



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**SULTAN 2. ABDULHAMİD HAN EĞTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMSİZ KİŞİLERDE,
TAF-BAZLI VE TDF-BAZLI ANTİRETROVİRAL TEDAVİ
REJİMLERİ ARASINDA SERUM LİPİD PROFİLİ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI,
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

Dr. Birol Balçın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T. C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN EğİTİM ve ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ

**HIV İLE YAŞAYAN TEDAVİ DENEYİMSİZ KİŞİLERDE,
TAF-BAZLI VE TDF-BAZLI ANTİRETROVİRAL TEDAVİ
REJİMLERİ ARASINDA SERUM LİPİD PROFİLİ
DEğİŞİKLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI,
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

Dr. Birol Balçın

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Levent Gorenek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran Prof. Dr. Levent GÖRENEK'e,
Bilimsel ve otoriter duruşuyla örnek olan Prof. Dr. Mehtap AYDIN'a,
Enfeksiyon hastalıkları hekimliği bakış açısını ve kararlılığını kazanmamda
rol oynayan Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA'ya,

Yenilikçi ve araştırmacı ruhunu aşıl原因 Doç. Dr. Ercan YENİLMEZ'e,

Merak etmeyi ve sorgulamayı sevdiren Doç. Dr. Ayşe İNCİ'ye,

Deneyimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer uzmanlarım Dr. Burak
SARIKAYA, Dr. Sinem AKKAYA IŞIK, Dr. Derya ÖZYİĞİTOĞLU ve Dr. Semiha
ÇELİK EKİNCİ'ye,

Hastalara şevkatli ve merhametli yaklaşımlarıyla bize ders veren ve bizi
tamamlayan kıymetli Nevin ATALAYIN ALKAN, Erengül ALTUNEK, Muazzez
PARLAK, Ümran DURAN, Nalan ŞAHİN ve diğer tüm hemşirelerimize,

Çalışma aşkı ve güler yüzüyle her daim yardımımıza koşan sekreterimiz
Hatice KANAN'a,

Gösterdikleri yoğun emekleriyle elimiz ayağımız olan Aydın ÇOŞKUNSU,
Gülten KILIÇ ve diğer tüm personelimize,

Bana ilk geldiğim günden beri eksikliğimi hiç hissettirmeyen kıdemlim Ayça
AYDIN'a, pozitif enerjisi ve neşesiyle yüzümüzü güldüren Elif SOFUOĞLU'na,
çalışkanlığı ve iş bitiriciliği ile yükümüzü alan Deniz KAKALİÇOĞLU'na, hak ve
adaletin savunucusu Duygu YAMAN'a ve işyerini aile ortamına çeviren diğer sevgili
asistan arkadaşlarım İrem DEMİRALP YATAR, İrem AŞKIN, Sena Buse BEYDİLİ,
Esra DOĞAN, İdris Çağrı Kaygısız, Hakan SAKİN ve ESMA ÖKSÜZ'e,

Beni binbir özveriyle yetiştiren, bugüne ulaşmama sebep olan, dualarını
hiçbir zaman esirgemeyen ve varlıklarıyla güven veren annem Büşra BALÇIN ve
babam Hikmet BALÇIN'a,

Bana her konuda destek olan ve bilgisayarında tezimi yazdığım ablam Hüda
BALÇIN'a ve tüm aileme,

Teşekkürleri bir borç bilirim.

Dr. Birol BALÇIN

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
İÇİNDEKİLER	2
TABLO LİSTESİ	4
ŞEKİL LİSTESİ	5
KISALTMALAR	6
ÖZET.....	8
ABSTRACT	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE HIV: TARİHÇE.....	2
2.2. RAKAMLARLA HIV ENFEKSİYONU: EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. BİLİNMEYEN'DEN BELİRLENEMEYEN=BULAŞMAYAN'A: HIV BULAŞI	4
2.3.1. Cinsel İlişki	4
2.3.2. Kan ve Kan Ürünleri	4
2.3.3. Anne Sütü ve Plasenta.....	5
2.3.4. Bulaş epidemiyolojisi.....	5
2.3.5. B=B	5
2.4. HIV KİMLİK BİLGİLERİ: MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	6
2.4.1. Toksonomi	6
2.4.2. Yapı.....	6
2.4.3. Genom.....	7
2.5. HIV İMMÜNOPATOGENEZİ: BİR SAKLAMBAÇ OYUNU MU?	8
2.6. HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SEYRİ	12
2.6.1. Evreleme	12
2.6.2. Akut HIV enfeksiyonu	14
2.6.3. Kronik HIV Enfeksiyonu	14
2.6.4. AIDS dönemi	14
2.7. HIV TANI TESTLERİ.....	15
2.8. CEPHANELİKTE NELER VAR? : TEDAVİ	17

2.8.1.	ART önerileri.....	19
2.8.2.	ART Yan Etkileri.....	20
2.9.	KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE ASCVD VE DİSLİPİDEMİ.....	21
2.9.1.	Risk Faktörleri ve Müdahale	21
2.9.1.1.	Yaş	21
2.9.1.2.	Sigara	21
2.9.1.3.	Kan Basıncı.....	22
2.9.1.4.	Kolesterol.....	22
2.9.1.5.	Diyabet.....	22
2.9.1.6.	Adipozite.....	23
2.9.1.7.	Fiziksel Aktivite.....	23
2.9.1.8.	Beslenme ve Alkol.....	24
2.9.1.9.	Ruh Sağlığı ve Psikososyal Müdahaleler.....	24
2.9.2.	Risk Sınıflandırması.....	25
2.9.3.	Tedavi Hedefleri	27
2.9.4.	HIV ve Kardiyovasküler Hastalıklar İlişkisi.....	29
2.9.5.	HIV ve Dislipidemi.....	30
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1.	ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE DİZAYNI.....	31
3.2.	TANIMLAR.....	33
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
4.	BULGULAR.....	34
4.1.	DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE BAŞLANGIÇ DEĞERLERİ.....	34
4.2.	TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİN VE REJİMLERİN DEĞİŞİM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ.....	36
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	55
	KAYNAKÇA.....	57

TABLO LİSTESİ

Tablo.1: 6 yaş ve üzeri için HIV enfeksiyonu evreleri (CDC,2014).....	12
Tablo.2: HIV enfeksiyonu klinik kategorileri (CDC,1993)	13
Tablo.3: Geçmişten Günümüze ART Seçenekleri	19
Tablo.4: Naif Hastada Başlangıç Antiretroviral Tedavi Önerileri, EACS 2023	19
Tablo.5: Dislipidemi, EGFR düşüşü ve iskemik kalp hastalığı yan etkileri olan ART'ler, EACS 2023	20
Tablo.6: Farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri, ESC/EAS 2021	27-28
Tablo.7: Olguların Demografik Özellikleri ve Başlangıç Değerleri	34-35
Tablo.8: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerdeki değişimler ve rejimlerin değişim üzerine etkileri.....	36
Tablo.9: 48. haftadaki viral supresyon oranlarının karşılaştırılması	42
Tablo.10: Tedavi öncesi ve sonrası risk grupları ve değişimleri.....	42
Tablo.11: Tedavi öncesi ve sonrası SCORE-2 hedef LDL-C durumları	43
Tablo.12: Tedavi öncesi ve sonrası hipertrigliseridemi olan hasta sayıları ve değişimleri.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1: Olgun bir retrovirus partikülünün şematik gösterimi	6
Şekil.2: HIV-1 ve HIV-2'nin genomik organizasyonu.	7
Şekil.3: HIV-1 replikasyon döngüsüne şematik genel bakış	9
Şekil.4: HIV enfeksiyonunun doğal seyri.....	11
Şekil.5: HIV enfeksiyonu seyrinde HIV viral yük ve CD4+ T lenfosit hücreleri	12
Şekil.6: HIV enfeksiyonunda laboratuvar markerlarının ortaya çıkma süreleri.....	15
Şekil.7: 4. nesil HIV tarama testi ile kullanım için CDC tanı algoritması	16
Şekil.8: SCORE-2 ve SCORE-OP ölümcül ve ölümcül olmayan KVVH risk çizelgesi, yüksek riskli ülke grubu, ESC/EAS 2021	26
Şekil.9: Tedavi öncesi ve sonrası CD4+ T lenfosit değişim grafiği	38
Şekil.10: Tedavi öncesi ve sonrası kreatinin değişim grafiği	38
Şekil.11: Tedavi öncesi ve sonrası HDL-C değişim grafiği	39
Şekil.12: Tedavi öncesi ve sonrası LDL-C değişim grafiği	39
Şekil.13: Tedavi öncesi ve sonrası TC değişim grafiği	40
Şekil.14: Tedavi öncesi ve sonrası TG değişim grafiği.....	40
Şekil.15: Tedavi öncesi ve sonrası TC/HDL değişim grafiği.....	41
Şekil.16: Tedavi öncesi ve sonrası Framingham risk skoru değişim grafiği.....	41

KISALTMALAR

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abacavir
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AF	: Atrial Fibrilasyon
ART	: Antiretroviral Tedavi
ASCVD	: Atherosclerotic Cardiovascular Diseases
BIC	: Bictegravir
CAB	: Cabotegravir
CD4	: Clusters of differentiation 4
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
COBI	: Cobisistat
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
DAPT	: Dual Antiplatelet Therapy
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DRV	: Darunavir
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Dolutegravir
EACS	: European AIDS Clinical Society
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EAS	: European Atherosclerosis Society
ESC	: European Society of Cardiology
EVG	: Elvitegravir
FDA	: Food and Drug Administration
FTC	: Emtricitabin
GLP1RA	: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
HDL-C	: High-density Lipoprotein Cholesterol
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HTLV	: Human T-lymphotropic Virus
INSTI	: Integrase Strand Transfer Inhibitor

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KVO	: Kardiyovasküler Olay
KY	: Kalp Yetmezliği
LAV	: Lymphadenopathy Associated Virus
LDL-C	: Low-density Lipoprotein Cholesterol
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
MSM	: Men Sex with Men
NNRTI	: Non-Nukleoside Reverse Transcriptase İnhibitors
NRTI	: Nükleoside Reverse Transcriptase İnhibitors
PCP	: Pneumocystis Carinii Pnömonisi
PI	: Protease İnhibitors
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RAL	: Raltegravir
RNA	: Ribonucleic Acid
RPV	: Rilpivirin
RT	: Reverse Transcriptase
SCORE	: Systematic COronary Risk Evaluation
SGLT-2	: Sodium-Glucose Linked Transporter-2
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAF	: Tenofovir Alafenamid Fumarat
TC	: Total Cholesterol
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TG	: Trigliserid
TOD	: Target Organ Damage
UNAIDS	: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WB	: Western Blot
WHO	: World Health Organisation

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın gayesi, tedavi deneyimsiz HIV ile yaşayan kişilerde TAF bazlı veya TDF bazlı ART rejimlerine başlandıktan 48. hafta sonra serum lipid profili ile 10 yıllık ASCVD gelişme riskinde meydana gelen değişimleri ve rejimlerin bu değişimlere etki edip etmediğini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamıza Ocak 2015 – Kasım 2023 tarih aralığında merkezimize HIV enfeksiyonu tanısı ile başvuran, tedavi deneyimsiz, 18 yaş ve üzeri, TAF/TDF + FTC+ INSTI+/-COBI rejimi başlanan olgular dâhil edildi. Olgular TAF veya TDF içeren rejim kullanımına göre 2 gruba ayrıldı. Demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BMI, sigara), komorbid hastalıkları (DM, HT, KAH), tedavi başlangıcındaki ve 48. tedavi haftasındaki laboratuvar bulguları (HIV RNA, CD4+ T lenfosit, serum kreatinin, HDL-C, LDL-C, TC, TG, TC/HDL-C), 10 yıllık SCORE2 ve Framingham skorları, kardiyovasküler risk grupları ile hedef LDL-C durumları kaydedildi. Veriler SPSS 25 paket programı üzerinden istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Olguların 15'i (%9.5) kadın, 143'ü (%90.5) erkek, ortama yaş $35,87 \pm 12,06$ idi. 158 olgunun 91'i (%57.6) TAF, 67'si (%42.4) TDF bazlı rejim kullanmaktaydı. Her iki rejim grubu da 48 haftanın sonunda virolojik baskılanma ve immünolojik iyileşme açısından eşdeğer etkinliğe sahip bulunurken serum kreatinin, HDL-C, LDL-C, TC düzeyleri ile Framingham risk skorunu anlamlı ve benzer şekilde artırdı. TDF içeren rejimlerle TC/HDL ve hipertrigliseridemili hasta oranlarında azalma görülürken TAF içeren rejimlerle sabit kaldı. Bu farklılık TDF'nin anti-lipemik etkisine bağlandı. Ancak şaşırtıcı bir şekilde hedef LDL-C'e sahip hasta oranı TDF alan hastalarda TAF alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla azaldı. TAF içeren rejimlerle kardiyovasküler risk sınıfı artışında kötüleşme izlenirken TDF grubunda anlamlı değişiklik olmadı.

Sonuç: Hem TAF hem TDF bazlı ART rejimleri ile eşdeğer viral baskılanma ve immünolojik iyileşme sağlandığı, renal fonksiyonların normal sınırlarda seyrettiği sonucuna varılmıştır. ART altında hem TAF hem de TDF bazlı rejimlerle dislipidemi ve ASCVD risk artışı gelişebileceğinden hastalar yakından izlenmelidir. Bununla birlikte belirgin trigliserid yüksekliği bulunan hastalarda TDF bazlı rejimlerin tercih edilmesinin uygun olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: HIV, TAF, TDF, lipid profili, ASCVD

ABSTRACT

Aim: The aim of our study was to analyze the changes in serum lipid profile and 10-year risk of developing ASCVD at the end of 48 weeks after initiation of TAF-based or TDF-based ART regimens in treatment-naïve people living with HIV and whether the regimens affect the changes.

Method: Our study included over 18 years of age treatment-naïve patients who were admitted to our center with a diagnosis of HIV infection between January, 2015 and November, 2023, and were started on TAF/TDF + FTC + INSTI+/-COBI regimen. The patients were divided into 2 groups according to the use of TAF or TDF containing regimen. Demographic characteristics (age, gender, BMI, smoking), comorbidities (DM, HT, CAD), laboratory results (HIV RNA, CD4+ T lymphocytes, serum creatinine, HDL-C, LDL-C, TC, TG, TC/ HDL-C), SCORE and Framingham scores, cardiovascular risk groups and target LDL-C status at the beginning and 48th week were recorded and statistically analyzed using the SPSS 25 package program.

Results: 15 (9.5%) of the patients were female, 143 (90.5%) were male, and the mean age was 35.87 ± 12.06 years. Of the 158 patients, 91 (57.6%) were on TAF and 67 (42.4%) were on TDF-based regimens. Both regimen groups had equivalent efficacy in terms of virologic suppression and immunologic improvement at the end of 48 weeks, but significantly and similarly increased serum creatinine, HDL-C, LDL-C, TC levels and Framingham risk score. TC/HDL and the proportions of patients with hypertriglyceridemia decreased with TDF-containing regimens but remained stable with TAF-containing regimens. This difference was attributed to the anti-lipemic effect of TDF. Surprisingly, the proportion of patients with target LDL-C was significantly more reduced in patients receiving TDF than in patients receiving TAF. There was a worsening of cardiovascular risk class increase with TAF-containing regimens, but no significant change in the TDF group.

Conclusion: It has been concluded that both TAF and TDF-based ART regimens provide adequate viral suppression and immunologic recovery, and renal functions remain within normal limits. Patients should be closely monitored as dyslipidemia and ASCVD risk may increase with both TAF- and TDF-based regimens under ART. However, it was evaluated that TDF-based regimens may be preferable in patients with significantly elevated triglycerides.

Key Words: HIV, TAF, TDF, lipid profile, ASCVD

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV pandemisi, 1981 yılında ilk Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) tanısı alan hastanın kayıtlara geçmesiyle beraber 40 yılı aşkın süredir devam etmektedir. [1] The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2023 yılı istatistiklerine göre, salgının başlangıcından itibaren dünya genelinde 85,6 milyon insan HIV ile enfekte olmuş, 40.4 milyon kişi AIDS ile ilişkili hastalıklar sebebiyle hayatını kaybetmiş ve şu anda 39,0 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır. [2]

90'lı yılların ortalarından itibaren highly active antiretroviral therapy (HAART) ile AIDS ile ilişkili morbidite ve mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır. [3] Antiretroviral tedaviye (ART) erken başlayan ve devam eden HIV ile yaşayan kişilerde, beklenen yaşam süresi anlamlı derecede artmış ve HIV seronegatif popülasyona yaklaşmıştır. [4]

ART'nin birçok yan etkisi olabilmektedir. Özellikle günümüzde beklenen yaşam süresinin artması, HIV ile yaşayan kişilerde bu yan etkilerin de görülme ihtimalini artırmaktadır. Bu yan etkilerden dislipidemi ve buna bağlı olarak kardiyovasküler olay (KVO) gelişme riski çeşitli kombine ART alan hastalarda nispeten yüksek bulunmuştur. [5] Dislipidemiye yol açan faktörler arasında HIV enfeksiyonunun kendisi ve belirli ART türleri yer alır. Dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörüdür. [6] KVH, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen ve istatistiklerde son yıllarda artış gösteren sebeplerindedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyadaki toplam ölümlerin %16'sının nedeni iskemik kalp hastalığıdır. [7]

Günümüzde kullanılan ART rejimlerinin lipid profiline etkileri farklıdır. Literatür verileri incelendiğinde TDF içeren rejimlerle TAF içeren rejimlerinin lipid profiline etkileri konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. [8] [9] [10] [11] [12] Kombinasyon ART rejimleri alan HIV ile enfekte hastalarda, ART rejimlerinin lipid profili üzerindeki etkisi gösterilse de farklı ART rejimlerinin karşılaştırmalı etkileri konusunda belirsizlik devam etmektedir.

Çalışmamızın amacı da TAF içeren ve TDF içeren ART rejimlerinin lipid profili üzerindeki etkilerini karşılaştırarak, her hasta için en uygun ilaç rejimi seçilmesine katkıda bulunmak ve tedavi rejimlerine göre uzun vadede KVH risk artışı için anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE HIV: TARİHÇE

HIV enfeksiyonunun 1950'li yıllara dayandığı ve Orta Afrika'da ortaya çıktığı düşünülse de o dönemde klinik tablo tanımlanamamıştır. İlk olarak AIDS, 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde genç eşcinsel erkekler arasında giderek artan oranda görülen olağandışı fırsatçı enfeksiyonlar ve nadir rastlanan malignitelerle seyreden bir hastalık olarak literatüre girdi. [1]

Hastalık hızla yayılırken beraberinde getirdiği yıkıcı etkisi ve yüksek ölüm oranları nedeniyle tüm dünya genelinde endişeye yol açtı. Nitekim 1983 yılında Barré-Sinoussi ve arkadaşları, bu klinik tabloya sahip bir hastadan, HTLV ailesinden ancak daha önce keşfedilen izolatlardan belirgin derecede farklı olan bir retrovirüs izole etmeyi başararak bu gizemli hastalığın etkenini de ortaya koymuş oldular. [13] Başlangıçta virüs, Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) veya Human T-lymphotropic Virus tip III (HTLV-III) olarak adlandırılıyordu, Human Immunodeficiency Virus (HIV) adı 1986'da belirlendi.

1985 yılında HIV-1 e karşı IgG antikorlarını tespit edebilen ilk test geliştirildi ancak bu test FDA tarafından yalnızca kan ve kan ürünlerinin naklinde bulaşı engellemek için kullanım onayı almıştı. [14] Günümüze kadar gelen süreçte çok daha kısa sürede tanı koyabilen ve neredeyse %100 duyarlılık ve özgüllükle çalışan tanı testleri geliştirilmiştir.

Tedavi ile ilgili ilk sevindirici haber ise 1987'de ilk antiretroviral ajan olarak Zidovudin'in AIDS hastalarında ölüm ve fırsatçı enfeksiyon insidansını azalttığını gösteren çalışmanın yayımlanması ile geldi. [15] 90'lı yılların ortalarında piyasaya sürülen proteaz inhibitörleri (PI) ile non-nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) tedavide devrim niteliğindedir. İki NRTI'ne ilaveten bir PI veya bir NNRTI'den oluşan HAART rejimleri ile viral supresyonun sağlanmasında, mortalite ve morbidite oranlarının azalmasında ciddi başarılar elde edildi. [16]

Günümüze kadar gelen zaman diliminde artık HIV ile yaşayan kişiler hızlı tanı ve beraberinde etkili, güvenli, yüksek direnç bariyerli tedaviler ile çok daha sağlıklı ve uzun bir ömür sürebilmektedir. ART'ye erken başlayan ve devam eden HIV ile yaşayan kişiler için öngörülen yaşam süresi ve yaşam kalitesi anlamlı derecede artmış ve hatta HIV seronegatif kişilerle neredeyse eşdeğer düzeye gelmiştir. [4]

2.2. RAKAMLARLA HIV ENFEKSİYONU: EPİDEMİYOLOJİ

HIV enfeksiyonu, etkin tedavi ile her ne kadar yönetilebilir bir kronik sağlık durumu haline gelse de halen HIV enfeksiyonunun küratif tedavisi veya aşısı yoktur. HIV pandemisi küresel bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.

