **Mahy M, Autenrieth CS, Stanecki K, Wynd S.** Increasing trends in HIV prevalence among people aged 50 years and older: evidence from estimates and survey data. *AIDS*. **2014** Nov;28 Suppl 4(4):S453-9.
53. **Sung M, Gordon K, Edelman EJ, Akgün KM, Oursler KK, Justice AC.** Polypharmacy and frailty among persons with HIV. *AIDS Care*, **2021** Nov;33(11):1492-1499.
54. **Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC.** HIV and ageing: improving quantity and quality of life. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Sep;11(5):527-536.
55. Lucas S, Nelson AM. HIV and the spectrum of human disease. *J Pathol*, **2015** Jan;235(2):229-41.
56. **Graham SM, Mwilu R, Liles WC.** Clinical utility of biomarkers of endothelial activation and coagulation for prognosis in HIV infection: a systematic review. *Virulence*, **2013**; 4: 564–571.
57. **Wikby A, Maxson P, Olsson J, et al.** Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and nonsurvival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. *Mech. Ageing Dev*, **1998**;102:187–98.
58. **Effros RB, Dagarag M, Spaulding C, et al.** The role of CD8+ T-cell replicative senescence in human aging. *Immunol. Rev*, **2005**;205:147–57.
59. **Desai S, Landay A.** Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep*, **2010** Feb;7(1):4-10.
60. **Appay V, Kelleher AD.** Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, **2016** Mar;11(2):242-9.
61. **Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L.** Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol*, **2007** May;42(5):432-7.
62. **Astorga-Gamaza A, Buzon MJ.** The active human immunodeficiency virus reservoir during antiretroviral therapy: emerging players in viral persistence. *Curr Opin HIV AIDS*, **2021** Jul 1;16(4):193-199.
63. **Mbita Z, Hull R, Dlamini Z.** Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-mediated apoptosis: new therapeutic targets. *Viruses*, **2014** Aug 19;6(8):3181-227.
64. **Peluso MJ, Bacchetti P, Ritter KD, Beg S, Lai J, Martin JN, Hunt PW, Henrich TJ, Siliciano JD, Siliciano RF, Laird GM, Deeks SG.** Differential decay of intact and defective proviral DNA in HIV-1-infected individuals on suppressive antiretroviral therapy. *JCI Insight*, **2020** Feb 27;5(4):e132997.
65. **Chun TK, et al.** *J Infect Dis*, **2002**;185:1672–6.

66. **Psomas, Christina, et al.** One of the immune activation profiles observed in HIV-1-infected adults with suppressed viremia is linked to metabolic syndrome: the ACTIVIH study. *EBioMedicine*, **2016**;8; 265-276.
67. **Deeks, Steven G., et al.** Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*, **2004**;104(4):942-947.
68. **Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM.** HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm*. 2017;**2017**:6825493.
69. **Serrano-Villar, S., et al.** The CD 4: CD 8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV medicine*, **2014**;15(1):40-49.
70. **Deeks, Steven G., et al.** Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*, **2004**;104(4):942-947.
71. **O. Benveniste, A. Flahault, F. Rollet et al.,** Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4+ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads. *The Journal of Infectious Diseases*, **2005**;191(10):1670–1679.
72. **Younas M, et al.** *HIV Med*, **2016**;17:89–105.
73. **Clerici M, Shearer GM.** A TH1-->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunology Today*, **1993**;14:107-111.
74. **Decrion AZ, Dichamp I, Varin A, Herbein G.** HIV and inflammation. *Curr HIV Res*, **2005** Jul;3(3):243-59.
75. **Welzen BB.** *Fron Immunology*, **2021**. doi: 10.3389/fimmu.2021.637910.
76. **Emilie D, Peuchmaur M, Maillot MC, Crevon MC, Brousse N, Delfraissy JF, Dormont J, Galanaud P.** Production of interleukins in human immunodeficiency virus-1- replicating lymph nodes. *Journal of Clinical Investigation*, 1990;86:148-159.
77. **Wada NI, et al.** *Clin Infect Dis*, **2016**;63:984-990.
78. **Knudsen TB, et al.** *J Infect Dis*, **2016**;214:1198-1204.
79. **Vakıfahmetoğlu-Norberg H, Ouchida AT, Norberg E.** Mitokondrinin metabolizma ve hücre ölümündeki rolü. *Biochem Biophys Res Commun*, **2017**;482:426.