UNAIDS, 2023 raporuna dayanarak dünya üzerinde şimdiye dek 85.6 milyon insanın HIV ile enfekte olduğu ve 40.4 (32.9-51.3) milyon kişinin AIDS ile ilişkili hastalık sebebiyle öldüğü düşünülmektedir. 2022 yılında ise 39.0 (33.1-45.7) milyon insanın HIV ile yaşadığı, 1.3 (1-1.7) milyon kişinin yeni tanı aldığı, her gün ortalama 3600 kişinin HIV ile enfekte olduğu, 630 (450-880) bin kişinin AIDS ilişkili hastalıklar sebebiyle öldüğü; HIV ile yaşayan kişilerin %86'sının HIV durumunu bildiği, %76'sının tedavi aldığı ve %71'inin viral suprese olduğu bildirilmiştir. [2]

DSÖ ve UNAIDS 2030 yılına kadar HIV salgınını sona erdirmeye yönelik küresel HIV stratejilerine sahiptir. Öncelikle 2025 yılına kadar "95-95-95" hedefi olarak ifade edilen; HIV ile yaşayan kişilerin %95'inin HIV durumunun farkında olması, durumunun farkında olanların %95'inin ART alması ve ART alan kişilerin %95'inde viral süpresyonunun sağlanması amaçlanmaktadır. 2022 yılı sonuna gelindiğinde; HIV ile yaşayanların %86'sının HIV durumunun farkında olduğu, durumunun farkında olanların %89'unun ART aldığı ve ART alanların %93'ünde viral süpresyon sağlandığı görülmektedir. [17]

The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2022 sürveyans raporunda 2021 yılında Orta Avrupa'da en çok yeni HIV tanısı Türkiye ve Polonya'dan bildirilirken, bölge bazında bir önceki yıla nazaran en fazla vaka artış oranına sahip üç ülke Türkiye, Güney Kıbrıs ve Slovakya olarak raporlanmış. [18]

Ülkemizde ilk vaka bildiriminden (1985) bu yana HIV/AIDS sürveyansı yürütülmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı 2022 yılı HIV/AIDS istatistiklerine göre; 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine dek doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildiri yapılan 34,453 HIV ile yaşayan kişi ve 2,177 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %81,4'ü erkek, %18,6'sı kadın, %16,2'si yabancı uyrukludur. Vakalar 25-29 ve 30-34 yaş grubunda yoğunlaşmaktadır. 01 Ocak – 15 Kasım 2022 tarihlerinde ise 2901 HIV (+) kişi ve 70 AIDS vakası bildirilmiştir. Yıllar itibariyle hastalık trendinde artış izlenirken 2020 yılına gelindiğinde azalma görülmesi COVID-19 pandemisi dönemindeki kısıtlamalar ve azalan test sayısı ile açıklanmaktadır. [19]

2.3. BİLİNMEYEN'DEN BELİRLENEMEYEN=BULAŞMAYAN'A: HIV BULAŞI

HIV semen, servikal sekresyonlar, lenfositler, hücresiz plazma, beyin omurilik sıvısı, gözyaşı, tükürük, idrar ve anne sütünden izole edilmiştir. Ancak içlerindeki virüs konsantrasyonu önemli ölçüde değiştiğinden bu sıvıların hepsinin enfeksiyon bulaştırdığı anlamına gelmez. [20] HIV; enfekte kan, meni, vajinal sıvılar veya anne sütü ile başka bir kişinin vücuduna girdiğinde bulaşır. Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, havuzu, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, giysilerin ortak kullanımı, telefon kulaklığı, gözyaşı, ter, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşı bildirilmemiştir. Cinsel perkütan ve perinatal yol dışında HIV bulaşına dair kanıt yoktur. [21]

2.3.1. Cinsel İlişki

HIV enfeksiyonunun başlıca bulaş yolu cinsel ilişkidir. Her türlü cinsel temas ile (vajinal, anal, oral) bulaş mümkün olabilmektedir. Bulaş riski eşlik eden genital ülser varlığı, HIV viral yükünün yüksekliği, erkeğin sünnet olmaması, hastalığın akut ve erken dönemi ile ilişkili olarak artmaktadır. [22] Mukozal bulaş yoluna göre de risk değişmektedir. Alıcı anal ilişki, tüm mukozal iletim bölgeleri arasında maruz kalma başına en yüksek bulaşma olasılığını taşımaktadır. [23]

2.3.2. Kan ve Kan Ürünleri

HIV ile enfekte kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin HIV negatif hastalara transferi ile, özellikle sağlık çalışanlarında görülen kontamine kesici ve delici aletlerle yaralanma ile, damar içi madde kullanıcılarının ortak enjektör kullanması ile, organ nakli ile, nadiren de kanamalı insan ısırıkları ile bulaş gerçekleşebilmektedir. 1985 yılından itibaren geliştirilen antikor testleri ile kan ve kan ürünleri taranmaya başlanmıştır. Ülkemizde de 1987 yılından beri tüm kan ve kan ürünleri ELISA yöntemi ile tarandıktan sonra hastalara transfer edilmektedir. [24] Bu sayede kan ve kan ürünleri ile iyatrojenik bulaş en aza indirilmiştir. Genel olarak, mesleki yaralanma yoluyla HIV ile enfekte bir kaynağa perkütan veya mukozal zarından maruz kalmanın ardından bulaşma riskinin, epizod başına yaklaşık %0,3 olduğu tahmin edilmektedir. [25]

2.3.3. Anne Sütü ve Plasenta

HIV gebelik süresince, doğum sırasında ve postpartum dönemde emzirmekle bebeğe geçebilmektedir. HIV ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerin %15 ila %35'i enfeksiyona yakalanır. [26] Cinsel yolla bulaşmada olduğu gibi kilit rol viral yük ile ilişkili olan annedeki HIV hastalığının evresidir. [27] Çalışmalar, bulaşmanın çoğunun doğum kanalından geçiş sırasında meydana geldiğini düşündürmektedir.

Günümüzde gebelere rutin HIV taraması yapılması, anne enfekte ise gebelik süresince ve doğum esnasında ART alması, enfekte anneden doğan bebeğe doğumdan sonra ART başlanması, viral baskılanmanın sağlanamadığı gebelerde sezeryan yönteminin tercih edilmesi ve emzirmenin önlenmemesi gibi koruyucu yöntemlerle bulaşma oranı büyük ölçüde azalmıştır.

2.3.4. Bulaş epidemiyolojisi

Türkiye'de 2011-2016 yılları arasında HIV epidemiyolojisini analiz etmeyi amaçlayan ve 28 merkezden toplam 2953 yeni tanı almış HIV ile yaşayan kişinin dâhil edildiği bir çalışmada; en çok bildirilen bulaş yolu %53 oranında heteroseksüel ilişki olmuş ve çalışma süresince erkeklerle seks yapan erkeklerdeki (MSM) bulaşma oranının %16'dan %30.6'ya artış gösterdiği saptanmıştır. [28]

Marmara Bölgesinde 2015-2020 yılları arasında yeni tanı alan 18 yaş ve üzeri 280 kişi ile yapılan çok merkezli bir başka çalışmada ise bulaş yolu %32.1 oranında heteroseksüel ilişki ve %67.9 oranında ise MSM ilişki olarak bulunmuş. [29]

2.3.5. B=B

2016 yılından beri artık düzenli ART kullanımı ile viral supresyon sağlanmış HIV ile yaşayan kişilerin HIV seronegatif partnerlerine cinsel yolla bulaştırıcılığı olmadığı, yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. [30] Bu çalışmalar ışığında WHO, UNAIDS ve CDC gibi birçok sağlık kuruluşu başta olmak üzere tüm dünyada U=U (Undetectable=Untransmittable) veya Türkçe ifadesi ile B=B (Belirlenemeyen=Bulaşmayan) denklemi kabul görmüş ve HIV ile yaşayan kişilere hem umut aşılayan hem de HIV enfeksiyonuna yönelik stigmalara karşı cevap niteliğinde bir slogan haline dönüşmüştür.

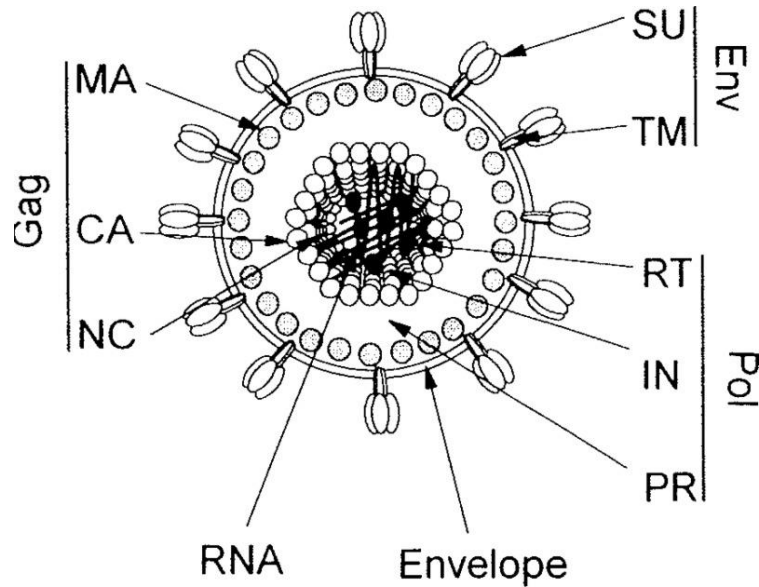
2.4. HIV KİMLİK BİLGİLERİ: MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

2.4.1. Toksonomi

HIV, *Retroviridae* ailesinin *Lentivirüs* cinsine üyedir. (*Riboviria* › *Pararnavirae* › *Artverviricota* › *Revtraviricetes* › *Ortervirales* › *Retroviridae* › *Orthoretrovirinae* › *Lentivirus* › *Human immunodeficiency virus 1-2*) [31] Lentivirüsler (Latince, lentus= yavaş), genellikle uzun bir klinik latent periyottan sonra, immün yetmezlik ve zayıflama sendromları dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olur. HIV'in HIV-tip 1 ve HIV-tip 2 olmak üzere iki serotipi mevcuttur. HIV-2 daha çok Batı ve Orta Afrikada sınırlı bir enfeksiyondan sorumlu iken HIV-1 dünya genelinde AIDS pandemisine sebep olmuştur. Köken olarak HIV-1 Orta Afrika'da bir şempanze türünde (*Pan troglodytes troglodytes*) görülen SIVCPZ ile [32]; HIV-2 ise Afrika'da tutsak rhesus makaklarından (*Macaca mulatta*) izole edilen SIVmac ve bir mangabeyde (*Sootymangabeys Cercocebusatys*) rastlanan SIVsm ile filogenetik olarak ilişkilendirilmiştir. [33] HIV-1 ile kıyaslandığında HIV-2 enfeksiyonun kliniği daha selim seyirli ve beklenen yaşam süresi daha uzundur. [34]

2.4.2. Yapı

Her bir HIV-1 viryonunun çapı yaklaşık 120 nm'dir ve bir lipid zarla çevrili yoğunlaştırılmış silindirik bir çekirdeğe sahiptir. Çekirdeğin içinde diploid, tek sarmallı bir RNA genomu içerir. Genomik RNA, çekirdek proteinler ve çevreleyen viral zarfın karşılıklı ilişkisi, Şekil.1'de şematik olarak gösterilmektedir. [35]

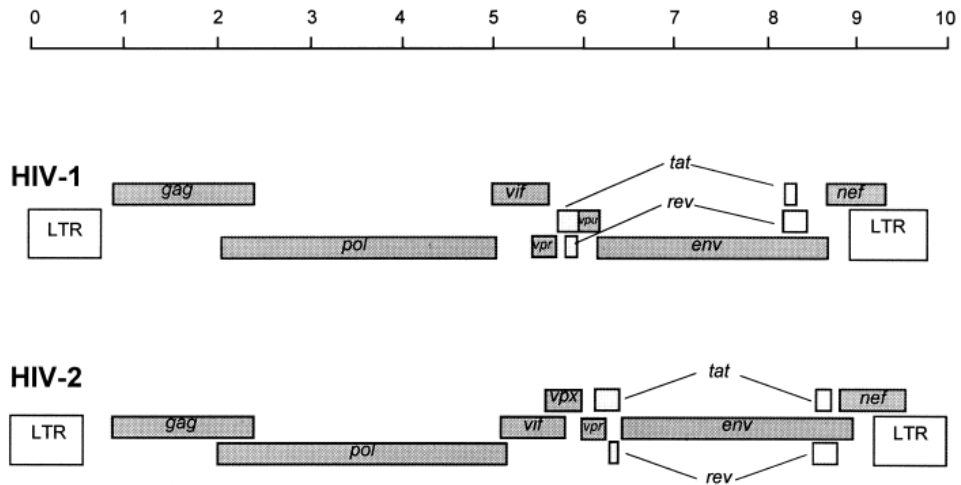


Şekil.1: Olgun bir retrovirus partikülünün şematik gösterimi [35]

2.4.3. Genom

Yaklaşık 9 kb ile HIV-1'in RNA genomu (gRNA) oldukça küçüktür. Genom, gen ekspresyonunu kontrol eden uzun terminal tekrarları (LTR) ile çevrilidir. [36] (Şekil.2) HIV'in 3 temel yapısal geni bulunmaktadır. Gag geni, core (p24, p7, p6) ve matriksin (p17) yapısal proteinlerini; env geni, viral zarf glikoproteinleri gp120-SU ve gp41-TM'yi; pol geni de viral RNA'yı DNA'ya dönüştüren ters transkriptaz, viral DNA'yı konakçı kromozomal DNA'ya (provirüs) entegre eden integraz ve büyük Gag ve Pol protein öncülerini bileşenlerine ayıran proteaz enzimlerini kodlar. [37]

Bu temel genler dışında diğer birçok aksesuar/regülatör gen replikasyonda kilit rol oynar. Bunlardan tat geni, enfeksiyondan sonra çok erken ifade edilen güçlü bir transkripsiyonel aktivatör proteini olan Tat'ı kodlar ve HIV genlerinin ekspresyonunu düzenler. Rev geni ile kodlanan Rev proteini, genomik RNA'nın çekirdekten sitoplazmaya aktarımını sağlar. Vpr proteininin hücre döngüsünün durdurulmasında yer aldığına, aynı zamanda makrofajlar gibi bölünemeyen hücrelerde, ters transkripsiyonlu DNA'nın çekirdeğe erişmesine olanak tanıdığına inanılmaktadır. Bu işlev HIV-2'de Vpx tarafından gerçekleştirilir. Vpu, virüs partikülünün doğru salınımı için gerekli bir proteindir. Vif geni, virüs partikülünün bulaşıcılığını artıran küçük bir proteini (Vif) kodlar. Nef proteininin replikasyonun geç evrelerinde virüs tomurcuklanmasına izin vermek için hücresel sinyal iletimi ve hücre yüzeyinde CD4 reseptörünün down regülasyonu dâhil olmak üzere birden fazla işlevi vardır. [38]



Şekil.2: HIV-1 ve HIV-2'nin genomik organizasyonu. Ölçek, proviral DNA'nın kilobaz cinsindedir. [39]

2.5. HIV İMMÜNOPATOGENEZİ: BİR SAKLAMBAÇ OYUNU MU?

2.5.1. Hücre girişi

Diğer birçok retrovirüste olduğu gibi, HIV'in hücreye girişinin, virüs zarfının hedef hücrede CD4 ve bir kemokin ko-reseptörü ile etkileşiminden sonra pH'tan bağımsız membran füzyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir. [40]

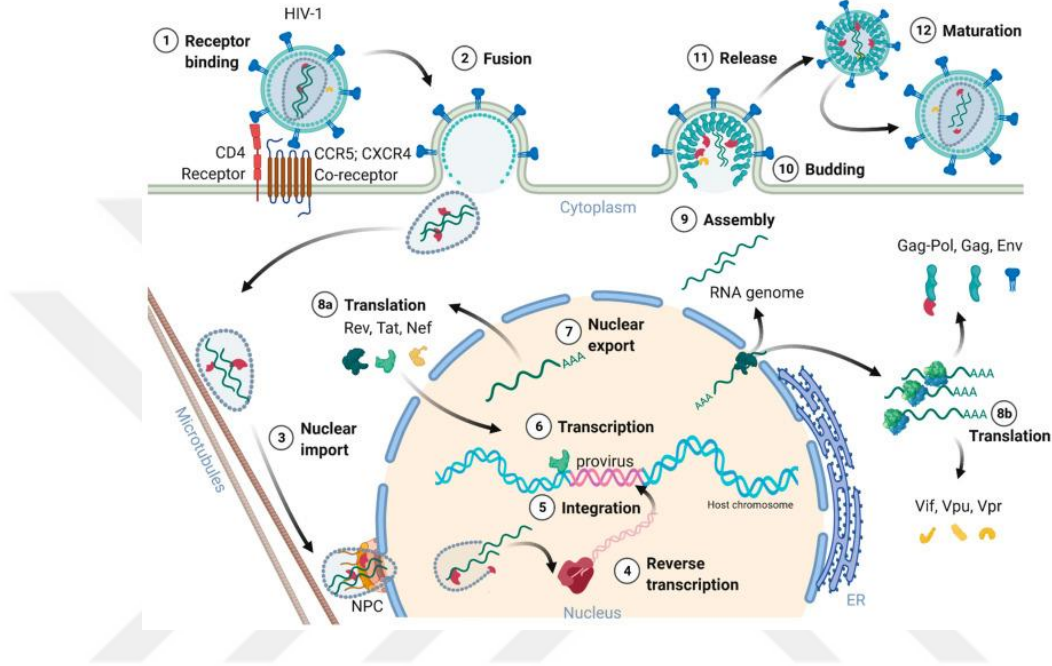
HIV, bağışıklık sisteminin hücrelerine, özellikle CD4+ T lenfositlere, monosit/makrofajlara ve dendritik hücrelere seçici tropizm göstermektedir. Cinsel yolla bulaşma sırasında, subepitelyal tabakaya erişebilmek için öncelikle mukozal dendritik hücreler (Langerhans hücreleri dâhil) ve makrofajlarla etkileşime girer.

CD4+ T lenfositlerinin enfeksiyonu, HIV bulaşındaki kritik adımdır ve iki aşamalı bir mekanizma yoluyla ortaya çıktığı görülmektedir. Birincisi, dendritik hücrelerden (DC) ve makrofajlardan (Mø) trans-enfeksiyondur. Bu hücreler, iletilen viral partiküllerle karşılaştıktan sonra, gelen virüsü parçalayıcı olmayan sitoplazmik bölmelere alabilir ve CD4+ T lenfositlerine transfer edilebileceği bölgesel lenf düğümlerine taşıyabilir. İkinci mekanizma cis-enfeksiyonu olarak adlandırılır. Bu durumda HIV, gp120 ile hücre zarında bulunan spesifik reseptörlerle (CD4 ile CCR5, CXCR4 ve CCR8 gibi bir kemokin reseptörü) etkileşim yoluyla hedef hücreleri enfekte eder. Hem cis- hem de trans-enfeksiyonda, HIV partikülleri donör hücrelerden (DC veya Mø) reseptör hücrelere (CD4+ T lenfositler) hücreden hücreye sinaps kaynaklı bir mekanizma ile aktarılır. Bu mekanizma, CD4+ T lenfositlerinin DC'ler ve Mø gibi hücrelerle immünolojik antijen sunum sürecini taklit eder. [41]

HIV-1 suşları, hücresele tropizmlerine göre üç ana gruba ayrılabilir: sınırsız tetikleme (NSI) fenotipli makrofaj-tropik (M-tropik), sınırsız tetikleme (SI) fenotipli T-hücre tropik (T-tropik) veya dualtropik HIV-1 suşları. M-tropik NSI varyantları, periferik kan mononükleer hücreleri, monositleri, makrofajları ve T lenfositleri enfekte eder ancak T hücre dizilerini etkilemez ve enfeksiyonun tüm aşamalarında bulunur. T-tropik SI izolatları tercihen T lenfositleri ve T hücre dizilerini enfekte eder, ancak monositleri veya makrofajları etkilemez; enfeksiyonun geç aşamalarında ortaya çıkar ve AIDS'e ilerleme ile ilişkilidir. Öte yandan, dualtropik HIV-1 varyantları, hem monosit/makrofajı hem de T-hücre dizilerini enfekte eder ve bu nedenle, NSI/SI fenotiplerinin karışık viral popülasyonuna sahiptir. [42]

2.5.2. Replikasyon Halkası

HIV'in replikasyon döngüsü 12 adımda özetlenebilir; 1)Bağlanma, 2) Füzyon, 3) Nükleer giriş, 4) Ters transkripsiyon, 5) İntegrasyon, 6) Transkripsiyon, 7) Nükleer çıkış, 8) Translasyon, 9) Montaj, 10) Tomurcuklanma, 11) Salınma, 12) Olgunlaşma. Bu adımlar Şekil.3'te şematize edilmiştir.



Şekil.3: HIV-1 replikasyon döngüsüne şematik genel bakış [36]

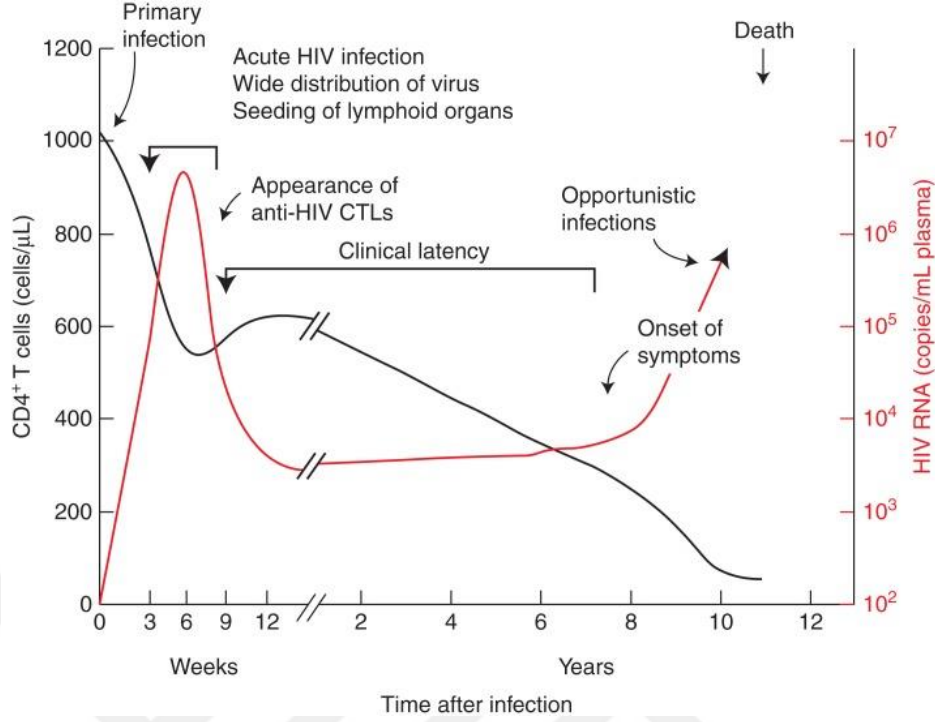
(1) HIV-1 enfeksiyonu, zarf glikoproteinleri gp120-SU'nun konakçı hücre yüzeyi üzerindeki birincil CD4 reseptörü ve kemokin ko-reseptörlerine (CCR5 veya CXCR4) bağlanmasıyla başlar. (2) Virionun zar zarfı daha sonra hücre zarla birleşerek viral kapsidi sitoplazmaya salar. (3) 50 heksamer ve 12 pentamerden oluşan ~60 nm çapındaki koni şeklindeki kapsid, mikrotübüller boyunca dynein ve kinesin-1 yardımıyla çekirdeğe doğru hareket eder. Kapsid, nükleer gözenek kompleksine (NPC) kenetlenir ve gözenekten çekirdeğe geçer. (4) Kapsid, nükleer hücre girişi sırasında kısmen açılır ve viral gRNA'nın provirüsüne ters transkripsiyonu, çekirdeğin içinde tamamlanır. (5) İntegraz, hücre ko-faktörlerle birlikte, provirüsün konakçı genomun oldukça aktif kromozomal bölgelerine entegrasyonunu teşvik eder. (6) Tat, provirüsün gen transkripsiyonunu aktive eder. (7) Rev, intron içeren viral mRNA'ları dışarıya aktarmak için birkaç konak proteinini toplar. Sitoplazmada viral mRNA translasyonu gerçekleşir; önce Rev, Tat ve Nef ifade edilir. Vpu ve Env gibi proteinleri içeren sinyal peptidi, daha sonraki transkripsiyonel modifikasyonlar için endoplazmik retikulum (ER) girer. Glikozile

edilmiş Env, Golgi aparatından geçer ve hücrel furin benzeri proteazlar tarafından gp120-SU ve gp41-TM'ye bölünür. (9) İki viral gRNA, Gag, Pol, Env ve Vpr, hücre zarında yeni oluşan HIV-1 partiküllerini bir araya getirir. (10) Olgunlaşmamış HIV-1 parçacıkları hücre zarından tomurcuklanır. (11) Olgunlaşmamış HIV-1 partikülleri konakçı hücreden salınır. (12) Olgunlaşma sırasında, Gag ve Pol öncü proteinleri, viral proteaz tarafından alt birimleri olan MA, CA ve NC'ya ve PR, RT ve IN enzimlerine bölünür. Olgunlaşmanın tamamlanmasının ardından, yeni oluşan HIV-1 viryonları, yeni bir replikasyon döngüsünü başlatarak bir sonraki konakçı hücre enfeksiyonu için hazırlanır ve böylece yaşam döngüsü tamamlanmış olur. [36]

2.5.3. Patogenez

Hücre girişi ve replikasyon basamaklarını takiben HIV, enfeksiyondan 1 ila 2 gün sonra bölgesel lenfoid dokuda, 5-6 gün içinde bölgesel lenf düğümlerinde, 10-14 gün sonra periferik kan, lenfoid dokular, genital sistem ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli vücut kompartmanlarında tespit edilebilir. [41] Akut enfeksiyon fazında viral yük hızla çoğalarak 1×10^8 kopya/ml seviyelerine kadar çıkabilir. CD4 T+ lenfosit sayısında ise ters orantılı olarak hızlı bir düşüş gözlenir. Vireminin doruk noktasına ulaştığı sıralarda, hem viral proteinlere karşı antikorlar aracılı humoral bağışıklık yanıtı; hem de enfekte hücrelerde eksprese edilen HIV-1 antijenlerine karşı CD8+ T hücresi tepkisi şeklinde hücrel bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkar. Bu yanıt ile CD4+ T lenfosit sayısında bir miktar artış görülse de eski normal seviyelerini yakalayamaz. Akut fazın sonunda viremi seviyesi, hem bağışıklık sistemi tarafından kısmi kontrolün hem de hedef hücrelerin tükenmesinin bir sonucu olarak 100 kat veya daha fazla oranda keskin bir şekilde düşer ve persistant faza ilerler. İlerleyen haftalarda viremi düzeyi belirli bir aralıkta sabitlenir ve bu aralık viral ayar noktası (viral set point) diye nitelendirilir. Bu ayar noktası kişiden kişiye değişmekle beraber hastalığın prognozu üzerinde belirleyici etkiye sahiptir. CD4+ T hücre seviyeleri ise kademeli olarak düşmeye devam eder ve bir noktadan sonra CD4+ T hücrelerinin sayısı, immün kontrolünün artık sürdürülemeyeceği noktaya (~ 200 hücre/ μL) gelir ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmeye başlar. HIV-1 enfeksiyonunun kontrolü de kaybolur ve AIDS fazında viremi seviyesi tekrar yükselir ve hastanın ölümüyle sonuçlanır. Gerçekten de, tedavi edilmemiş HIV-1 enfeksiyonu, oldukça yüksek bir ölüm oranıyla (%95'in üzerinde) bilinen en ölümcül bulaşıcı hastalıklardan biridir. [43]

ART almayan olgularda enfeksiyonun doğal seyri Şekil.4'te gösterilmiştir.



Şekil.4: HIV enfeksiyonunun doğal seyri [43]

Enfeksiyondan çok kısa bir süre sonra HIV proviral DNA'sının entegre olduğu CD4+T lenfositlerden bir kısmının dinlenme moduna geçmesi veya istirahat halindeki bellek CD4 + T hücrelerinin doğrudan enfeksiyonu ile latentlik oluşur. Gizli HIV rezervuarı oluşturulduktan sonra, rezervuardaki HIV transkripsiyon seviyesi çok düşük kalır ve neredeyse hiç virüs üretilmez. Latent hücreler sitotoksiteden etkilenmez, bağışıklık sistemi tarafından tanınmaz ve uzun yıllar sessizce varlıklarını sürdürebilir.

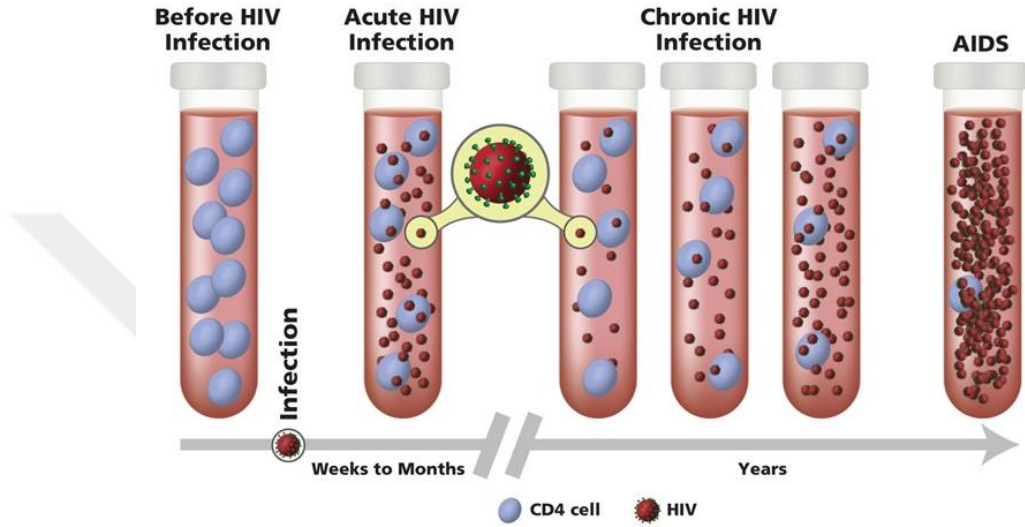
İstirahat halindeki bellek CD4+ T lenfositlere ek olarak miyeloid hücreler, mononükleer makrofajlar, dentritik hücreler, hematopoietik progenitör hücreler, astrositler, mikroglia hücreleri, renal tübüler hücreler gibi farklı hücreler de gizli HIV'in önemli rezervuarları olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, dokudaki gizli HIV rezervuarına yönelik yapılan otopsi çalışmaları lenf düğümleri ve bağırsakla ilişkili lenf dokusunun (GALT) ana doku rezervuarları olduğunu göstermiştir. [44]

ART ile viral supresyon sağlansa da tedavinin kesilmesi ile hızlı bir şekilde viral yükte artış (viral rebound) olmaktadır. Dolayısı ile viral rezervuar HIV tedavisindeki en büyük engeldir. [45] Erken ART, gizli HIV rezervuarının boyutunu sınırlayan ve klinik faydalara yol açan, şu anda mevcut olan tek müdahaledir.

2.6. HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SEYRİ

2.6.1. Evreleme

ART'nin yokluğunda, HIV enfeksiyonunun seyri tipik olarak üç ana faza sahiptir: akut HIV enfeksiyonu, kronik HIV enfeksiyonu ve AIDS. Şekil.5'te dönemlere göre HIV viral yükü ve CD4+ T lenfosit hücre sayıları resmedilmiştir.



Şekil.5: HIV enfeksiyonu seyrinde HIV viral yükü ve CD4+ T lenfosit hücreleri [46]

CDC tarafından HIV enfeksiyonunun evreleri, 2014 yılında AIDS tanımlayıcı hastalık varlığı ve CD4 hücre sayısına göre revize edilerek sadeleştirilmiştir (Tablo.1). İlk olarak ise 1993 yılında CD4+ T lenfosit sayısı ve klinik bulgulara dayanarak kategorize edilmiştir. (Tablo.2) [47]

Tablo.1. 6 yaş ve üzeri için HIV enfeksiyonu evreleri (CDC,2014)

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık [^]	CD4 T lenfosit sayısı-oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500 hücre/μL veya ≥%29
2	Yok	200-499 hücre/μL veya % 14-28
3(AIDS)	Var	<200 hücre/μL veya <% 14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

*Evre 0: Son altı ay içinde meydana gelen erken dönemdeki HIV enfeksiyonunu tanımlar. Kişinin son 180 gün içerisinde bakılan HIV testinin negatif/belirsiz ve tekrarlanan HIV testinin pozitif olmasını ifade eder.

[^]AIDS tanımlayıcı hastalık ve durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo.2: HIV enfeksiyonu klinik kategorileri (CDC,1993)

<p>Kategori A:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Asemptomatik HIV Enfeksiyonu▪ Akut retroviral sendrom▪ Persistan jeneralize lenfadenomegali
<p>Kategori B:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Basiller anjiomatoz▪ Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse ve komplikasyonları▪ Birden fazla dermatomu etkileyen veya aynı dermatomda tekrar eden herpes zoster▪ İdiopatik trombositopenik purpura▪ Bir aydan uzun süren konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal...)▪ Listeriyoz▪ Oral hairy lökoplaki▪ Orofarengeal kandidoz▪ Kronik(>1ay) ya da tedavisi zor vulvovaginal kandidoz▪ Servikal displazi ya da karsinoma in situ▪ Periferik nöropati
<p>Kategori C: AIDS Tanımlayıcı Durumlar</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bronş, trakea veya akciğer kandidiyazı▪ Özefageal kandidiyazis▪ Karaciğer, dalak ve lenf nodu dışında gelişen Cytomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları▪ Görme kaybı ile seyreden CMV retinitisi▪ HIV ile ilişkili ensefalopati▪ <i>Herpes simplex</i> enfeksiyonları: kronik (> 1 ay) ülser veya bronşit, pnömonit, özafajit▪ Dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis▪ Kronik (>1 ay) intestinal izosporiazis▪ Kaposi sarkomu▪ Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiyomikozis▪ Ekstrapulmoner kriptokokkoz▪ Kronik, intestinal, >1 ay süren kriptosporidiyoz▪ Burkitt lenfoma▪ İmmünoblastik lenfoma▪ Primer santral sinir sistemi lenfoması▪ Yaygın /akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>M. Kansasii</i> enfeksiyonu▪ Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon▪ <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi▪ Tekrarlayan bakteriyel pnömoni (>2/yıl)▪ Progresif multifokal lökoensefalopati▪ Tekrarlayan <i>Salmonella</i> septisemisi▪ Tüberküloz▪ Tükenmişlik sendromu▪ İnvaziv serviks karsinomu

2.6.2. Akut HIV enfeksiyonu

Enfeksiyonun ilk aşamasındaki hızlı viral replikasyon ve CD4+ T lenfositlerde düşüş ile karakterize erken dönemdir. Viral yük çok yüksek olduğundan bulaştırıcılık riski de beraberinde yüksektir. Bu dönem asemptomatik olabileceği gibi ciddi semptomatik bir hastalığa da dönüşebilir. Ateş ve grip/mononükleoz benzeri semptomlar yaygındır, ancak spesifik değildir. Döküntü, mukokutanöz ülserler, orofaringeal kandidiyazis ve meningismus daha spesifiktir. Ortalama prodromal dönem 2 ila 4 haftadır (5 ila 29 gün); ancak bazı vakalarda 3 ay sonrasına kadar görülebilir. Teorik olarak, PEP veya PrEP sırasında enfekte olan hastalarda bu süre uzayabilir. Bu semptomatik tablo akut retroviral sendrom olarak da adlandırılır. [48]

Bir çalışmada en spesifik semptomlar oral ülser ve kilo kaybı iken en iyi belirteçler ateş ve döküntü olarak bulunmuş. [49]

Primer HIV enfeksiyonundaki semptomların şiddeti, hastalığın süresi, nörolojik semptomların ve oral kandidiyazın varlığı kötü prognostik faktörlerdir. [50]

2.6.3. Kronik HIV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon döneminden sonra, viral yük önemli ölçüde düşerek viral ayar noktasına ulaşır ve yıllar içinde kademeli olarak artış gösterir. Dolaşımdaki CD4+T hücrelerinin seviyesi ise viral yüke ters orantılı olarak önce hafif artar sonra kademeli olarak azalmaya başlar. Bu latent dönemde, HIV sürekli olarak yeni hücrelere bulaşır ve aktif olarak çoğalıyor olsa da, hastalar genelde herhangi bir önemli hastalık belirtisi göstermez. Normalde bu dönem ortalama 7 ila 10 yıl arasında değişse de hastalığın ilerlemesi bireyler arasında büyük değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda ise çeşitli belirti ve bulgular gelişebilir. AIDS tanımlayıcı olmayan çeşitli hastalıkların görüldüğü bu erken dönem semptomatik HIV enfeksiyonu, CDC sınıflamasında kategori B olarak yer almaktadır.

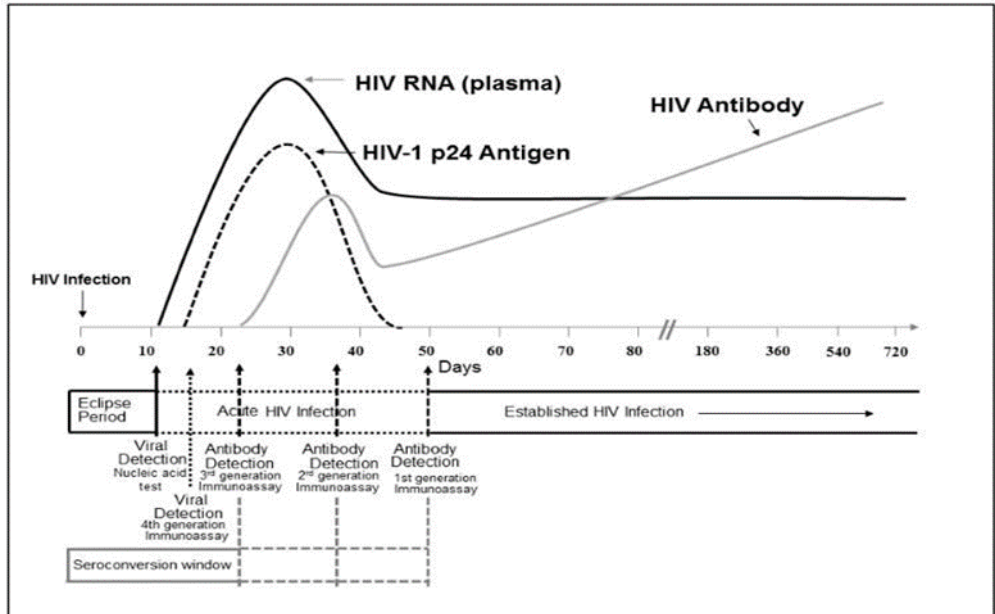
2.6.4. AIDS dönemi

AIDS, HIV enfeksiyonunun son ve en şiddetli aşamasıdır. CD4+ T lenfosit hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altına düştüğünde ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler ortaya çıkmaya başlar. CDC evrelemede kategori C'ye karşılık gelir ve Tablo 5'teki AIDS tanımlayıcı durumlar görülür. Bu dönemde viral yük tekrar yükselişe geçer ve akut dönemde olduğu gibi bulaştırıcılık yüksektir. Tedavi olmayan AIDS dönemindeki kişiler için beklenen yaşam süresi ortalama yaklaşık 3 yıldır. [46]

2.7. HIV TANI TESTLERİ

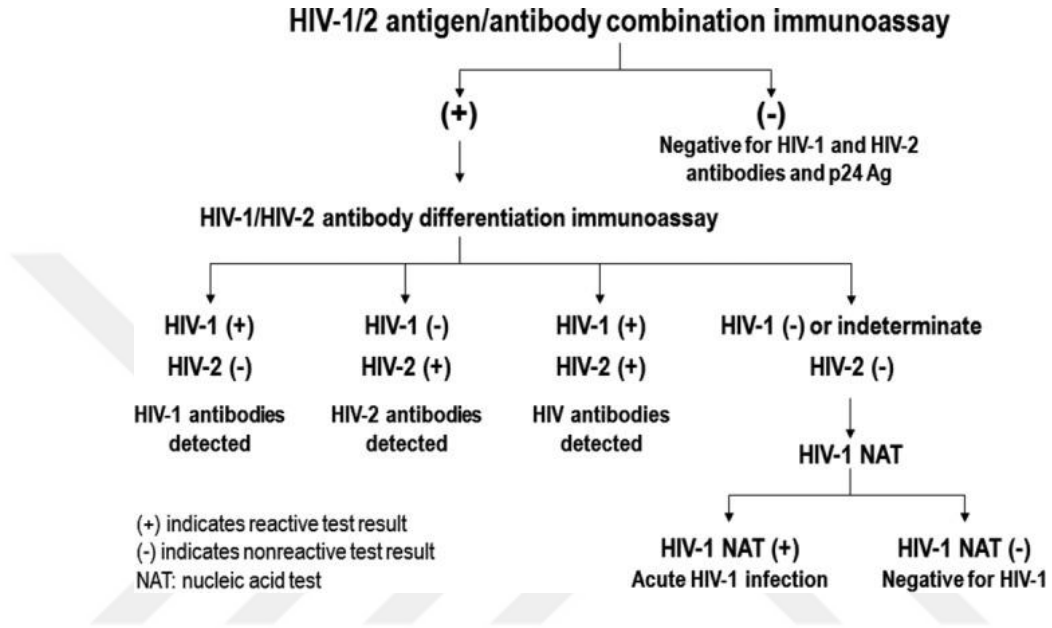
1985 yılında HIV-1'e karşı IgG antikorlarını saptayan enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemli birinci nesil tarama testi geliştirildi. Ancak bu testin enfeksiyonlar, romatizmal hastalıklar, gebelik ve diğer tanımlanmamış durumlarla ilişkilendirilen yüksek yalancı pozitif sonuçlar doğurması nedeni ile özgüllüğü artırmak için tanıda iki aşamalı test algoritması benimsendi. Doğrulama olarak Western blot (WB) veya immünfloresan testleri kullanılmaya başlandı. 1980lerin sonunda IgG'ye ilaveten HIV-1'e özgü p24 antikor tespitiyle ikinci nesil, sonrasında IgM antikorlarının da tespitinin eklenmesi ile üçüncü nesil, 90lı yılların sonunda hem antijen hem de antikorları beraber tespit edebilen dördüncü nesil testler geliştirilerek tanı süresi 12 haftadan sırasıyla 6, 3 ve 2 haftaya kadar kısaldı. Son olarak 2015 yılında FDA tarafından HIV 1/2 ayrımı yapabilen beşinci nesil tarama testi onaylanmış olup bu testin %100 duyarlılık ve %99,5 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. [51]

HIV bulaşını takiben plazmada ilk olarak 10-12 günden sonra HIV RNA, 14. günden sonra p24 antijeni, 21. günden sonra IgM antikorları ve sonrasında da IgG antikorları saptanabilir. HIV laboratuvar markerlerinin ortaya çıkma süresi ve testlerin enfeksiyonu tespit edebilme zamanları şekil.6'da gösterilmiştir.