80. **Yang Y, Bazhin AV, Werner J, Karakhanova S.** Reactive oxygen species in the immune system. *Int Rev Immunol*. **2013** Jun;32(3):249-70.
81. **Buckley S, Byrnes S, Cochrane C, Roche M, Estes JD, Selemidis S, Angelovich TA, Churchill MJ.** The role of oxidative stress in HIV-associated neurocognitive disorders. *Brain Behav Immun Health*, **2021** Feb 28;13:100235.
82. **McKibben RA, Margolick JB, Grinspoon S, Li X, Palella FJ Jr, Kingsley LA, Witt MD, George RT, Jacobson LP, Budoff M, Tracy RP, Brown TT, Post WS.** Elevated levels of monocyte activation markers are associated with subclinical atherosclerosis in men with and those without HIV infection. *J Infect Dis*, **2015** Apr 15;211(8):1219-28.
83. **Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, Kuller LH, Pett SL, Ristola M, Ross MJ, Shlipak MG, Tracy R, Neaton JD.** Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*, **2010** Jun 15;201(12):1788-95.
84. **Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D, Paton NI, Neaton JD; INSIGHT SMART Study Group.**

Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*, **2008** Oct 21;5(10):e203.

85. **Chen VL, Kasper DL.** Interactions between the intestinal microbiota and innate lymphoid cells. *Gut Microbes*, **2014** Jan-Feb;5(1):129-40.
86. Richard B Johnston, Jr, MD. An overview of the innate immune system. *UpToDate [Internet]*. 2023; Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=%C4%B0NTEST%C4%B0NAL%20M%C4%B0CROB%C4%B0OTA&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Erişim tarihi: 15.05.2023.
87. **Lynch, S. V., & Pedersen, O.** The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, **2016**;375(24):2369–2379.
88. **Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E.** Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*, **2017**;17:219-32.
89. **Dillon SM, Frank DN, Wilson CC.** The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two-way street. *AIDS*, **2016** Nov 28;30(18):2737-2751.
90. **Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, Klatt NR.** Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*, **2016** Mar;11(2):182-90.
91. **Hsu DC, Sereti I.** Serious Non-AIDS Events: Therapeutic Targets of Immune Activation and Chronic Inflammation in HIV Infection. *Drugs*, **2016** Apr;76(5):533-49.
92. **Klase Z, Ortiz A, Deleage C, Mudd JC, Quiñones M, Schwartzman E, Klatt NR, Canary L, Estes JD, Brechley JM.** Dysbiotic bacteria translocate in progressive SIV infection. *Mucosal Immunol*, **2015** Sep;8(5):1009-20.
93. **McHardy IH, Li X, Tong M, Ruegger P, Jacobs J, Borneman J, Anton P, Braun J.** HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome*, **2013** Oct 12;1(1):26.
94. **Wójcik-Cichy K, Piekarska A, Jablonowska E.** Intestinal Barrier Impairment and Immune Activation in HIV-Infected Advanced Late Presenters are Not Dependent on CD4 Recovery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, **2018** Aug;66(4):321-327.
95. **Marchetti G, Tincati C, Silvestri G.** Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev*, **2013** Jan;26(1):2-18.
96. **Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD.** Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*, **2012**;33:160–167.
97. **Novati S, Sacchi P, Cima S, Zuccaro V, Columpsi P, Pagani L, et al.** General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **2015**;19(5):866–78.
98. **Webel AR, Sattar A, Funderburg NT, Kinley B, Longenecker CT, Labbato D, Alam SK, McComsey GA.** Alcohol and dietary factors associate with gut integrity and inflammation in HIV-infected adults. *HIV Med*, **2017** Jul;18(6):402-411.
99. **Steel HC, Venter WDF, Theron AJ, Anderson R, Feldman C, Kwofie L, Cronjé T, Arullapan N, Rossouw TM.** Effects of Tobacco Usage and Antiretroviral Therapy on Biomarkers of Systemic Immune Activation in HIV-Infected Participants. *Mediators Inflamm*, **2018** Dec 9;2018:8357109.
100. **Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, Rocca S, Zangari P, Manno EC, Palma P.** Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses*, **2019** Feb 27;11(3):200.

101. **Kim JH, Hwang KH, Park KS, Kong ID, Cha SK.** Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J Lifestyle Med*, **2015** Mar;5(1):1-6.