Şekil.6: HIV enfeksiyonunda laboratuvar markerlerinin ortaya çıkma süreleri [52]

2. haftada enfeksiyonu tespit edebilen 4. nesil tarama testlerinin kullanıma girmesiyle, 4 ila 6 haftalık antikor negatif penceresi olan WB testinin doğrulamada erken dönemde yalancı negatif sonuçlar doğurma riski oluştu. Bu nedenle artık doğrulama testi olarak HIV-1/2 ayırt edici immunoassay testleri tercih edilmektedir. Bu test negatif veya belirsiz sonuçlanırsa 3. basamak nükleik asit testi yapılmaktadır. Şekil.7’de 2014’de yayımlanan güncel CDC tanı algoritması sunulmuştur.



Şekil.7: 4. nesil HIV ELISA testi ile kullanım için CDC tanı algoritması [51]

Serolojik yöntemler dışında moleküler yöntem temelli HIV RNA/DNA tespiti, ART ajanlarına karşı direnç testleri ile CD4+ T lenfosit sayı ve oranının hesaplandığı flow sitometri testleri de tedavi takibinde sıklıkla kullanılmaktadır.

HIV ile yaşayan kişilerin %95'inin durumlarını bilmesi hedefine ulaşmak için mevcut test yaklaşımlarının dışında yenilikçi stratejiler de geliştirmek gerekmektedir. Bu bağlamda hızlı HIV testleri, HIV enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan veya sağlık kuruluşuna erişimi olmayan nüfusa ulaşmak için yenilikçi bir yaklaşımdır. Risk altındaki birçok kişi, ayrımcılık veya damgalanma korkusu nedeniyle test yapmaktan kaçınır. Hızlı HIV testi, kişileri test olma konusunda cesaretlendirir, onlara gizlilik içinde teste erişmeleri için bir imkân sağlar. HIV durumunu öğrenmek isteyen bireylerin kendi örneklerini (tükürük veya tam kan) kullanarak HIV testi yapmalarına olanak tanır. DSÖ, ek bir test yaklaşımı olarak hızlı HIV testlerini önermektedir. Birçok ülke bunu benimsemiş ve ulusal politikalarına dâhil etmiştir. Günümüzde FDA tarafından onaylanmış birçok hızlı test bulunmaktadır.

2.8. CEPHANELİKTE NELER VAR? : TEDAVİ

HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için ART, salgının başlangıcından bu yana önemli ölçüde gelişmiştir. FDA tarafından ilk olarak 1987'de HIV-1 ile enfekte bireylerin tedavisi için bir NRTI olan zidovudin (ZDV) onaylandı. NRTI'ler son 35 yıldır ART'nin temel dayanağı olarak kalmaya devam etse de, ZDV'nin monoterapi olarak ilk kullanımı ilaca dirençli virüsün hızlı gelişimiyle sonuçlandı. ZDV'nin FDA onayını takip eden on yılda, didanosin (1991), zalsitabin (1992) ve stavudin (1994) gibi diğer NRTI'ler piyasaya çıktı. Ne yazık ki, ZDV ve diğer erken dönem NRTI'ler mitokondriyal işlev bozukluğunu indükledi ve bu da hematolojik düzensizlikler, karaciğer hasarı, laktik asidoz, miyopati ve lipodistrofi gibi toksisitelerin gözlenmesine yol açtı. Üstelik tam bir viral baskılamaya yol açmadı ve sürekli olarak geniş NRTI direncinin ortaya çıkmasına izin verdi.

Proteaz inhibitörü grubundan ilk olarak sakinavir (1995), NNRTI grubundan ilk olarak nevirapin (1996) tedavilerinin onaylanmasıyla beraber 1996'da 11. Uluslararası AIDS Konferansı'nda üçlü ilaç tedavisi ile kombinasyon ART'nin etkinliğini vurgulandı. Veriler, bir PI veya bir NNRTI gibi üçüncü bir ajanla birlikte "NRTI omurgasını" oluşturan iki NRTI kullanılmasını destekledi. 2007'de raltegravir (RAL), 2012'de elvitegravir (EVG), 2013'te dolutegravir (DTG) ve 2018'de bictegravir (BIC) gibi entegre sarmal transfer inhibitörlerini (INSTI'ler) içeren yeni bir ART sınıfı geliştirildi ve birinci basamak tedavinin bileşeni olarak yerini aldı.

Abacavir (ABC), TDF ve TAF gibi daha yeni NRTI'ler önceki nesillere göre daha iyi tolere edilse de, aşırı duyarlılık reaksiyonları, böbrek ve kemik bozukluğu ile kardiyovasküler olaylarla olası ilişki gibi tolere edilebilirlik ve toksisite sorunları yaşanmaya devam etmektedirler. Son yıllarda toksisiteyi daha da azaltmak ve rejimleri basitleştirmek için 2 ilaçlı rejimlere yönelik çalışmalar tekrar gündeme gelmiştir. Bunlardan dolutegravir ile kombinasyon halinde tek bir NRTI (lamivudin) içeren ikili rejim ile yüksek etkinlik ve güvenlik saptanmış, başlangıç ve idame tedavisi için onaylanarak klavuzlara girmiştir. [53]

Tüm bu gelişmelerle tedavi oldukça etkili ve tolere edilebilir düzeye gelse de HIV enfeksiyonu, ömür boyu her gün oral tedavi almanın gerektiği kronik bir durum haline gelmiştir. HIV ile yaşayan kişiler viral baskılamayı sürdürmek ve ilaç direncinin ortaya çıkmasını önlemek için günlük ART'ye sıkı sıkıya uymalıdır.

Günlük oral ART; HIV durumunu hatırlatarak damgalanmaya ve depresyona katkıda bulunabileceği gibi yanlışlıkla ifşa, optimal olmayan tedaviye uyum ve tedavi başarısızlığı riskini taşımaktadır. Bu nedenle geliştirilen uzun etkili enjekte edilebilir antiretroviraller, daha az sıklıkta dozlama, daha fazla gizlilik/mahremiyet ve istenmeyen ifşa riskinin azalmasıyla uyumu iyileştirme potansiyeline sahiptir. Ayrıca bazı yan etkiler, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri bu yolla en aza indirilebilir. FLAIR ve ATLAS faz 3 çalışmaları ile oral ART ile HIV viral supresyonu sağlanan hastalarda 1 aylık oral kabotegravir (CAB) ve rilpirin (RPV) tedavisini takiben 4 haftada bir uygulanan uzun etkili enjeksiyon (CAB 400 mg + RPV 600 mg IM) tedavisi 48. ile 96. haftalarda viral supresyonun sürdürülmesinde oral tedavi koluna göre non-inferior olarak bulunmuş. ATLAS-2M çalışması ile de, 4 haftada bir uygulanan (CAB 400 mg + RPV 600 mg IM) rejimi, 8 haftada bir uygulanan (CAB 600 mg + RPV 900 mg IM) rejimi ile karşılaştırılmış ve etkinlik açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Bu çalışmalar neticesinde yetişkinlerde HIV-1 tedavisi için Mart 2020'de Health Canada, Aralık 2020'de Avrupa Tıp Ajansı ve Ocak 2021'de FDA tarafından onaylanan ilk uzun etkili rejim olmuştur. Uzun etkili enjekte edilebilir ART'yi seçen hastaların oranının, yakın gelecekte günlük oral rejim alanlardan daha fazla olması beklenmektedir. [54]

Ek olarak, uzun etkili CAB'in, PrEP için kullanıldığında Tenofovir/Emtrisitabinden daha fazla etkinliğe ve kabul edilebilirliğe sahip olduğu gösterilmiş olup FDA tarafından Aralık 2021'de PrEP için kullanım onayı almıştır ve Birleşmiş Milletler hedeflerine ulaşmak için çok önemli bir rol oynayabilir. [55]

Son olarak FDA tarafından Aralık 2022'de, direnç nedeniyle diğer mevcut tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilemeyen HIV-1 ile yaşayan yetişkin hastalar için, HIV kapsid inhibitörü olarak etki eden yeni bir antiretroviral ilaç türü olan ve 6 ayda bir enjeksiyon ile uygulanabilen Lenacapavir onaylandı. [56]

Biriken kanıtlar, teşhis anında kontrendike bir durum yoksa HIV tedavisine başlama kararını desteklemektedir. Akut enfeksiyon sırasında ART'nin başlatılması, immünolojik fonksiyonun daha iyi korunması, oluşabilecek viral rezervuarın azaltılması, viral baskılanma süresinin kısaltılması ve HIV bulaşmasında önemli bir azalma dahil olmak üzere pek çok yararlı klinik sonuca sahiptir.

2.8.1. ART önerileri

Günümüze kadar geliştirilen antiretroviral ilaçlar Tablo.3'te gösterilmiştir.

Tablo.3: Antiretroviral ilaçlar

Nükleozid/Nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri Zidovudine Abacavir Emtricitabine Lamivudine Tenofovir disoproxil fumarate Tenofovir alafenamide fumarate Stavudin* Didanosin* Zalsitabin*	Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri Doravirine Efavirenz Etravirine Nevirapine Rilpivirine	Proteaz inhibitörleri Atazanavir Darunavir Lopinavir Tipranavir Ritonavir Fosamprenavir
CCR5 antagonisti Maraviroc	İntegraz İnhibitörleri Dolutegravir Elvitegravir Raltegravir Bictegravir Cabotegravir	Kapsid İnhibitörü Lenacapavir
Füzyon inhibitörü Enfuvirtide	Bağlanma inhibitörü Fostemsavir	Post-bağlanma inhibitör Ibalizumab
* FDA tarafından günümüzde onaylı değil		

2023 yılı güncel EACS rehberine göre ART-naif yetişkin hastalarda başlangıç kombinasyon rejim önerileri Tablo.4'te gösterilmiştir.

Tablo.4: ART-naif erişkin hasta, başlangıç kombinasyon rejim önerileri [57]

Önerilen Rejimler	
2 NRTI + INSTI	
ABC/3TC/DTG TAF/FTC veya TDF/XTC + DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC veya TDF/XTC + RAL	HLA-B*57:01 ve HBsAg negatif
1 NRTI + INSTI	
XTC + DTG	HBsAg negatif, HIV RNA<500,000 kopya/mL
2 NRTI + NNRTI	
TAF/FTC veya TDF/XTC + DOR	
Alternatif Rejimler	
2 NRTI + NNRTI	
TAF/FTC veya TDF/XTC + RPV TAF/FTC veya TDF/XTC + EFV	CD4>200 h/μL, HIV RNA<100,000 kopya/mL
2 NRTI + PI/r veya PI/c	
TAF/FTC veya TDF/XTC + DRV/c veya DRV/r	

2.8.2. ART Yan Etkileri

ART'nin; baş ağrısı, bulantı, rash, diyare, uyku bozukluğu, baş dönmesi, kaşıntı gibi nonspesifik belirtilerden ciddi hipersensitivite sendromları, hepatit, depresyon, kemik demineralizasyonu, osteomalazi, miyopati, rabdomiyoliz, böbrek fonksiyonlarında azalma, Fanconi sendromu, lipodistrofi, dislipidemi, kilo alımı, iskemik kalp hastalığı riski gibi ciddi metabolik olaylara varan geniş yan etki profili bulunmaktadır. Terapötik etkinliğine rağmen, ART rejimlerine eşlik eden metabolik komplikasyonlar HIV ile yaşayan kişiler arasında artan endişelere yol açmaktadır. Şiddeti ve yaygınlığı kişiye veya uygulanan rejimin tipine göre değişebilir. Tablo.5'te dislipidemi, EGFR düşüşü ve iskemik kalp hastalığı yan etkileri olan ART'ler listelenmiştir.

Tablo.5: Dislipidemi, EGFR düşüşü ve iskemik kalp hastalığı yan etkileri olan ART'ler, EACS 2023 [57]

Dislipidemi	EGFR Düşüşü	Kalp Hastalığı
Zidovudin	TDF (Fanconi sendromu)	Abacavir
Efavirenz		Darunavir
Atazanavir	Rilpivirin	Lopinavir
Darunavir	Atazanavir	
Lopinavir	Lopinavir	
Ritonavir	Ritonavir	
Cobisistat	Cobisistat	
	Dolutegravir	
	Elvitegravir/cobisistat	
	Bictegravir	

2.9. KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE ASCVD VE DİSLİPİDEMİ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASCVD) günümüzde hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Geçtiğimiz birkaç on yılda, önemli ASCVD risk faktörleri tanımlanmıştır. ASCVD'yi önlemenin en etkili yolu, özellikle sigara içmemekle beraber sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmektir.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology (ESC)) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (European Atherosclerosis Society (EAS)) tarafından 2019 yılında geliştirilen dislipidemilerin yönetimi ve 2021 yılında geliştirilen klinik uygulamada KVH'nın önlenmesine ilişkin klavuzlar; KVH'dan korunma, risk faktörleri, risk sınıflandırması, dislipidemi yönetimi gibi pek çok konuda yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızda da rehber aldığımız bu klavuzlar tek bir stratejiden ziyade bireyselleştirilmiş risk tahmini ve adım adım tedavi yaklaşımını benimser. [58] [59]

2.9.1. Risk Faktörleri ve Müdahale

Başlıca ASCVD risk faktörleri; yaş, cinsiyet, genetik, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen ve dislipidemi, HT, DM ve sigara gibi değiştirilebilen faktörlerdir.

2.9.1.1. Yaş

Yaş, KVH riskinin en önemli etkenidir. 50 yaş altı kadınlar ve 40 yaş altı erkekler neredeyse her zaman düşük 10 yıllık KVH riskine sahiptir. Bunun tersine, 65 yaş üstü erkekler ve 75 yaş üstü kadınlar neredeyse her zaman yüksek 10 yıllık KVH riski altındadır. Yaş aralıkları coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilir.

2.9.1.2. Sigara

Sigara içenlerde önlenebilir tüm ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı ASCVD'ye bağlıdır. Ömür boyu sigara içen bir kişi ortalama olarak ömrünün 10 yılını kaybeder. 50 yaşın altındaki sigara içenlerde KVH riski, sigara içmeyenlere göre beş kat daha yüksektir. Uzun süreli sigara içmek kadınlar için erkeklerden daha tehlikelidir. Pasif içicilik KVH riskindeki artışla ilişkilidir. Bazı dumansız tütünler de artan KVH riskiyle ilişkilidir. Sigarayı bırakmak potansiyel olarak tüm önleyici tedbirlerin en etkilisidir. Tüm sigara içenlerin sigarayı bırakması teşvik edilmeli ve mümkün olduğunca pasif içicilikten kaçınılmalıdır. Zamanın sınırlı olduğu durumlarda bile çok kısa tavsiyeler yararlı olabilir. Sigarayı bırakan kişiler ortalama 5 kg kilo almayı bekleyebilirler ancak tütünü bırakmanın sağlık

açısından faydaları, kilo alımından kaynaklanan risklerden daha ağır basmaktadır.

2.9.1.3. Kan Basıncı

Epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kan basıncının hem ASCVD'nin hem de aterosklerotik olmayan KVH'nın (özellikle kalp yetmezliğinin (KY)) önemli bir nedeni olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek kan basıncı KAH, KY, serebrovasküler olay (SVO), alt ekstremite arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve atriyal fibrilasyonun (AF) gelişimi için bir risk faktörüdür. KAH veya SVO nedeniyle ölüm riski; sistolik 90 mmHg, diyastolik 75 mmHg seviyelerinden itibaren doğrusal olarak artar. Hipertansiyon tanımı hastanede sistolik 140= \leq mmHg diyastolik 90= \leq mmHg, evde sistolik 135 = \leq mmHg diyastolik 85= \leq mmHg olarak kabul edilmektedir. 1. derece hipertansiyonun (SKB 140 – 159 mmHg) ilaç tedavisinin KVH riskini azalttığına dair A düzeyi kanıtı vardır. Artık tedavi edilen tüm hastalarda ilk adımda tedavi edilen SKB'nin <140 mmHg ve DKB'nın <80 mmHg'ye ulaşması önerilmektedir. Genç hastalar (18-69 yaş) için önerilen nihai SBP tedavi hedefi aralığı 120-130 mmHg'dir, ancak bazı hastalar güvenli bir şekilde bundan daha düşük SKB düzeylerine ulaşabilirler ve eğer iyi tolere edilirse, tedavi kesilebilir. \geq 70 yaş hastalar için nihai hedef SKB <140 mmHg ve tolere edilirse 130 mmHg'ye kadardır.

2.9.1.4. Kolesterol

Son kanıtlar, aterogenezdeki temel başlatıcı olayın, LDL'nin ve diğer kolesterolden zengin lipoproteinlerin arter duvarında tutulması olduğunu doğrulamıştır. ASCVD'nin gelişiminde LDL-C ve diğer apo-B içeren lipoproteinlerin nedensel rolü genetik, gözlemsel ve girişimsel çalışmalarla şüpheye yer bırakmayacak şekilde gösterilmiştir. Uzun süreli düşük LDL-C, daha düşük ASCVD riski ile ilişkilidir ve randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, LDL-C'ü düşürmenin, düşük LDL-C düzeylerinde bile KVH riskini güvenli bir şekilde azalttığını göstermektedir [örn. LDL-C < 1,4 mmol/L (55 mg/dL)]. HDL-C, KVH riskiyle ters ilişkilidir. Çok yüksek HDL-C seviyeleri artmış KVH riskine işaret edebilir. Ancak yapılan randomize çalışmalarda, plazma HDL-C'yi yükseltmenin KVH riskini azalttığına dair hiçbir kanıt yoktur. HDL-C yine de SCORE2 algoritmalarını kullanarak risk tahminini geliştirmek için yararlı bir biyobelirteçtir.

2.9.1.5. Diyabet

Tip 1 DM, tip 2 DM ve prediyabet ASCVD için bağımsız risk faktörleridir ve popülasyona ve terapötik kontrole bağlı olarak ASCVD riskini yaklaşık iki kat

artırır. Tip 2 DM'li kadınların özellikle SVO geçirme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Tip 2 DM'li hastaların, her biri hem ASCVD hem de ASCVD olmayan riskte artışa aracılık eden birden fazla risk faktörüne (dislipidemi ve hipertansiyon dâhil) sahip olması muhtemeldir. Daha yoğun glisemi tedavisiyle KVO'ın daha da azaltılıp azaltılamayacağını araştıran çalışmalarda ölümcül olmayan AMI ve KAH olaylarında azalma olduğunu gösterdi, ancak SVO veya toplam mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmadı. Meta-analizler, 5 yıl boyunca HbA1c'de ortalama %0,9'luk bir azalmanın ASCVD'de sağladığı faydanın, kolesterol ve kan basıncı tedavisiyle elde edilenden daha az olduğunu ileri sürdü. HbA1c hedefleri bireysel özelliklere ve tercihlere göre kişiselleştirilmelidir.

2.9.1.6. Adipozite

Son yıllarda, BMI (body mass index) çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde dünya çapında önemli ölçüde arttı. Mendel randomizasyon analizleri, sigara içmeyenlerde BMI ile ölüm oranı arasında doğrusal bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Tüm nedenlere bağlı ölüm oranı görünüşte sağlıklı kişilerde 20-25 kg/m²'lik BMI'da en düşüktür. KY hastalarında obezite paradoksuna dair kanıtlar vardır; BMI yüksek olan hastalarda mortalite riski daha düşük bulunmuştur. Bir meta-analiz, hem BMI hem de bel çevresinin ASCVD ve tip 2 DM ile benzer, güçlü ve sürekli olarak ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

2.9.1.7. Fiziksel Aktivite

Aerobik fiziksel aktivite örnekleri arasında yürüyüş, koşu, bisiklete binme vb. yer alır. Yetişkinlerin haftada en az 150-300 dakika orta yoğunlukta veya 75-150 dakika yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite veya her ikisinin eşdeğer bir kombinasyonunu gerçekleştirmeleri önerilir. Daha fazla fiziksel aktivite ile ek faydalar elde edilir. Hareketsiz bireylerde aktivite seviyesinin kademeli olarak artırılması tavsiye edilir. Yaşlı yetişkinler veya kronik rahatsızlıkları olan bireyler yetenekleri ve koşullarının izin verdiği ölçüde aktif olmalıdırlar. 10 dakikadan kısa sürelerde bile fiziksel aktivite, mortalite de dahil olmak üzere olumlu sonuçlarla ilişkilidir. Hareketsiz geçen süre, birçok önemli kronik hastalık ve ölüm riski açısından daha büyük riskle ilişkilidir.

2.9.1.8. Beslenme ve Alkol

Sağlıklı beslenme özellikleri;

- ✓ Daha fazla bitki ve daha az hayvan bazlı gıda modelinin benimsenmesi
- ✓ Doymuş yağ asitlerinin toplam enerji alımının <math><10\%</math>unu oluşturması
- ✓ Trans doymamış yağ asitlerinin en aza indirilmesi
- ✓ Günde <math><5</math> g toplam tuz alımı
- ✓ Günde 30-45 gr lif alımı, tercihen tam tahıllardan
- ✓ Günde ≥ 200 gr meyve ($\geq 2-3$ porsiyon) alımı
- ✓ Günde ≥ 200 gr sebze ($\geq 2-3$ porsiyon) alımı
- ✓ Kırmızı et tüketiminin haftada en fazla 350 – 500 gr'a düşürülmesi
- ✓ Haftada 1-2 kez balık, özellikle yağlı balıklar, alınması
- ✓ Günde 30 gr tuzsuz kuruyemiş alınması
- ✓ Alkol tüketiminin haftada maksimum 100 gr ile sınırlandırılması
- ✓ Meyve suları gibi şekerle tatlandırılmış içeceklerden kaçınılmasıdır.

2.9.1.9. Ruh Sağlığı ve Psikososyal Müdahaleler

Ruhsal bozukluklar, KVO veya intihar dâhil diğer ölüm nedenleri nedeniyle ASCVD hastalarında artan risk ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Ruh sağlığı tedavileri stres belirtilerini etkili bir şekilde azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Çeşitli gözlemsel çalışmalar depresyonun tedavisinin veya hafifletilmesinin KVH riskini azalttığını göstermektedir. KVH'a sahip kişilere yapılan psikolojik müdahaleler kardiyak mortaliteyi azaltabilir ve psikolojik semptomları hafifletebilir. ASCVD hastalarında stres yönetimine odaklanan psikoterapi, KVH sonuçlarını iyileştirir.

2.9.1.10. Antitrombotik Tedavi

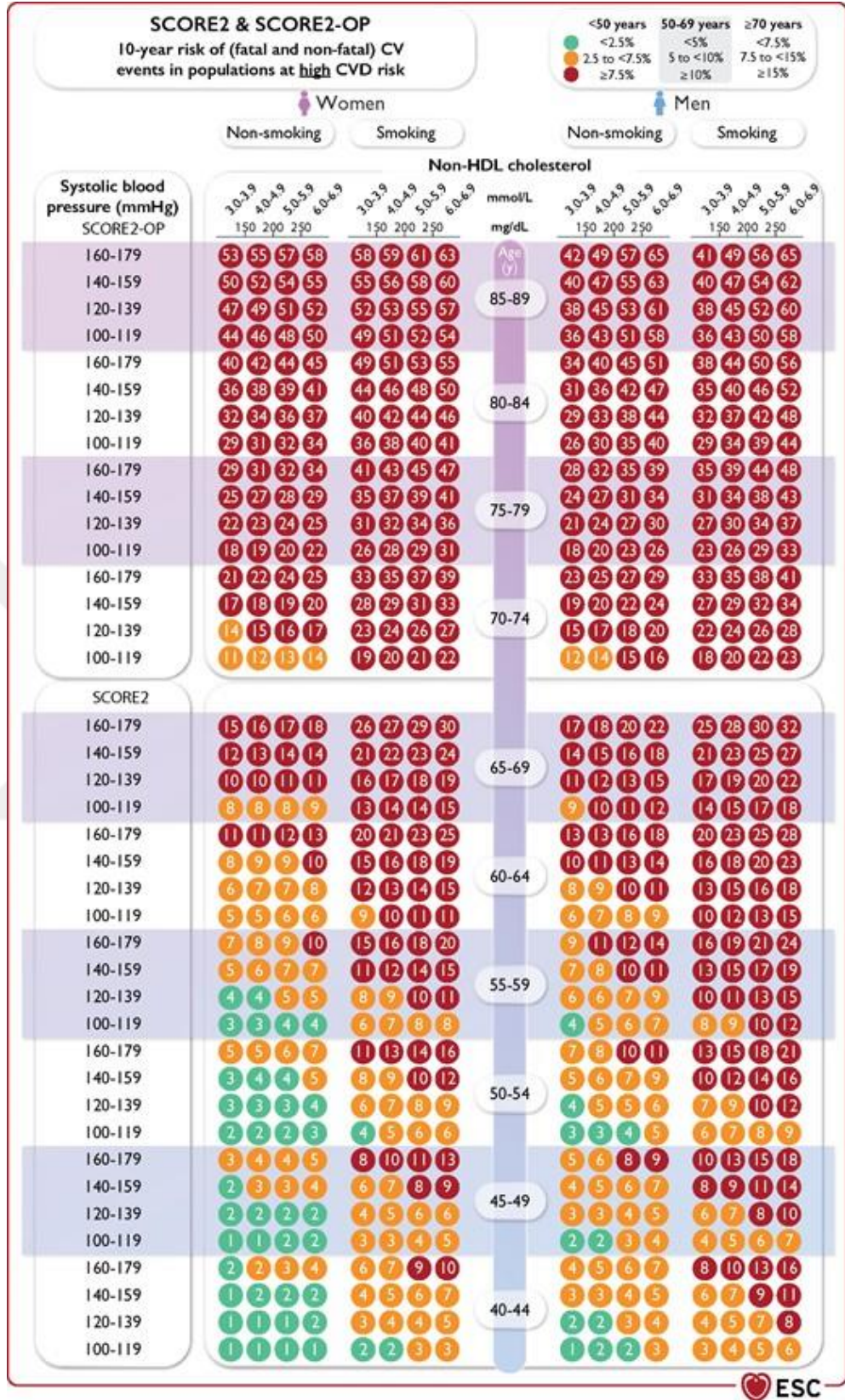
Çalışmalar aspirin kullanımının ASCVD olmayan hastalarda hiçbir faydası olmadığını veya çok az fayda sağladığını ve kanamada artış olduğunu göstermiştir. ASCVD tanısı olmayanlara rutin olarak aspirin verilmesi önerilmese de, yüksek KVH riski olan bazı hastalarda yararlarının riskine ağır bastığı söylenebilir. Kararlar vaka bazında, hem iskemik risk hem de kanama riski dikkate alınarak alınmalıdır.

2.9.2. Risk Sınıflandırması

Klinik uygulamada ASCVD'nin önlenmesine ilişkin mevcut tüm kılavuzlar, toplam KVH riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Genel olarak, mutlak KVH riski ne kadar yüksekse, risk faktörü tedavisinin faydası da o kadar yüksek olur.

Görünüşe göre sağlıklı insanlar, ASCVD, DM gibi ciddi eşlik eden hastalıkları olmayan kişilerdir. 10 yıllık KVH ölüm riskini tahmin etmek için Sistemik Koroner Risk Tahmini (SCORE) algoritması kullanılmaktadır. Güncellenmiş SCORE algoritması (SCORE2), risk faktörleri olan 40-69 yaşları arasındaki görünüşte sağlıklı bir bireyin 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan KVO (MI, SVO) riskini tahmin eder. Yaşlı kişilerde KVH risk tahmininde çeşitli özel hususlar geçerlidir. Birincisi, lipidler ve kan basıncı gibi klasik risk faktörleri ile KVH riski arasındaki ilişkinin derecesi yaşla birlikte zayıflar. İkincisi, KVH'sız sağkalım genel sağkalımdan yaş arttıkça giderek ayrışır çünkü KVH dışı mortalite riski artar. Bu nedenlerle SCORE2-OP algoritması, ≥ 70 yaşlarındaki görünüşte sağlıklı kişilerde 5 ve 10 yıllık KVO gelişme riskini tahmin eder. ASCVD'si olan hastalarda risk tahmini için daha özelleştirilmiş SMART risk skoru; Tip 2 diyabeti olanlarda da SCORE-2-Diabetes skorları kullanılmaktadır.

SCORE2 ve SCORE2-OP, DSÖ tarafından yayınlanan ulusal KVH mortalite oranlarına göre gruplandırılan dört ülke kümesine (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek KVH riski) göre kalibre edilmiştir. Türkiye yüksek riskli ülkeler kümesinde yer almaktadır. Bir kişinin 10 yıllık toplam KVH riskini tahmin etmek için öncelikle doğru ülke kümesinin belirlenmesi; sonrasında tabloda uygun hücrenin bulunması gerekir. Şekil.8'de yüksek riskli ülkeler için risk çizelgesi sunulmuştur.



Şekil.8: SCORE-2 ve SCORE-OP ölümcül ve ölümcül olmayan KVH risk çizelgesi, yüksek riskli ülke grubu, ESC/EAS 2021 [59]

2.9.3. Tedavi Hedefleri

ASCVD risk faktörlerinin tedavisi hasta bazlı bireysel olarak ve adım adım ele alınmaktadır. KVH'nin önlenmesine yönelik farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri tablo .6'da gösterilmiştir.

Tablo.6: Farklı hasta kategorileri için tedavi hedefleri, ESC/EAS 2021 [59]

Hasta kategorisi	ADIM 1	ADIM 2
<50 yıl	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <100 mg/dL	Tolere edilirse SKB <130 mmHg Yüksek riskli hastalarda; LDL-C <70 mg/dL ve \geq %50 azalma Çok yüksek riskli hastalarda; LDL-C <55 mg/dL ve \geq %50 azalma
50 - 69 yıl	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <100 mg/dL	Tolere edilirse SKB <130 mmHg Yüksek riskli hastalarda; LDL-C <70 mg/dL ve \geq %50 azalma Çok yüksek riskli hastalarda; LDL-C <55 mg/dL ve \geq %50 azalma
\geq 70 yıl	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 mmHg ^b LDL-C <100 mg/dL	
KBH'li hastalar	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <100 mg/dL ve \geq %50 azalma	Yüksek riskli hastalarda LDL-C <70 mg/dL ve çok yüksek riskli hastalarda <55 mg/dL

FH'li hastalar	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <100 mg/dL ve \geq %50 azalma	Yüksek riskli hastalarda LDL-C <70 mg/dL ve çok yüksek riskli hastalarda <55 mg/dL
ASCVD/şiddetli TOD olmadan DM	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <100 mg/dL HbA1c <53 mmol/mol (%7,0)	Tolere edilirse SKB <130 mmHg LDL-C <70 mg/dL ve \geq %50 azalma SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1RA
ASCVD ve/veya ciddi TOD ile DM	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C <70 mg/dL HbA1c <64 mmol/mol (%8,0) SGLT-2 inhibitörü veya GLP1-RA CVD: antiplatelet tedavi	Tolere edilirse SKB <130 mmHg LDL-C <55 mg/Dl ve \geq %50 azalma SGLT-2 inhibitörü veya GLP-1RA, <i>ayrıca gelecek yeni tedavileri de değerlendirebilir: DAPT, çift yollu inhibisyon, kolşisin, ikosapent etil</i>
ASCVD'li hastalar	Sigarayı bırakma ve yaşam tarzı optimizasyonu Tolere edilirse SKB <140 ila 130 mmHg'ye kadar LDL-C'nin %50'den fazla azaltılmasını ve LDL-C'nin <70 mg/dL olmasını hedefleyen yoğun oral lipit düşürücü tedavi Antiplatelet tedavi	Tolere edilirse SKB <130 mmHg LDL-C <55 mg/dL <i>Ayrıca yeni gelecek tedavileri de değerlendirebilir: DAPT, çift yollu inhibisyon, kolşisin, ikosapent etil vb.</i>

2.9.4. HIV ve Kardiyovasküler Hastalıklar İlişkisi

Daha güçlü ART'nin kullanılması ile, HIV ile yaşayan insanlar arasında hayatta kalma oranı artıp fırsatçı enfeksiyonların prevalansı azalsa bile; KVH dâhil olmak üzere AIDS ile ilişkili olmayan eşlik eden hastalıkların prevalansı, HIV ile yaşayan kişiler arasında, enfekte olmayan kişilere kıyasla yüksek seyretmeye devam etmektedir. HIV ile yaşayan kişilerde kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı, ART'nin neden olduğu metabolik değişiklikler ve HIV'in neden olduğu kronik inflamatuvar durum, KVH riskini artırmaktadır. Erken ve düzenli ART kullanımının yanında yaşam tarzı değişiklikleri; HT ve DM gibi geleneksel risk faktörlerinin tedavisi ve ayrıca sigarayı bırakmak KVH'ın önlenmesi için önemli stratejilerdir. Ancak bir dizi kanıt, HT, kolesterol ve sigara içme durumu gibi ek risk faktörleri kontrol altına alınsa bile, HIV ile yaşayan kişilerin KVH geliştirme olasılığının HIV enfeksiyonu olmayan kişilere göre %50 ila %100 oranında daha fazla olduğunu göstermektedir. Veterans Aging Cohort Study'de 82.459 hastaya ilişkin veriler, HIV enfeksiyonu olan hastaların genel popülasyona göre 1,5 kat daha fazla AMI riskine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisinin kullanıldığı ilk çalışmalardan elde edilen bulgular, benzer geleneksel risk faktörlerine sahip enfekte olmayan kontrol grubundaki %30'a kıyasla, HIV ile enfekte katılımcıların neredeyse %60'ında koroner plak prevalansının arttığını ortaya koydu. 18 florin-2-deoksi-D-glikoz pozitron emisyon tomografisinin kullanıldığı çalışmalarda (18F-FDG-PET), geleneksel koroner risk faktörleriyle eşleşen HIV ile enfekte bireylerde arteriyel inflamasyonun arttığı gözlemlendi. Ayrıca, aşırı KVH riskinin HIV ile enfekte bireylerde immün aktivasyonla ilişkili olduğunu öne süren önemli veriler ortaya çıkmıştır. [60]

Yakın zamanda sonuçları paylaşılan REPRİEVE çalışmasında, ART alan, düşük ila orta derecede KVH riski olan HIV ile yaşayan 7769 kişi arasında, ortalama 5,1 yıllık takip süresi boyunca, pitavastatin alan katılımcılarda plasebo alanlara göre majör olumsuz KVO riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. [61]

2.9.5. HIV ve Dislipidemi

Dislipidemi, HIV ile yaşıyan kişilerde oldukça yaygındır ve bu hasta popülasyonunda görülen kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunur. Dislipidemiye yol açan faktörler arasında HIV enfeksiyonunun kendisi ve belirli ART türleri yer alır. Mevcut birtakım ART rejimlerinin uzun dönemde önemli bir olumsuz etkisi olabilen dislipidemi, yalnızca KVH'nın önde gelen nedeni değil, aynı zamanda önlenebilir KVH ile ilişkili mortalite için de önemli bir risk faktörüdür. Daha uzun yaşam beklentisine rağmen, HIV ile enfekte hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış KVH riskine ve kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan mortalitenin önemli ölçüde arttığına dair çok sayıda kanıt vardır. Bu nedenle, dislipidemiyi iyileştirmek ve HIV ile yaşıyan kişilerde KVH yükünü azaltmak için daha lipid dostu bir rejimin seçilmesi zorunludur. Kombinasyon ART rejimleri alan HIV ile enfekte hastalarda, ART rejimlerinin lipid profili üzerindeki etkisi gösterilmiştir, ancak farklı ART rejimlerinin karşılaştırmalı etkileri konusunda belirsizlik devam etmektedir.

Statinler, bilinen bir geleneksel ASCVD risk belirteci olan LDL-C'ü düşürme, immün aktivasyonu ve inflamasyonu azaltma avantajına sahip olduğundan, HIV ile enfekte popülasyonda özellikle faydalı olabilir. Statinlerin, LDL-C düzeylerinde azalmayla bağlantılı olarak HIV ile enfekte olmayan kişiler arasında ölüm oranlarını sürekli olarak azalttığı gösterilmiştir. ART'ye rağmen, HIV ile enfekte kişilerde artan immün aktivasyon seviyeleri devam etmektedir. Statinlerin antiinflamatuvar etkileri, HIV hastalığındaki immün aktivasyonunu azaltabilir. Ek olarak çalışmalar, statinlerin, kalsifiye olmayan plak hacmini, yüksek riskli koroner plak özelliklerini ve vasküler inflamasyon belirteçlerini azaltarak HIV ile enfekte bireylerde yüksek riskli plak morfolojisini iyileştirebileceğini düşündürmektedir. [60]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE DİZAYNI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. 01 Ocak 2015 – 01 Kasım 2023 tarihleri arasında klinik ve poliklinik takibimizde olan, HIV enfeksiyonu tanısı almış 797 hastanın lipid profilleri ve ART ile ilişkileri araştırıldı.

Çalışmamızın etik onayı T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.05.2023 tarihinde 2023/10-10/18 karar sayısı ile alındı. Çalışma retrospektif arşiv taraması şeklinde yapıldı. Veriler Nucleus v9.38.74 medikal bilgi sistemi üzerinden tarandı. 01 Ocak 2015 – 01 Kasım 2023 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve ‘B24-İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) hastalığı, tanımlanmamış, başka yerde sınıflanmamış’ tanı kodu alan 797 olgu bulundu. Bu olgular arasından daha önce ART almamış, TAF-bazlı veya TDF-bazlı ilaç rejimi başlanan, 18 yaş ve üzeri 404 olgu seçildi. Seçilen olgular arasından tedavi öncesi veya tedavi sonrası ilk 48 hafta içerisinde dislipidemi tanısı alan ve lipid düşürücü ilaç kullanan (13), gebe kalan (1), ex-olan (16), tedavi rejimi değişikliği yapılan (57), viral yükü >200 kopya/mL olan (21), başlangıç veya 48. hafta verisine ulaşamayan (138) olgular çıkarıldı. Geriye kalan 158 olgu çalışmamıza dâhil edildi.

Hastaların tedavi başlangıcındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BMI) ve komorbid hastalıkları (KAH, DM, HT); tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 48. (±4) haftasındaki serum lipid profili (LDL-C, HDL-C, TC, TG, TC/HDL oranı), serum kreatinin, HIV RNA ve CD4+ T lenfosit hücre sayıları kaydedildi.

Tedavi başlangıcı ile 48. (±4) tedavi haftasındaki DM ve KAH’ı olmayan 30-79 yaş arası hastaların 10 yıllık Framingham risk skoru ile 40-69 yaş grubu hastaların SCORE2 ve 70 yaş ve üzeri hastaların SCORE2-OP skorları hesaplandı. DM’u olan 40-69 yaş grubu hastaların SCORE2-Diabetes ve ASCVD geçmişi olan 30-90 yaş grubu hastaların SMART risk skorları hesaplandı.

2019 ve 2021 yıllarında yayımlanan ESC/EAS rehberleri doğrultusunda her hastanın kardiyovasküler risk sınıfı (düşük/orta-yüksek-çok yüksek riskli) ve risk sınıfına göre hedef LDL-C değeri belirlendi.