102. **Kuro-o M.** Klotho in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **2012** Jul;21(4):362-8.
103. **Kuro-o M.** Klotho. *Pflugers Arch*, **2010** Jan;459(2):333-43.
104. **Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, Moreno JA, Egido J, Ortiz A.** Klotho, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, **2012** Dec;27 Suppl 4:iv6-10.
105. **Zou D, Wu W, He Y, Ma S, Gao J.** The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, **2018** Oct 22;19(1):285.
106. **Ersoy FF.** A short story of Klotho and FGF23: a deuce of dark side or the savior? *Int Urol Nephrol*, **2014** Mar;46(3):577-81.
107. **Dounousi E, Torino C, Pizzini P, Cutrupi S, Panuccio V, D'Arrigo G, Abd ElHafeez S, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C.** Intact FGF23 and α -Klotho during acute inflammation/sepsis in CKD patients. *Eur J Clin Invest*, **2016** Mar;46(3):234-41.
108. **Czaya B, Faul C.** The Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Inflammation and Anemia. *Int J Mol Sci*, **2019** Aug 27;20(17):4195.
109. **Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stournaras C, Wagner CA, Föller M.** Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res*, **2018**;43(6):1742-1748.
110. **Lim K, Halim A, Lu TS, Ashworth A, Chong I.** Klotho: A Major Shareholder in Vascular Aging Enterprises. *Int J Mol Sci*, **2019** Sep 19;20(18):4637.
111. **Campos, P., Dias, C. G., Maia, S., Pereira, S. A., Pires, A., & Soto, K.** There A Role For Soluble A-Klotho In Kidney And Immune Dysfunction Of Hiv-Infected patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(suppl_1), **2016**;i437–i437. doi:10.1093/ndt/gfw188.51.
112. **Jeong SJ, Song JE, Kim SB, Kim HW, Ku NS, Han SH, Choi JY, Song YG, Cha BS, Kim JM.** Plasma klotho levels were inversely associated with subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients receiving combined antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **2013** Dec;29(12):1575-81.
113. **Gutiérrez-Pérez ME, Urraza-Robledo AI, Miranda-Pérez AA, Molina-Flores CA, Ruíz-Flores P, Delgadillo-Guzmán D, López-Márquez FC.** Role of β -Klotho and Malondialdehyde in Metabolic Disorders, HIV Infection, and Antiretroviral Therapy. *DNA Cell Biol*, **2022** Jul;41(7):691-698.
114. **Huang X, Zhou Y, Sun Y, Wang Q.** Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism. *Prog Lipid Res*, **2022** Jul;87:101178.
115. **Ouyang J, Yan J, Zhou X, Isnard S, Harypursat V, Cui H, Routy JP, Chen Y.** Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV. *Front Immunol*, **2023** Apr 21;14:1173956.
116. **Hunt PW, Sinclair E, Rodriguez B, Shive C, Clagett B, Funderburg N, Robinson J, Huang Y, Epling L, Martin JN, Deeks SG, Meinert CL, Van Natta ML, Jabs DA, Lederman MM.** Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis*, **2014** Oct 15;210(8):1228-38.
117. **Ouyang J, Isnard S, Lin J, Fombuena B, Chatterjee D, Wiche Salinas TR, Planas D, Cattin A, Fert A, Moreira Gabriel E, Raymond Marchand L, Zhang Y, Finkelman M, Chen Y, Kaufmann DE, Cermakian N, Ancuta P, Routy JP.** Daily variations of gut microbial translocation markers in ART-treated HIV-infected people. *AIDS Res Ther*. **2020** May 12;17(1):15.

118. Irving Kushner, MD. Maria Antonelli, MD. Acute phase reactants. UpToDate [Internet]. 2023; Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=high%20sensitive%20crp&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H11. Erişim tarihi: 10.07.2023.
119. **Sproston NR, Ashworth JJ.** Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*, **2018** Apr 13;9:754.
120. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 28722873.
121. **Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, Shafiekhani S, Mohammadi K, Jamialahmadi T, Reiner Ž, Sahebkar A.** Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm*, **2022** Jan 28;2022:8732360
122. **Espuch-Oliver A, Vázquez-Lorente H, Jurado-Fasoli L, de Haro-Muñoz T, Díaz-Alberola I, López-Velez MDS, de Haro-Romero T, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ.** References Values of Soluble α -Klotho Serum Levels Using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Healthy Adults Aged 18-85 Years. *J Clin Med*, **2022** Apr 25;11(9):2415.