Her iki tedavi kolunda 48 (\pm 4) hafta sonunda HDL-C, LDL-C, TC, TG, TC/HDL oranı, serum kreatinin, SCORE puanları, Framingham risk skoru, ve CD4+ T lenfosit sayısı değişimleri; viral supresyon oranı, kardiyovasküler risk sınıfında artma oranı ve LDL kolesterol hedef düzeyinin üzerine çıkma oranı karşılaştırılarak istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

- ✓ 18 yaş ve üzeri
- ✓ ART naif
- ✓ TAF/TDF+FTC+INSTI+/-COBI rejimi başlanan

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- ✗ Dislipidemi
- ✗ Lipid düşürücü ilaç kullanımı
- ✗ İlaç değişimi (switch)
- ✗ Gebelik
- ✗ 48. haftada HIV RNA baskılanmamış (>200 kopya/ml)

Çalışma grupları

1. TAF bazlı rejim kullanan hasta grubu

- TAF 25 mg / FTC 200 mg / BIC 50 mg 1 tb/gün po
- TAF 10 mg / FTC 200 mg / COBI 150 mg / EVG 150 mg 1 tb/gün po

2. TDF bazlı rejim kullanan hasta grubu

- TDF 245 mg / FTC 200 mg 1 tb/gün po + DTG 50 mg 1 tb/gün po
- TDF 245 mg / FTC 200 mg / COBI 150 mg / EVG 150 mg 1 tb/gün po
- TDF 245 mg / FTC 200 mg 1 tb/gün po + RAL 400 mg 2 tb/gün po

3.2. TANIMLAR

- **Tedavi naif HIV ile yaşayan kişi:** Dördüncü kuşak ELISA testi reaktif gelen ve WB testi ve/veya HIV 1/2 ayırıcı test ve HIV PCR testleri ile doğrulaması yapılan ve daha önce ART deneyimi olmayan hasta.
- **Virolojik baskılanma:** HIV RNA'nın kanda saptanamayacak düzeyde olması (<50 kopya/mL)
- **Laboratuvar bulgularının tanımlanması:**
 - LDL-C hedef değeri;
 - Düşük-orta riskli hastalarda < 100 mg/dL
 - Yüksek riskli hastalarda < 70 mg/dL
 - Çok yüksek riskli hastalarda < 55 mg/dL
 - LDL-C değeri lipid paneliyle sağlanmadıysa ve TG ≤400 mg/dL ise, LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5) formülüyle hesaplandı.
 - Hipertrigliseridemi, TG ≥ 150 mg/dL

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri, nicel değişkenler için ise aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri sunulmuştur. İki kategorik değişken arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır. İki kategorili nitel değişkenlerle nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi kullanılarak karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında ölçüm değerlerindeki değişimler bakımından farklılıklar tekrarlı ölçümler için ANOVA ile incelenmiştir. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE BAŞLANGIÇ DEĞERLERİ

Çalışmamıza dahil edilen 158 olgunun demografik özellikleri ve başlangıç değerleri Tablo.7’de gösterilmiştir.

Tablo.7: Olguların Demografik Özellikleri ve Başlangıç Değerleri

OLGU SAYISI		Toplam n:158 (%100)	TAF n:91 (%57,6)	TDF n:67(%42,4)	Ki-kare	p
CİNSİYET	Kadın	15 (9,5)	7 (7,7)	8 (11,9)	0,810	0,368
	Erkek	143 (90,5)	84 (92,3)	59 (88,1)		
SİGARA	YOK	118 (74,7)	66 (72,5)	52 (77,6)	0,528	0,468
	VAR	40 (25,3)	25 (27,5)	15 (22,4)		
HT	YOK	145 (91,8)	84 (92,3)	61 (91,0)	0,082	0,775
	VAR	13 (8,2)	7 (7,7)	6 (9,0)		
DM	YOK	148 (93,7)	87 (95,6)	61 (91,0)	0,693	0,405
	VAR	10 (6,3)	4 (4,4)	6 (9,0)		
KAH	YOK	157 (99,4)	90 (98,9)	67 (100)	0,741	1,000
	VAR	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)		
İLAÇ	TAF/FTC/BIC	65 (41,1)	65 (71,4)			
	TAF/FTC /EVG/c	26 (16,5)	26 (28,6)			
	TDF/FTC/DOL	39 (24,7)		39 (58,2)		
	TDF/FTC/RAL	9 (5,7)		9 (13,4)		
	TDF/FTC /EVG/c	19 (12)		19 (28,4)		
HEDEF LDL	NORMAL	87 (55,1)	47 (51,6)	40 (59,7)	1,011	0,315
	YÜKSEK	71 (44,9)	44 (48,4)	27 (40,3)		
ASCVD* RİSK GRUBU	DÜŞÜK-ORTA	133 (84,2)	79 (86,8)	54 (80,6)	1,295	0,596
	YÜKSEK	21 (13,3)	10 (11,0)	11 (16,4)		
	ÇOK YÜKSEK	4 (2,5)	2 (2,2)	2 (3,0)		

(*) ASCVD: Aterosklerotik kardiyoovasküler hastalık

Tablo.7: Olguların Demografik Özellikleri ve Başlangıç Değerleri

	Toplam $\bar{x} \pm SS$	TAF $\bar{x} \pm SS$	TDF $\bar{x} \pm SS$	t	p
YAŞ	35,87±12,06	35,37±11,66	36,54±12,65	-0,598	0,551
BMI	24,86±4,01	24,78±4,14	25,01±3,82	-0,269	0,788
HIV RNA	1491145,83±62 01616,2	1474782,49±57 96435,05	1513707,41±6 766239,13	-0,039	0,969
CD4+ T lenfosit	436,71±305,19	475,67±266,76	356,85±362,55	2,045	0,043
Kreatinin	0,87±0,16	0,87±0,17	0,88±0,14	-0,359	0,720
HDL-C	38,11±11,35	39,63±10,07	36,04±12,68	1,978	0,049
LDL-C	92,3±27,98	94,03±29,71	89,94±25,48	0,908	0,365
TC	156,13±33,58	157,81±34,85	153,84±31,9	0,735	0,464
TG	128,67±65,45	120,78±66,96	139,39±62,25	-1,778	0,077
TC/HDL	4,44±1,83	4,19±1,25	4,78±2,38	-2,031	0,044
SCORE-2	5,05±4,66	4,39±3,57	5,87±5,7	-1,202	0,234
FRAMİNGHAM	3,14±4,79	2,93±4,39	3,46±5,39	-0,52	0,604

Olgularımızın başlangıçtaki yaş ve BMI ortalaması, cinsiyet dağılımı, sigara içme oranı, HT varlığı, DM varlığı ve KAH varlığı gruplar arasında benzer bulundu.

Olgularımızın başlangıçtaki ortalama laboratuvar değerlerine bakıldığında HIV RNA, kreatinin, LDL-C, TC, TG açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken; CD4+ T lenfosit sayısı (p=0,043) HDL-C (p=0,049) ve TC/HDL oranında (p=0,044) gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Başlangıç değerlerinde saptanan farklılıklar tesadüfi olarak değerlendirilmiş olup, istatistiki fark çok düşük düzeylerde belirlenmiştir.

Olgularımızın tedavi başlangıcındaki kardiyovasküler risk durumlarını karşılaştırdığımızda ise risk grupları dağılımı, risk grubuna göre belirlenen hedef LDL-C düzeyinin üzerinde olan hasta sayısı, SCORE puan ortalamaları ile Framingham risk skoru ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

4.2. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİMLERİN VE REJİMLERİN DEĞİŞİM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Tedavi öncesi ve sonrası (48. hafta) değerlerdeki değişimler ve rejimlerin değişim üzerine etkileri tablo.8’de sunulmuştur.

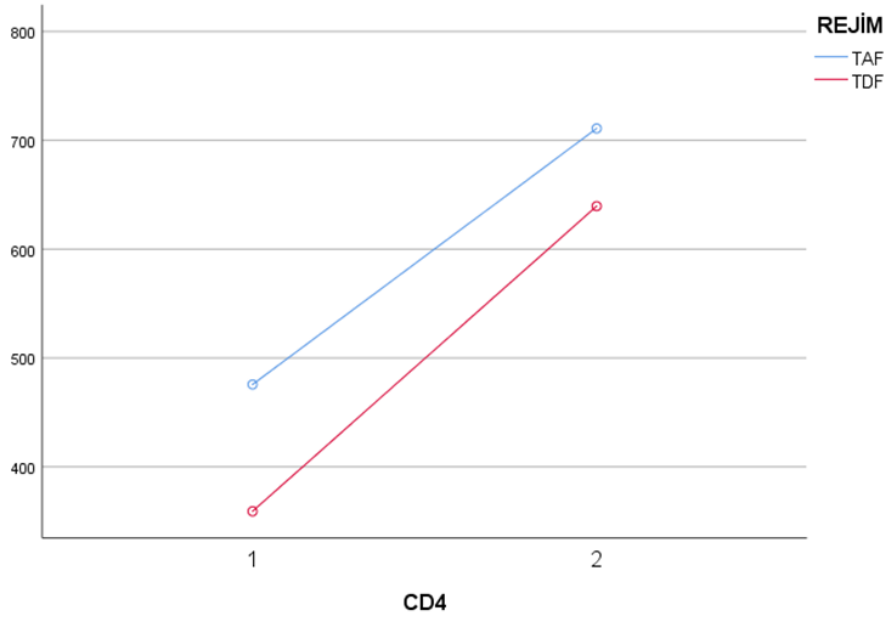
Tablo.8: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerdeki değişimler ve rejimlerin değişim üzerine etkileri

Effect		Öncesi $\bar{x} \pm SS$	Sonrası $\bar{x} \pm SS$	Value	F	p
CD4	Toplam (n=122)	436,71±305,19	687,93±359,47	0,545	142,283	<0,001
	TAF (n=82)	475,67±266,76	710,95±341,66	0,009	1,089	0,299
	TDF (n=39)	356,85±362,55	639,54±394,57			
Kreatinin	Toplam (n=158)	0,87±0,16	0,99±0,18	0,415	110,609	<0,001
	TAF (n=91)	0,87±0,17	0,96±0,18	0,023	3,628	0,059
	TDF (n=67)	0,88±0,14	1,02±0,17			
HDL-C	Toplam (n=158)	38,11±11,35	42,91±10,63	0,177	33,503	<0,001
	TAF (n=91)	39,63±10,07	44,24±9,99	0	0,071	0,791
	TDF (n=67)	36,04±12,68	41,1±11,27			
LDL-C	Toplam (n=158)	92,3±27,98	102,76±29,59	0,13	23,285	<0,001
	TAF (n=91)	94,03±29,71	105,62±30,51	0,002	0,386	0,535
	TDF (n=67)	89,94±25,48	98,88±28,06			
TC	Toplam (n=158)	156,13±33,58	171,99±35,66	0,174	32,908	<0,001
	TAF (n=91)	157,81±34,85	177,58±35,84	0,019	3,028	0,084
	TDF (n=67)	153,84±31,9	164,4±34,23			
TG	Toplam (n=158)	128,67±65,45	130,19±71,72	0	0,050	0,824
	TAF (n=91)	120,78±66,96	138,65±75,05	0,056	9,316	0,003
	TDF (n=67)	139,39±62,25	118,7±65,74			
TC/HDL	Toplam (n=158)	4,44±1,83	4,2±1,16	0,031	5,024	0,026
	TAF (n=91)	4,19±1,25	4,19±1,17	0,033	5,355	0,022
	TDF (n=67)	4,78±2,38	4,21±1,15			
SCORE-2	Toplam (n=58)	5,05±4,66	5,4±4,56	0,065	3,890	0,054
	TAF (n=32)	4,39±3,57	4,89±3,84	0,018	1,009	0,319
	TDF (n=26)	5,87±5,7	6,03±5,33			
Framingham	Toplam (n=84)	3,14±4,79	3,66±5,18	0,107	11,310	0,001
	TAF (n=58)	2,93±4,39	3,66±4,85	0,037	3,638	0,060
	TDF (n=26)	3,46±5,39	3,66±5,72			

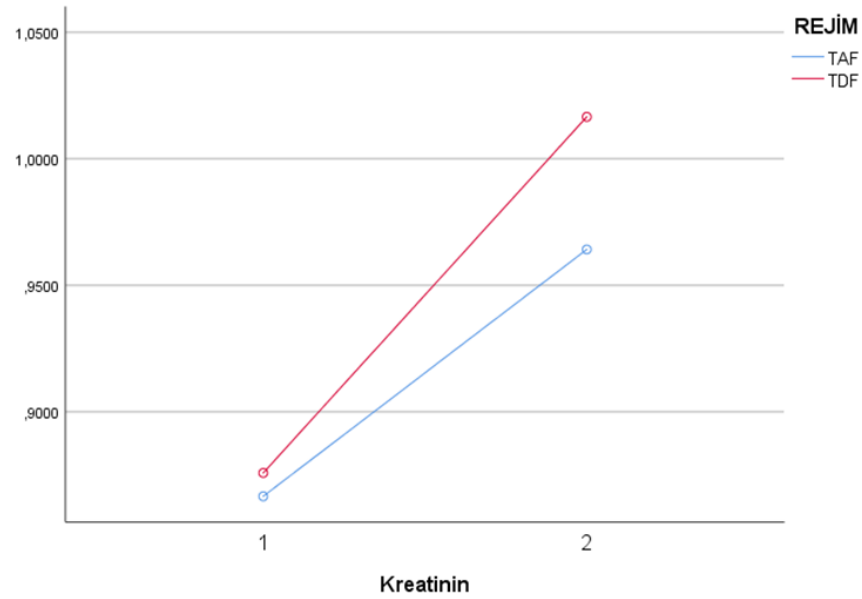
Buna göre aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- Her iki tedavi grubunda CD4+ T lenfosit seviyesi 48. haftada anlamlı olarak artmıştır. Hastalar tedaviden yarar görmüştür. Bu artış anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$). Her iki grup arasında CD4+ T lenfosit seviyesini artırması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.9)
- Her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum kreatinin seviyesi artmış ancak normal sınırlar içinde kalmıştır. Her iki grubun kreatinin seviyesine etkisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.10)
- HDL-C gibi kardiyovasküler riski azaltan kolesterol türü incelendiğinde; tedavi sonrası her iki grupta da yükselme belirlenmiştir. TAF ve TDF grupları arasında HDL-C'ü artırma açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.11)
- LDL-C gibi kardiyovasküler riski artıran kolesterol türü incelendiğinde; tedavi sonrası her iki grupta da yükselme belirlenmiştir. TAF ve TDF grupları arasında LDL-C'ü artırma açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.12)
- TC gibi kardiyovasküler riski artıran diğer bir kolesterol türü incelendiğinde; tedavi sonrası her iki grupta da yükselme belirlenmiştir. TAF ve TDF grupları arasında TC'ü artırma açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.13)
- Serum trigliserid düzeyi TAF tedavisi alan hastalarda yükselirken, TDF tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak düşmüştür ($p = 0,003$). Bu sonucun TDF'nin anti-lipemik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. (Şekil.14)
- TC/HDL oranı ASCVD gelişme riski ile doğru orantılı bir göstergedir. TAF grubunda bu oran değişmezken TDF grubunda anlamlı olarak düşmüştür ($p = 0,022$). (Şekil.15)
- On yıllık ASCVD gelişme riskini gösteren "SCORE-2" skora sistemi uygulanmıştır. SCORE-2 puanlarında her iki grupta da tedavi sonrasında artışlar olmakla beraber istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- On yıllık ASCVD gelişme riskini gösteren diğer bir skora sistemi olan "Framingham" skora sistemi de uygulanmıştır. Framingham skoruna bakıldığında her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı artışlar olmakla beraber gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Şekil.16)

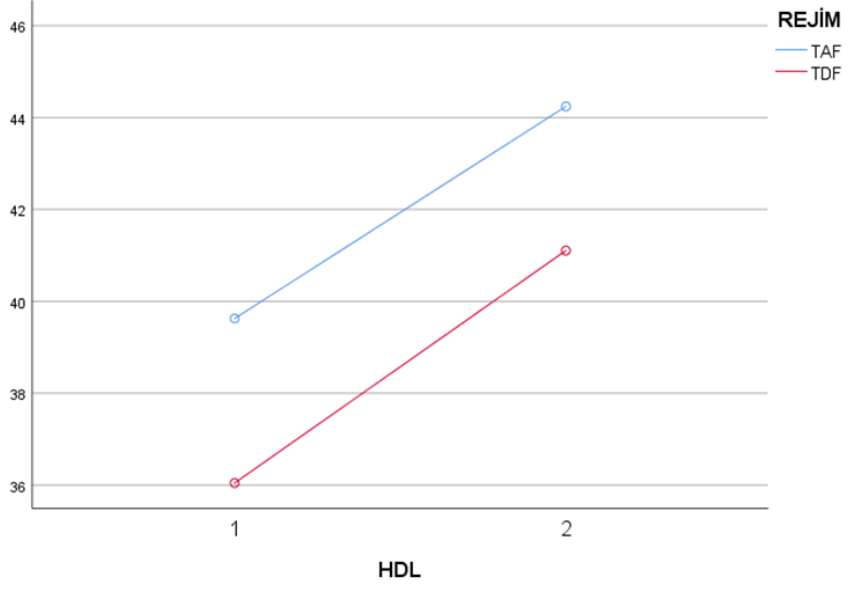
- Karşılaştırdığımız tüm parametrelerden sadece TG ve TC/HDL düzeyinde tedavi sonrası her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. TAF tedavisi ile TG düzeyinde artış belirlenirken TC/HDL oranı değişmemiştir. TDF tedavisi ile TG ve TC/HDL oranı anlamlı oranda düşmüştür.



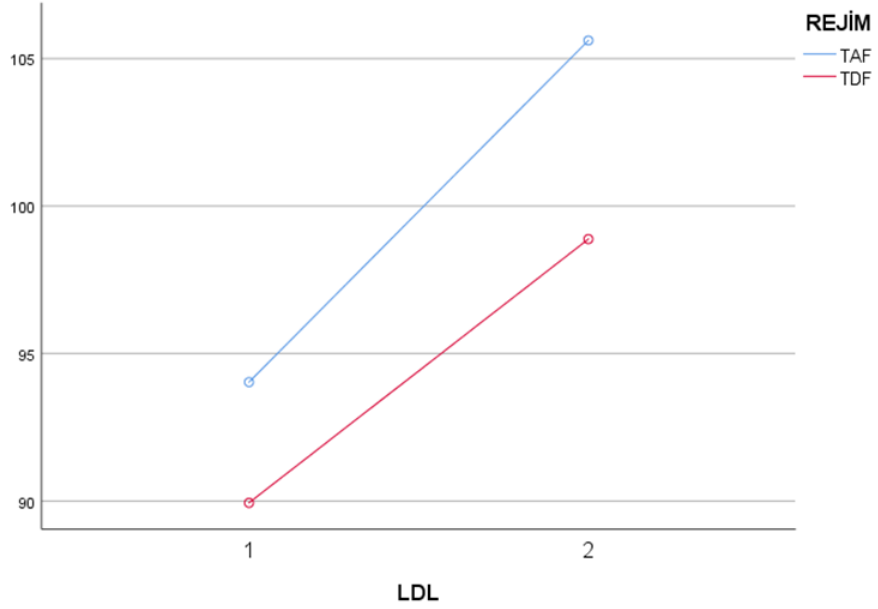
Şekil.9: Tedavi öncesi ve sonrası CD4+ T lenfosit değişim grafiği



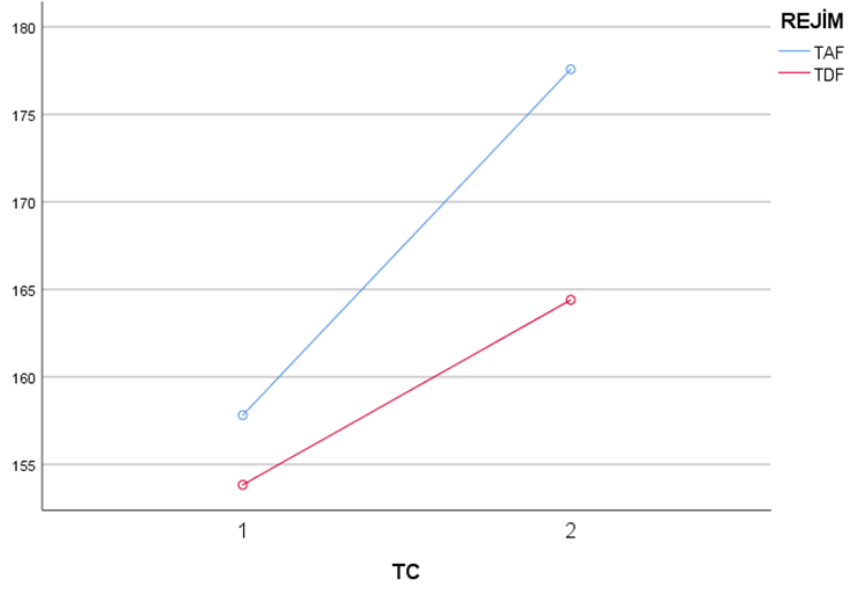
Şekil.10: Tedavi öncesi ve sonrası serum kreatinin değişim grafiği



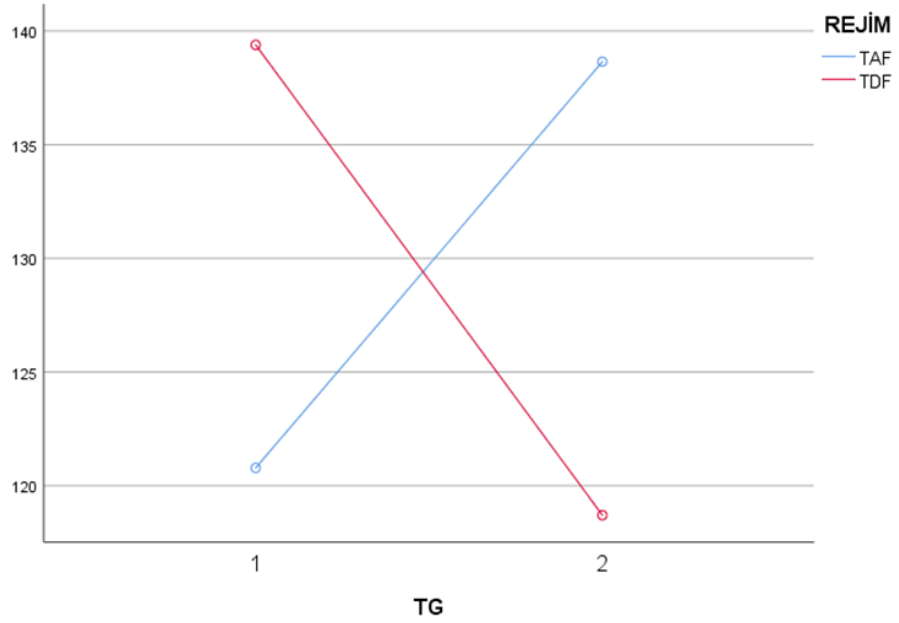
Şekil.11: Tedavi öncesi ve sonrası HDL-C değişim grafiği (mg/dL cinsinden)



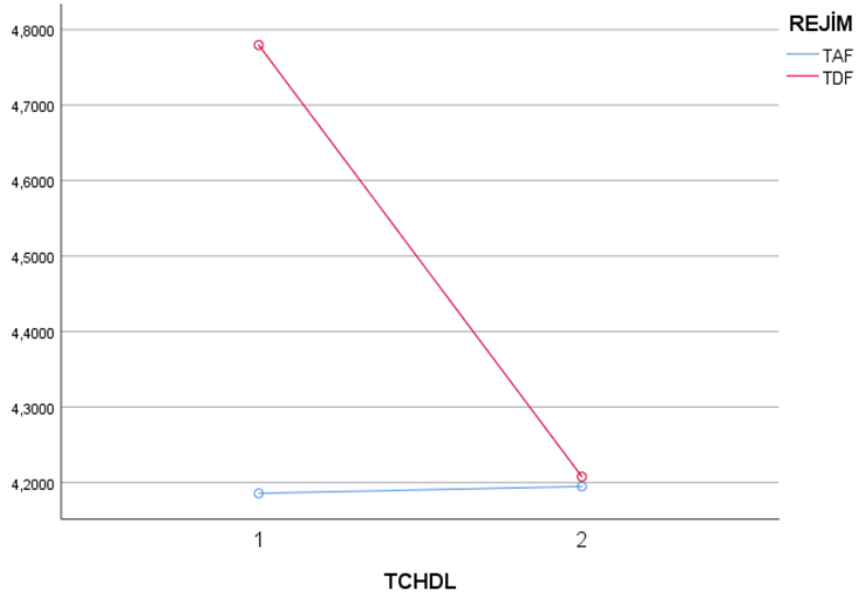
Şekil.12: Tedavi öncesi ve sonrası LDL-C değişim grafiği (mg/dL)



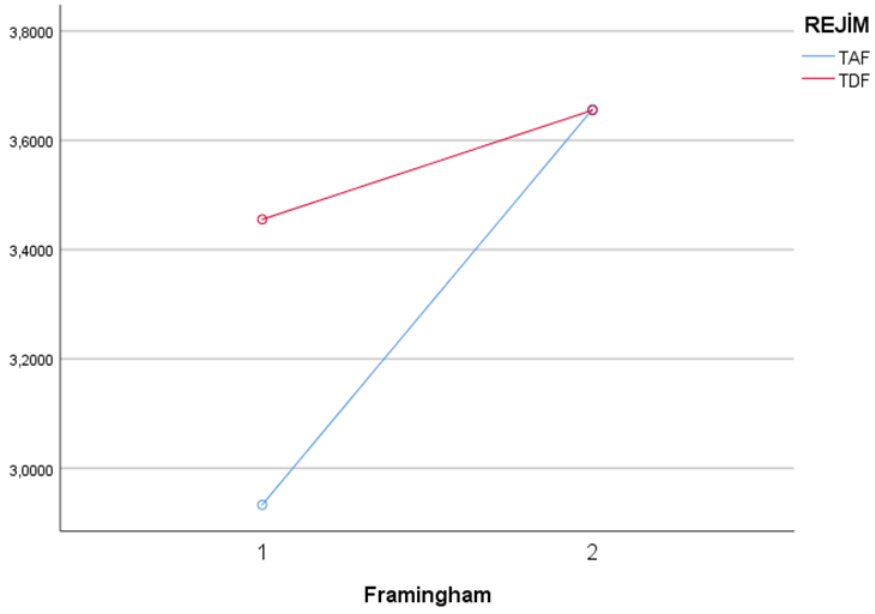
Şekil.13: Tedavi öncesi ve sonrası TC değişim grafiği (mg/dL)



Şekil.14: Tedavi öncesi ve sonrası TG değişim grafiği (mg/dL)



Şekil.15: Tedavi öncesi ve sonrası TC/HDL değişim grafiği



Şekil.16: Tedavi öncesi ve sonrası Framingham risk skoru değişim grafiği

ART ile 48 hafta sonunda, tüm hastaların %85'inde HIV RNA saptanamaz düzeye inmiştir. Gruplar arasında viral supresyon oranı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0.05). (Tablo.9)

Tablo.9: 48. haftadaki viral supresyon oranlarının karşılaştırılması

	Total	HIV RNA<50 kopya	HIV RNA>50 kopya	Ki-kare	p
Total n(%)	158 (100)	135 (85,4)	23 (14,6)	1,058	0,304
TAF n(%)	91 (100)	75 (82,4)	16 (17,6)		
TDF n(%)	67 (100)	60 (89,6)	7 (10,4)		

Tedavi öncesi ve sonrası SCORE-2 sınıflaması ile kardiyovasküler risk grupları ve değişimleri tablo.10'da gösterilmiştir.

Tablo.10: Tedavi öncesi ve sonrası SCORE-2 risk grupları ve değişimleri

TAF	Tedavi sonrası n(%)				
Tedavi öncesi n(%)	Düşük-orta	Yüksek	Çok yüksek	Total	p
Düşük-Orta	74 (81,3)	5 (5,5)	0 (0)	79 (86,8)	0,049
Yüksek	0 (0)	9 (9,9)	1 (1,1)	10 (11,0)	
Çok yüksek	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	2 (2,2)	
Total	74 (81,3)	14 (15,4)	3 (3,3)	91 (100)	
TDF	Tedavi sonrası n(%)				
Tedavi öncesi n(%)	Düşük-orta	Yüksek	Çok yüksek	Total	p
Düşük-Orta	52 (77,6)	2 (3,0)	0 (0)	54 (80,6)	0,846
Yüksek	1 (1,5)	9 (81,8)	1 (1,5)	11 (16,4)	
Çok yüksek	0 (0)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (3,0)	
Total	53 (79,1)	12 (17,9)	2 (3)	67 (100)	
Tüm hastalar	Tedavi sonrası n(%)				
Tedavi öncesi n(%)	Düşük-orta	Yüksek	Çok yüksek	Total	p
Düşük-Orta	126 (79,7)	7 (10,4)	0 (0)	133 (84,2)	0,089
Yüksek	1 (0,6)	18 (11,4)	2 (1,3)	21 (13,3)	
Çok yüksek	0 (0)	1 (0,6)	3 (1,9)	4 (2,5)	
Total	127 (80,4)	26 (16,5)	5 (3,2)	158 (100)	

SCORE-2 sınıflaması ile kardiyovasküler risk grubu dağılımına bakıldığında;

- TAF grubunda, tedavi öncesi düşük-orta riskli hastalardan 5'i tedavi sonrası yüksek risk grubuna, bir hasta da yüksek riskli gruptan çok yüksek riskli gruba çıkmıştır. Hiçbir hastada risk sınıfında düşüş belirlenmemiştir. Bu farklılık istatistiki olarak çok düşük oranda anlamlı olarak saptanmıştır (p=0.049).

- TDF tedavisi alan hastalardan 2 hasta düşük-orta risk grubundan yüksek risk grubuna çıkmıştır. Yüksek risk grubundaki bir hasta ise düşük-orta risk grubuna gerilemiştir. Bir hasta yüksek risk grubundan çok yüksek risk grubuna çıkmıştır. Bir hasta ise çok yüksek risk grubundan yüksek risk grubuna gerilemiştir. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,005$)
- Genel bakıldığı zaman TAF tedavisi alan 91 hastanın sadece 6'sında risk skoru artarken, 85 hastada risk grubu değişmemiştir. TDF tedavisi alan 67 hastadan 3'ünün risk grubu artmış, 2'sinin azalmış, 62'sinin sabit kalmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası kardiyovasküler risk grubuna göre normal veya yüksek hedef LDL-C'e sahip hasta sayıları ve değişimleri tablo.11'te gösterilmiştir.

Tablo.11: Tedavi öncesi ve sonrası SCORE-2 hedef LDL-C durumları

TAF	Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	Normal	Yüksek	Total	<i>p</i>
Normal	32 (35,2)	15 (16,5)	47 (51,6)	0,134
Yüksek	7 (7,7)	37 (40,6)	44 (48,4)	
Total	39 (42,9)	52 (57,1)	91 (100)	
TDF	Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	Normal	Yüksek	Total	<i>p</i>
Normal	24 (35,8)	16 (23,9)	40 (59,7)	0,027
Yüksek	5 (7,5)	22 (40,3)	27 (40,3)	
Total	29 (43,3)	38 (56,7)	67 (100)	
Tüm hastalar	Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	Normal	Yüksek	Total	<i>p</i>
Normal	56 (35,4)	31 (19,6)	87 (55,1)	0,005
Yüksek	12 (7,6)	59 (37,3)	71 (44,9)	
Total	68 (43)	90 (57)	158 (100)	

Kardiyovasküler risk grubuna göre hedef LDL-C durumu analiz edildiğinde;

- Tedavi başlangıcına göre 48. haftada TAF grubunda 69 hastanın sabit kaldığı, 15 hastanın normalden yükseğe çıktığı, 7 hastanın yüksekten normale indiği belirlenirken bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).
- TDF grubunda ise 46 hastanın sabit kaldığı, 16 hastanın normalden yükseğe çıktığı ve 5 hastanın yüksekten normale indiği görüldü ($p=0.027$).
- Özetle TAF grubunda hedef LDL-C'e sahip hasta oranı %51,6'dan %42,9'a gerilerken, TDF grubunda %59,7'ten %43,3'e düşmüştür.

Tedavi öncesi ve sonrası hipertrigliseridemi olan hasta sayıları ve değişimleri tablo.12’de gösterilmiştir.

Tablo.12: Tedavi öncesi ve sonrası hipertrigliseridemi olan hasta sayıları ve değişimleri

TAF		Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	<150	>=150	Total	p	
<150	49 (53,8)	20 (22,0)	69 (75,8)	0,061	
>=150	9 (9,9)	13 (14,3)	22 (24,2)		
Total	58 (63,7)	33 (36,3)	91 (100)		
TDF		Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	<150	>=150	Total	p	
<150	37 (55,2)	4 (6,0)	41 (61,2)	0,019	
>=150	15 (22,4)	11 (16,4)	26 (38,8)		
Total	52 (77,6)	15 (22,4)	67 (100)		
Tüm hastalar		Tedavi sonrası n(%)			
Tedavi öncesi n(%)	<150	>=150	Total	p	
<150	86 (54,4)	24 (15,2)	110 (69,6)	1,000	
>=150	24 (15,2)	24 (15,2)	48 (100)		
Total	110 (69,6)	48 (30,4)	158 (30,4)		

Hipertrigliseridemi açısından olgular incelendiğinde;

- Tedavi başlangıcına göre 48. haftada TAF grubunda 62 hastanın sabit kaldığı, 20 hastanın normalden yükseğe çıktığı, 9 hastanın yüksekte normale indiği görülürken bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$)
- TDF grubunda ise 48 hastanın sabit kaldığı, 4 hastanın normalden yükseğe çıktığı, 15 hastanın yüksekte normale indiği görüldü ($p=0,019$).
- Özetle TAF grubunda hipertrigliseridemili hasta oranı %24,2’den %36,3’e yükselirken, TDF grubunda %38,8’den %22,4’e düşmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 01 Ocak 2015 ile 01 Kasım 2023 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu tanısı alarak TAF/FTC veya TDF/FTC omurgalı +INSTI+/-COBI rejimi başlanan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar dahil edildi. Tedavi başlangıcı ile tedavinin 48. haftasındaki HIV RNA, CD4+ T lenfosit sayısı, serum kreatinin, serum lipid profili ve 10 yıllık kardiyovasküler risk skorlarının ortalama değişimleri analiz edildi. Her iki rejim grubu da 48 haftanın sonunda virolojik baskılama ve immünolojik iyileşme açısından eşdeğer etkinliğe sahip bulunurken serum kreatinin, HDL-C, LDL-C, TC düzeyleri ile Framingham risk skorunu anlamlı ve benzer şekilde artırdı. TDF içeren rejimlerle TC/HDL ve hipertrigliseridemili hasta oranlarında azalma görülürken TAF içeren rejimlerle sabit kaldı. Bu farklılık TDF'nin anti-lipemik etkisine bağlandı. Ancak şaşırtıcı bir şekilde SCORE-2 risk sınıfına göre hedef LDL-C'e sahip hasta oranı TDF alan hastalarda TAF alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla azaldı. TAF içeren rejimlerle kardiyovasküler risk sınıfı artışında kötüleşme izlenirken TDF grubunda anlamlı değişiklik olmadı.

Çalışmamız; dünya üzerinde benzerleri mevcut olsa da, Türk toplumunda TAF ve TDF'nin kıyaslandığı tedavi naif HIV ile yaşayan kişilerle yapılan bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmamızın, klasik dislipidemi tanımlamaları dışında güncel ESC/EAS rehberleri esas alınarak her hastanın risk sınıfının ve risk sınıfına göre hedef LDL-C değerinin belirlendiği ve analiz edildiği bir çalışma olması hasebiyle değerli olduğunun kanaatindeyiz.

Japonya'da 118 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada TDF içeren rejimlerden TAF içeren rejimlere geçiş öncesi ve geçiş sonrası 12 aylık süreçteki değişiklikler karşılaştırılmış ve TDF döneminde LDL-C ve trigliserid düzeylerindeki değişiklikler sırası ile +5 ve -4 mg/dL iken TAF'a geçiş sonrası dönemde +16 ve +28 mg/dL olarak bulunmuş (sırasıyla $p=0.007$ ve $p<0.001$). [8] Bizim çalışmamızda da LDL-C ve trigliserid düzeylerindeki değişiklikler sırası ile TDF grubunda +9 ve -21 mg/dL, TAF grubunda +12 ve +18 mg/dL olarak bulundu (sırasıyla $p=0,535$ ve $p=0,003$). TG düzeyindeki değişimler örtüşmektedir. LDL-C bizim çalışmamızda da benzer şekilde her iki grupta da arttı ancak anlamlı fark çıkmadı. Bu bizim TDF grubundaki hastalarımızın başlangıçta daha düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip olması ve ART ile birlikte artan iştaha bağlanabilir.

Finlandiya'da Kauppinen ve arkadaşları tarafından 490 hasta ile yapılan retrospektif benzer bir çalışmada da yine TDF içeren rejimlerden TAF 'a geçiş sonrası minimum 2 ay maruziyetten sonra LDL-C'de 15 mg/dL artış ($p < 0,001$), TC'de 23,2 mg/dL artış ($p < 0,001$), TC/HDL oranında 0,2 artış ($p < 0,001$) görülürken National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III'e göre (NCEP ATP III) optimal LDL kolesterol konsantrasyonuna sahip hastaların oranı %30,8'den %17,8'e düştü ve dislipidemi veya ciddi dislipidemiye sahip hastaların oranı geçişten sonra %30,2'den %50,3'e yükseldi. Plazma kreatinin düzeyi ise 0,03 mg/dL ($p < 0,001$) azaldı. [9] Bizim çalışmamızda TAF kullanan hasta grubunda 48 hafta sonunda LDL-C'de 11,6 mg/dL artış, TC'de 19,8 mg/dL artış görülürken TC/HDL oranı sabit kaldı. Optimal LDL kolesterol konsantrasyonuna sahip hastaların oranı %51,6'dan %42,9'a düştü. Ancak bizim çalışmamızda ESC/EAS klavuzu kullanıldı ve optimal LDL-C değerleri farklı hesaplandı. Plazma kreatinin düzeyi ise 0,09 mg/dL ($p < 0,001$) arttı. LDL-C ve TC artışları benzerdi, TC/HDL ve kreatinin değişikliklerindeki farklılık bizim çalışmamızda naif hastaların olması ve önceki TDF etkilerinin olmamasından kaynaklanabilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan OPERA kohortunda TDF'den TAF'a geçen 6451 hastanın LDL-C seviyeleri, TDF'den TAF'a geçişten sonra zaman içinde artmış. Artışlar, TAF'ta ilk 3 ayda hızlı ve istatistiksel olarak anlamlıymış (ayda +1,40 mg/dL), 3-9 ay sonra daha yavaş ama yine istatistiksel olarak anlamlı bir artış oranıyla devam etmiş (+0,33 mg). 9 aydan sonra LDL-C düzeylerinde bir plato izlenmiş. Benzer şekilde ortalama TG düzeyleri de TDF'den TAF'a geçişten sonra ilk 3 ayda hızlı ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış (ayda +3,52 mg/dL) ve 3 ila 9 ay sonra daha yavaş bir oranda artmaya devam etmiş (+0,91 mg/dL), 9 ila 16 ay (ayda +0,72 mg/dL). Ancak ortalama TG düzeyleri, 16 aylık TAF kullanımının ardından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış (ayda -0,50 mg/dL). [62] Bizim çalışmamızda ne yazık ki aralıklı ölçümler yoktu ve sadece 48. haftadaki ölçümler ele alındı. Aylık ortalama artış hesaplandığında TAF kullanan hastalarda LDL-C ilk 48 haftada aylık ortalama +1,03 olarak hesaplandı ki çalışmadaki verilerle uyumaktadır. Her ne kadar biz çalışmamızda yer veremesek de 96 haftalık verilerimizde biz de LDL-C'deki artış ivmesinin minimize olduğuna ve neredeyse plato çizdiğine şahit olduk.

Çalışmamızdaki gibi ESC/EAS rehberini klavuz alan bir İtalyan kohortunda

221 HIV hastasında TAF'lı rejimlere geçiş sonrası hedef LDL-C üzerindeki hasta oranında artış olup olmadığını değerlendirilmiş: hastaların %55'i düşük riskte, %34'ü orta riskte ve %11'i yüksek/çok yüksek riskte bulunmuş. LDL-C riske göre analiz edildiğinde, TDF alan hastaların %38'inde hedefin üzerinde LDL varken; bu prevalans TAF'a geçişten sonra %60'a çıkmış ($p<0,0001$). ART rejiminde kobisistatin varlığı, TAF'a geçiş sonrasında hedef üzerinde LDL riskinde artış ile ilişkili görülmüş ($p = 0,03$). [63] Her ne kadar benzer şekilde ESC/EAS rehberini temel alsak da o çalışmada 2019 yılındaki rehberin kullanılması ve hedef LDL-C'ü düşük-orta risk altındaki hastalar için 110 mg/dL, yüksek risk altındaki hastalar için 100 mg/dL ve çok yüksek risk altındaki hastalar için 70 mg/dL olarak temel almaları nedeniyle ayrılmaktadır. Çalışmamızda TDF alan hastalarda hedef LDL-C'ün üzerindeki hasta oranı %40.3'den %56.7'ye yükselirken TAF grubunda %48,4'ten %57,1'e yükseldi (sırasıyla $p=0,134$, $p=0,027$). Bu farklılık her iki çalışmadaki ölçütlerin farklılığından ve bizim çalışmamızda TDF grubundaki hastalarımızın başlangıçta daha düşük CD4+ T lenfosit sayısına sahip olması ve ART ile birlikte artan iştaha bağlanabilir.

Başka bir İtalya çalışmasında RPV/FTC/TDF'den RPV/FTC/TAF'a geçişin lipidler üzerindeki etkisini değerlendirmek için 531 hasta retrospektif olarak incelenmiş; ortalama TC $173 \pm 1,7$ 'den $188 \pm 1,8$ mg/dl'ye, ortalama HDL $46 \pm 0,7$ 'den $51 \pm 0,7$ mg/dl'ye, ortalama LDL $111 \pm 1,5$ 'den $120 \pm 1,8$ mg/dl'ye yükselirken (hepsi için $p<0,0001$); TC/HDL oranı önemli ölçüde değişmemiş (4.0 ± 0.6 'ten 3.9 ± 0.6 'a ($p = 0.11$)). Aynı zaman çerçevesinde serum kreatinin düzeyleri hafif ama anlamlı bir şekilde azalmış, $0,96$ 'dan ($\pm 0,01$) $0,92$ ($\pm 0,01$) mg/dL'ye, $p<0,0001$. [64] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TAF başlanan olgularda TC, HDL-C ve LDL-C artarken TC/HDL oranı değişmedi. Kreatinin klirensindeki azalma önceki TDF etkisiyle açıklanabilir. Bizim hastalarımız tedavi naif olduğundan TAF tedavisi ile de kreatinin artışını gözlemledik.