123. **Guarnotta V, Pizzolanti G, Petrancosta R, Radellini S, Baiamonte C, Giordano C.** Gender-specific soluble α -klotho levels as marker of GH deficiency in children: a case-control study. *J Endocrinol Invest*, **2022** Jun;45(6):1247-1254.
124. **Typiak M, Piwkowska A.** Antiinflammatory Actions of Klotho: Implications for Therapy of Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. **2021** Jan 19;22(2):956.
125. **Wu SE, Chen WL.** Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann Med*. **2022** Dec;54(1):1520-1529.
126. **Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, Kim CH, Koo HM, Doh FM, Han JH, Kim EJ, Han JS, Park JT, Yoo TH, Kang SW, Han DS, Han SH.** Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Perit Dial Int.*, **2015** Jan-Feb;35(1):43-51.
127. **Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, Hunt PW, Hatano H, Sinclair E, Epling L, Lee TH, Busch MP, McCune JM, Pilcher CD, Hecht FM, Deeks SG.** Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *J Infect Dis.*, **2013** Oct 15;208(8):1202-11.
128. **Bruno G, Saracino A, Monno L, Angarano G.** The Revival of an "Old" Marker: CD4/CD8 Ratio. *AIDS Rev*. **2017** Apr-Jun;19(2):81-88.
129. **Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, Ferre AL, Hayes TL, Somsouk M, Hsue PY, Van Natta ML, Meinert CL, Lederman MM, Hatano H, Jain V, Huang Y, Hecht FM, Martin JN, McCune JM, Moreno S, Deeks SG.** HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8⁺ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog*. **2014** May 15;10(5):e1004078.
130. **Serrano-Villar S, Wu K, Hunt PW, Lok JJ, Ron R, Sainz T, Moreno S, Deeks SG, Bosch RJ.** Predictive value of CD8⁺ T cell and CD4/CD8 ratio at two years of successful ART in the risk of AIDS and non-AIDS events. *EBioMedicine*, **2022** Jun;80:104072.
131. **Wolday D, Legesse D, Kebede Y, Siraj DS, McBride JA, Striker R.** Immune recovery in HIV-1 infected patients with sustained viral suppression under long-term antiretroviral therapy in Ethiopia. *PLoS One*. **2020** Oct 22;15(10):e0240880.
132. **Mutuh Y, Nishijima T, Inaba Y, Tanaka N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S.** Incomplete Recovery of CD4 Cell Count, CD4 Percentage, and CD4/CD8 Ratio in Patients With Human

Immunodeficiency Virus Infection and Suppressed Viremia During Long-term Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. **2018** Aug 31;67(6):927-933.

133. **Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, Luciano AA, Stevens W, Rodriguez B, Brenchley JM, Douek DC, Lederman MM.** Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood*. **2010** Jan 14;115(2):161-7.
134. **Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, Lin J, Fombuena B, Kokinov N, Kema I, Jenabian MA, Lebouché B, Costiniuk CT, Ancuta P, Bernard NF, Silverman MS, Lakatos PL, Durand M, Tremblay C, Routy JP.** Montreal Primary HIV Infection Study, the Canadian Cohort of HIV+ Slow Progressors, and the Canadian HIV and Aging Cohort Groups. Plasma Levels of C-Type Lectin REG3 α and Gut Damage in People With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. **2020** Jan 1;221(1):110-121.
135. **Ancona G, Merlini E, Tincati C, Barassi A, Calcagno A, Augello M, Bono V, Bai F, Cannizzo ES, d'Arminio Monforte A, Marchetti G.** Long-Term Suppressive cART Is Not Sufficient to Restore Intestinal Permeability and Gut Microbiota Compositional Changes. *Front Immunol*. **2021** Feb 26;12:639291.
136. **Cheru LT, Park EA, Saylor CF, Burdo TH, Fitch KV, Looby S, Weiner J, Robinson JA, Hubbard J, Torriani M, Lo J.** I-FABP Is Higher in People With Chronic HIV Than Elite Controllers, Related to Sugar and Fatty Acid Intake and Inversely Related to Body Fat in People With HIV. *Open Forum Infect Dis*. **2018** Nov 5;5(11):ofy288.
137. **Tran L, Greenwood-Van Meerveld B.** Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2013** Sep;68(9):1045-56.
138. **Nicoletti C.** Age-associated changes of the intestinal epithelial barrier: local and systemic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. **2015**;9(12):1467-9.
139. **Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, Pedersen C, Ruxrungtham K, Lewin SR, Emery S, Neaton JD, Brenchley JM, Deeks SG, Sereti I, Douek DC; INSIGHT SMART Study Group.** Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. **2011** Mar 15;203(6):780-90.
140. **Dysangco A, Liu Z, Stein JH, Dubé MP, Gupta SK.** HIV infection, antiretroviral therapy, and measures of endothelial function, inflammation, metabolism, and oxidative stress. *PLoS One*. **2017** Aug 17;12(8):e0183511.
141. **Balta S, Demirkol S, Kucuk U.** The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int*. **2013** Oct;17(4):668-9.
142. **Zahorec R.** Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. **2001**;102(1):5-14.
143. **Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI.** Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. **2010** Aug;200(2):197-203.
144. **Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E.** Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *Plos One*. **2014**;9(11):e112361.
145. **Raffetti E, Donato F, Pezzoli C, Digiambenedetto S, Bandera A, Di Pietro M, et al.** Systemic inflammation-based biomarkers and survival in HIV-positive subject with solid cancer in an Italian multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. **2015**;69(5):585-592.
146. **Raffetti E, Donato F, Castelnuovo F, Ladisa N, Paraninfo G, di Filippo E, et al.** The prognostic role of systemic inflammatory markers on HIV-infected patients with non-Hodgkin Lymphoma, a multicenter Cohort Study. *J Transl Med*. **2015**;13:89.

147. **Raffetti E, Donato F, Casari S, Castelnuovo F, Sighinolfi L, Bandera A, Maggiolo F, Ladisa N, di Pietro M, Fornabaio C, Digiambenedetto S, Quiros-Roldan E.** Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a MASTER cohort study. *BMC Infect Dis.* **2017** Mar 7;17(1):193.
148. **Scaradavou A.** HIV-related thrombocytopenia. *Blood Rev.* **2002** Mar;16(1):73-6.
149. **Madzime M, Rossouw TM, Theron AJ, Anderson R, Steel HC.** Interactions of HIV and Antiretroviral Therapy With Neutrophils and Platelets. *Front Immunol.* **2021** Mar 12;12:634386.
150. **Whiteheart SW.** Platelet-HIV: interactions and their implications. *Platelets.* **2022** Feb 17;33(2):208-211.
151. **Choi J, Joseph L, Pilote L.** Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* **2013** Mar;14(3):232-44.
152. **Borato, Danielle Cristyane Kalva, et al.** Changes of metabolic and inflammatory markers in HIV infection: glucose, lipids, serum Hs-CRP and myeloperoxidase. *Metabolism*, **2012**;61(10):1353-1360.
153. **Hoare J, Myer L, Heany S, Fouche JP, Phillips N, Zar HJ, Stein DJ.** Cognition, Structural Brain Changes, and Systemic Inflammation in Adolescents Living With HIV on Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* **2020** May 1;84(1):114-121
154. **Amaro-Gahete FJ, De-la-O A, Jurado-Fasoli L, Espuch-Oliver A, de Haro T, Gutiérrez Á, Ruiz JR, Castillo MJ.** Body Composition and S-Klotho Plasma Levels in Middle-Aged Adults: A Cross-Sectional Study. *Rejuvenation Res.* **2019** Dec;22(6):478-483.
155. **Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Kaimoto K, Sameshima N, Koyama KI, Haruta I, Tsai M, Nakahara T, Ushikai M, Cheng KC, Hamada S, Inui A.** Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. *Nutrition*, **2013** Sep;29(9):1106-9.
156. **Orces CH.** The Association of Obesity and the Antiaging Humoral Factor Klotho in Middle-Aged and Older Adults. *ScientificWorldJournal*, **2022** Aug 24;2022:7274858.
157. **Huang JW, Fang WH, Chen WL.** Clinical Relevance of Serum Klotho Concentration and Sagittal Abdominal Diameter. *J Clin Med.* **2022** Dec 12;11(24):7376.
158. **Corrêa TAF, Quintanilha BJ, Norde MM, Pinhel MAS, Nonino CB, Rogero MM.** Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Arch Endocrinol Metab.* **2020** May-Jun;64(3):205-222.
159. **Neyra JA, Hu MC, Moe OW.** Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2020** Dec 31;16(1):162-176.