Ülkemizde Fehmi Tabak ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmada da Şubat 2017 ile Aralık 2019 yılları arasında tedavi naif olup TAF/FTC/COB/EVG başlanan veya herhangi bir TDF içeren rejimden TAF/FTC/COB/EVG'a geçilen hastalarda lipid profili ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam 614 tedavi naif ve switch hastası dâhil edilmiştir. Tedavi deneyimi olan 430 hastanın %89'u (382) erkek

ve ortalama yaş 42 ± 12 imiş. Olguların %47'si (181/382) kendini MSM olarak tanımlamış. HIV-RNA başlangıçta ve 12. ayda sırasıyla hastaların %84,1'inde (360/428) ve %86,1'inde (328/381) saptanamaz durumdaymış ($p>0,05$). Ortalama CD4 sayımları başlangıçta ve 12. ayda sırasıyla 708 ± 287 hücre/ μ L ve 802 ± 305 hücre/ μ L imiş ($p<0,001$). Tedavi süresi boyunca kreatinin düzeyleri sabit kalmış. Başlangıçta ve 12. ayda ortalama TC düzeyleri sırasıyla 172 ve 211 mg/dL ($p<0,01$), LDL-C 104 ve 138 mg/dL ($p < 0,01$), HDL-C 39 ve 49 mg/dL ($p<0,01$) ve trigliseritler 134 ve 174 mg/dL ($p < 0,01$) olarak ölçülmüş. Daha önce tedavi görmemiş 184 hastanın %88'i (162) erkek ve ortalama yaş $36,5 \pm 12$ yıl olmuş. Bunların %50'si (81/162) kendini MSM olarak tanımlamış. Başlangıçta ve 12. ayda hastaların sırasıyla %1'inde ve %89,1'inde HIV-RNA tespit edilememiş. Başlangıçta ve 12. ayda ortalama CD4 sayımları sırasıyla 469 ± 223 hücre/ μ L ve 740 ± 298 hücre/ μ L imiş. Tedavi süresi boyunca kreatinin düzeyleri sabit kalmış. Başlangıçta ve 12. ayda sırasıyla ortalama TC 167 ve 211 mg/dL ($p<0,01$), LDL-C 108 ve 143 mg/dL ($p<0,01$), HDL-C 41 ve 47 mg/dL ($p < 0,01$) ve TG 136 ve 172 mg/dL ($p<0,01$) ölçülmüş. Sonuç olarak tedavi süresince böbrek fonksiyonları stabil seyrederken EVG/COBI/FTC/TAF kullanımı; HDL-C, LDL-C ve TG seviyelerindeki artışla ilişkilendirilmiş. [65] Tedavi deneyimsiz hasta grubunu ele aldığımızda o çalışma ile bizim çalışmamızda sırasıyla hasta sayısının 184'e 158, erkek hasta oranının %88'e %90,5, ortalama yaşın $36,5$ 'e $35,8$ olarak birbirine gayet yakın olduğunu görmekteyiz. 12. aydaki viral supresyon oranı %89.1'a karşın bizde %82.4 bulundu. CD+T lenfosit sayısı ortalama 469 hücreden 740'a yükselirken bizde de benzer şekilde 475'ten 710'a yükseldi. Çalışmada kreatinin düzeyleri sabit kalırken bizim hastalarımızda artış izlendi. LDL-C, HDL-C, TC ve TG'teki artışlar ise benzerdi. Ülkemizde yapılan bir çalışma olmasına bağlı olarak benzer yaşam tarzına sahip hastaların bulunması dolayısıyla kıyaslama açısından bu çalışmayı önemli bulmaktayız.

Ana Milinkovic ve arkadaşlarının 385 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada da TDF kullanan hastaların TAF'a geçiş sonrası lipid değişimleri incelenmiş ve TDF kullanımına geri dönüşte bozulan lipid parametrelerinin düzeldiği ortaya konmuş. Ortalama total kolesterol 186 ± 37 mg/dl'den TAF' a geçişten sonra 24. haftada 204 ± 43 mg/dl'ye yükselmiş ($p<0,001$). TC'deki artış temel olarak LDL kolesterolündeki artışa bağlı bulunmuş. TC/HDL oranı ise değişmeden kalmış ki bu

da LDL ve HDL kolesterolün eş zamanlı olarak arttığını gösteriyor. TAF'tan TDF'ye geri geçişte ortalama TC 202 ± 40 mg/dl'den 24. haftada 185 ± 35 mg/dl'ye düşmüş ($p<0.001$). TG seyri ise TAF döneminde 153 ± 96 'dan 176 ± 124 mg/dl'ye yükselirken ($p<0.001$), TDF döneminde tekrar 163 ± 119 mg/dl'den 157 ± 112 mg/dl'ye düşmüş ($p<0.05$). Sonuçlar, TDF'den TAF'a ve geriye geçişin lipitler üzerinde geri dönüşümlü bir etki oluşturduğu yönünde yorumlanmıştır. [10] TG'deki değişimler çalışmamızla birebir örtüşmektedir. Ancak TC bizim çalışmamızda da TAF alan hastalarda artsa da TDF kullanan hastalarda azalmamıştır, yine de görece olarak TDF grubunda daha az artış olması TAF'tan TDF'ye geçiş sonrasında görülen azalmayı açıklayabilir.

Yine Kauppinen ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir diğer çalışmada da TAF içeren rejimlerden TDF'ye geçişin plazma lipitleri, vücut ağırlığı ve ASCVD risk skoru üzerindeki etkisi araştırılmış. 146 hasta TDF 'ye switch yapılırken 146 hasta TAF almaya devam etmiş. Switch grubunda 1. yıl sonunda TC ve LDL-C sırasıyla %12,1 ve %12,4 azalmış (her ikisinde de $p<0.001$), HDL-C de %8,2 oranında azalmış ($p<0.001$), ancak TC/HDL-C oranı değişmemiş. Kontrol grubunda herhangi bir lipit değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş. ASCVD risk skoru switch grubunda başlangıçta %6,3'ten 2. yıl sonunda %6,0'a ($p=0,012$) düşmüş ancak kontrol grubunda %8,4'ten %9,1'e ($p=0,162$) yükselmiş. Sonuçlar TAF'tan TDF'ye geçiş, devam eden TAF bazlı antiretroviral tedaviyle karşılaştırıldığında plazma lipit profilini ve ASCVD risk skorunu iyileştirmiş, ayrıca kilo alımını önlediği yönünde yorumlanmıştır. [11] Bu çalışma tedavi deneyimli hastalarla yapıldığı için çalışmamızla farklılık gösterse de TDF ve TAF karşılaştırması açısından benzerdir. Ancak sonuçlara baktığımızda TDF'ye geçiş sonrası gözlenen lipid profilinde ve ASCVD riskindeki gerileme çalışmamızdaki TDF kolunda gözlenen görece daha ılımlı artışla açıklanabilir. TAF kolundaki sebat ediş ise yukarıda değindiğimiz OPERA kohortundaki 9. aydan sonraki plato çizimine dayandırılabilir.

Gregory D Huhn ve arkadaşlarının yaptığı her biri FTC/COBI/EVG ile birlikte formüle edilmiş TAF veya TDF ile 96 hafta boyunca tedavi edilen 1744 HIV ile yaşayan tedavi naif 40-79 yaş arası yetişkinin lipid değişikliklerinin öngörülen tahmini 10 yıllık ASCVD riski ve statin uygunluğu üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada TDF'ye karşı TAF kolunda, 96. haftada

TC 177'ye karşı 191 mg/dl ($p<0.001$), LDL-C 112'ye karşı 119, HDL-C 48'e karşı 51 mg/dL ($p<0.001$) dâhil olmak üzere ortalama açlık lipit parametrelerinde küçük ama anlamlı artışlar görülmüş. Bununla birlikte, sıklıkla gelecekteki KVH olayların tahmini için klinik açıdan anlamlı bir gösterge olarak öngörülen TC/HDL oranları 96. Haftada TAF ve TDF kolları arasında aynı bulunmuş (her ikisinde de 3,7, $p= 0,69$). Trigliserid artışında da anlamlı farklılık gözlenmemiş. 10 yıllık ASCVD riski analizinde her iki grupta da düşük artışlar tespit edilmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış. Artışlar artan yaş ve lipit parametrelerindeki değişimlerden, özellikle de TAF ile LDL'deki daha büyük artışlardan ve TDF ile HDL'deki daha küçük artışlardan kaynaklandığı yönünde yorumlanmıştır. [12] Bu çalışmanın tedavi naif hastalarla yapılması ve ASCVD risk analizi yapılması açısından çalışmamızla benzeşmektedir ancak tedavi takip süresinin 96 hafta olması ve ASCVD risk analizinde Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) 2013 denkleminin kullanılması ile ayrılmaktadır. Sonuçlara bakıldığında ise çalışmamızdakine benzer şekilde her iki kolda da HDL-C, LDL-C ve TC başlangıca göre artış göstermiş ancak çalışmamızdan farklı olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. TG düzeyinde TAF grubundaki artış çalışmamızla uyuşsa da TDF grubundaki artış ters düşmektedir. Yine TC/HDL oranı TAF grubunda sabit kalmasıyla çalışmamızla uyuşsa da TDF grubundaki sebat ters düşmektedir. ASCVD risk artışı her iki grupta artması ile yine çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir. Bu çalışmada dikkat çeken bir başka bulgu 48 hafta ile 96 hafta sonuçları arasındaki yakınlıktır ki bu da daha önce tartıştığımız gibi 1 yıldan sonra artış grafiğinin plato çizdiğini göstermektedir.

TDF ve TAF arasında metabolik etkileri karşılaştıran 16 ülkeden 178 merkezin katıldığı bir çalışmada tedavi naif HIV ile yaşayan 1733 kişinin 866'sına EVG/COBI/FTC/TAF ve 867'sine EVG/COBI/FTC/TDF verilmiş. 48 hafta sonunda TAF kullanan hastalarda ortalama serum kreatinin artışları, TDF kullananlara göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuş (0.08'e karşı 0.12 mg/dL; $p<0.0001$) ve anlamlı derecede daha az proteinüri (ortalama % değişim -3'e karşı 20; $p<0.0001$) saptanmıştır. TDF'ye karşı TAF ile lipitlerde daha büyük artışlar olmuş, TC/HDL-C oranında hiçbir fark görülmemiş. [66] Çalışmamızın birincil gayesi serum kreatinin düzeylerini analiz etmek olmasa da ve bu konuda çalışmanın kısıtlılıkları olsa da değinmek istedik. Tedavi naif hastalarla yapılan ve 48 hafta takip süresi olan bu

çalışma bizim çalışmamıza son derece benzemektedir. Biz de görece olarak TAF alan hastalarda TDF alanlara göre daha düşük kreatinin artışı görsek de anlamlı fark saptamadık (0.09'a karşı 0.14 mg/dL; p=0.059). Sonuçlar birbiri ile hemen hemen aynı olsa da çalışma popülasyonumuzun düşük olması istatistik sonucunu etkilemiş olabilir.

HIV-1 enfeksiyonunun başlangıç tedavisi için sabit dozlu tek tabletli TAF içeren rejimlerin TDF içeren rejimlere karşı etkinliği ve güvenliğini araştıran bir meta-analizde; TDF içeren rejimlerle yapılan tedaviler, tedavi deneyimsiz hastalarda TAF içeren rejimlerle karşılaştırıldığında lipit profilinde tutarlı bir şekilde daha az artışla ilişkilendirilmiş ve medyan plazma lipit değişiklikleri (TC, LDL-C, HDL-C ve TG) TAF içeren rejimde önemli ölçüde artmış ancak bunun tersine, TC/HDL oranında anlamlı bir fark saptanmamış. TAF içeren rejimlerdeki böbrek olayları, 48 haftalık tedaviden sonra TDF içeren rejimlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. [67] Çalışma bir meta-analiz olması yönünden değerlidir. Çalışmamızda tedavi deneyimsiz hastalarda TDF içeren rejimlerle yapılan tedaviler, TAF içeren rejimlerle karşılaştırıldığında TG haricinde lipit profilinde daha az artışla ilişkilendirilmemiş olup bu durumun, çalışma popülasyonumuzun azlığı ve TDF alan hastalarımızın başlangıçta daha düşük CD4+ T lenfosit ortalamasına sahip olmasından kaynaklanan ART sonrası artmış iştah durumlarıyla ilişkili olduğu savunulabilir.

İspanya'da Ocak 2015'ten Ocak 2018'e kadar 151 EVG/c/FTC/TDF ve 233 EVG/c/FTC/TAF başlanan HIV ile enfekte hastanın incelendiği retrospektif bir gözlemsel çalışmada 48 hafta sonunda TDF grubunda TC ve HDL-C istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken; TAF grubunda TC, LDL-C ve HDL-C istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirmiş. İki grubun karşılaştırmasında TDF ve TAF grubunda sırasıyla ortalama TC 159,8'dan 183,0'e ve 173,3'ten 209,6'ya (p<0,05), LDL-C 100,5'den 112,4'e ve 109,7'den 132,1'e (p<0,05), HDL-C 37,1'den 43,5'e ve 43,0 ve 53'0'a (p<0,05), TG 115,5'ten 143,0'a ve 125,8'den 127,7'ye (p=0,565) yükselmiş. TC/HDL-C oranlarında her iki grup arasında farklılık gözlenmemiş (TDF grubunda 4,6'dan 4,4'e; TAF grubunda 4,1'den 4,1'e). [68] Çalışmamıza lipid profili yönünden belki de en benzer sonuçları bu çalışmada gördük. Birçok çalışmada TDF'nin lipit dostu etkinliği gösterilse de bu çalışmada da bizimkine benzer şekilde tedavi deneyimsiz hastalarda 48 hafta sonunda lipit profilinin kötüleştiği izlenmiş. Ancak

yine TAF ile TDF grubu arasında kolesterol değişiminde anlamlı farklılık bulunmuş. Biz farklı olarak TG ve TC/HDL oranında TDF alan hastalarda azalma saptadık.

Paul E. Sax ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir Amerikan çalışmasında TAF/FTC/EVG/COBI (n=112) veya TDF/FTC/EVG/COBI (n=58) başlanan hastaların 48 hafta sonunda sırasıyla ortalama LDL-C artışı 17 mg/dl'ye karşın 11 mg/dL (p=0,11), TC artışı 30'a karşı 17 mg/dl (p=0,007), HDL-C artışı 7'ye karşı 3 mg/dl (p=0,023) olarak bulunmuş. TC/HDL kolesterol oranı ise değişmeden kalmış (medyan artış 0,2'ye karşı 0,1, p=0,34). Başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında, 48. haftada serum kreatinin düzeyindeki medyan değişiklik TAF grubu için +0,07 mg/dL iken TDF grubu için +0,10 mg/dL imiş (p =0,077). [69] Hem çalışma popülasyonu hem de TDF ve TAF'lı rejimlerin 48 haftalık sonuçlarının değerlendirilmesi bakımından benzerlik gösteren bu çalışmanın sonuçları da yine bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda TAF veya TDF bazlı rejim kullanan hastalarda 48 hafta sonunda sırasıyla LDL-C ortalama artışı 11.6'ya karşın 8.9 mg/dL (p = 0,535), TC 19.8'e karşı 10.6 mg/dl (p=0,084), HDL-C 4.6'ya karşı 5,1 mg/dl (p=0,79) olarak bulundu. TC/HDL kolesterol oranı ise TAF grubunda değişmeden kalırken TDF grubunda azaldı (ortalama artış 0'a karşı 0,6, p=0,022). Serum kreatinin düzeyindeki değişiklik TAF grubu için +0,09 mg/dL iken TDF grubu için +0,14 mg/dL idi (p =0,059). Görüldüğü üzere her iki çalışma da ART altında lipid profili ve kreatinin artışını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda TC/HDL-C oranının bu ve diğer birçok çalışmadakinin aksine düşüş göstermesinin, TDF alan hastalarımızdaki HDL-C seviyesinin beklenmedik bir şekilde ve hatta TAF grubuna göre daha fazla artmış olmasından kaynaklandığını tespit ettik. Bunun sebebini kesin olarak anlayamamış olsak da başlangıç değerlerine baktığımızda TDF alan hasta grubunun HDL-C seviyelerinin TAF kullanmış hastalara göre anlamlı olarak düşük olmasıyla bağlantılı olabileceğini düşünüyoruz. Yine tedavi başlangıcındaki ortalama CD4+ T lenfosit sayısının TDF alan hastalarda daha düşük olması, bu hastaların ART başlandıktan sonra daha fazla iştah artışıyla beraber daha fazla kalori alımı ve neticesinde beklenenden fazla lipit artışına sahip olmaları ile ilişkili olabileceğini varsayıyoruz.

Bir diğer İspanya kohortunda 2014-2018 yılları arasında birinci tercih ART (ABC/3TC/DTG (34.0%), TAF/FTC/EVG/CBT (17.2%), TDF/FTC + DTG (11.9%), TDF/FTC/EVG/COBI (11.7%), TDF/FTC/RPV (11.5%), TDF/FTC + bDRV (8.3%)

and TDF/FTC + RAL (5.3%)) başlanan 3945 hastanın 48 hafta sonundaki lipid profili değişimleri analiz edilmiş. Ortalama TC ve LDL-C artışları TAF/FTC/EVG/COBI ile daha yüksek; TDF/FTC + DTG ve TDF/FTC + RAL ile daha düşük saptanmış. TG ortalama artışı TAF/FTC/EVG/CBT ile daha yüksek bulunurken TDF/FTC + DTG, TC/HDL oranında anlamlı olarak daha yüksek bir düşüşe sahipmiş. [70] Çalışmamızın sonucuna benzer bir şekilde TC/HDL-C oranının TDF içeren bir rejimle anlamlı olarak düştüğünü göstermesi nedeni ile bu çalışmayı kaydedeğer bulmaktayız.

Çalışmamıza beş ilaç rejimi dâhil edildi ve bu rejimler TAF veya TDF içermesine göre 2 gruba ayrıldı. Her beş ilaç rejiminde de FTC mevcuttu ancak üçüncü ajan olarak bulunan INSTI'ler farklılık gösteriyordu: biktgravir, dolutegravir, raltegravir ve elvitegravir/cobisistat. İlk bakışta bu farklılık 2 grup arasındaki homojeniteye uygun görünmüyordu. Bu konuda literatür verileri tarandı ve INSTI'ler arasında lipid profiline etki bakımından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Biz bu konuda Maria Saumoy ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları bir metaanalizi dayanak aldık. Bu çalışmada 4 INSTI'nin kendi aralarında ve diğer NNRTI ve PI'lara karşı lipid profili üzerine etkileri karşılaştırılmış. RAL ve DTG, efavirenz ve PI/r bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında TC, LDL-c ve TG'de daha düşük bir artışla ilişkilendirilmiş. Kobisistat, diğer in vitro çalışmalarda ritonavir ile karşılaştırıldığında lipid metabolizmasını kötüleştirme potansiyelinin daha düşük olduğunu gösteren bir CYP3A4 inhibitörüdür. Ancak EVG ile birleştirildiğinde, güçlendirici olmayan INSTI'lere kıyasla biraz daha kötü bir metabolik profile sahip bulunmuş. INSTI bazlı rejimler, TC/HDL-C oranında herhangi bir artışla ilişkilendirilmemiş. Tedavi naif hastalarda RAL, DTG veya BIC'nin başlatılması, NRTI omurgası TAF veya ABC'i içerdiğinde TC, LDL-C ve HDL-C'nin plazma konsantrasyonlarında benzer ve hafif artışlarla ilişkilendirilmiş. Bununla birlikte, üç INSTI ile lipid düşürücü tedavinin gerekliliği son derece düşükmüş. Bu da söz konusu artışların klinik anlamlılığının düşük olduğunu ortaya koyuyor. Bununla birlikte, RAL ve DTG (BIC için veri mevcut değil) TDF ile birleştirildiğinde, denemelerde herhangi bir değişiklik veya lipid plazma konsantrasyonlarını düşürme yönünde bir eğilim bulunamamış. Çalışmanın sonucunda RAL, DTG ve BIC'in; PI/r, EFV ve EVG/c ile karşılaştırıldığında daha üstün bir lipid profili gösterdiği görülmüş. [71] EVG/c'nin lipid profiline olası etkisi

göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda her iki rejim grubunda EVG/c oranı %28 ile eşit dağılıma sahip bulunmuştur.

Çalışmamızda çeşitli sınırlamaların olduğunu kabul ediyoruz. Öncelikle çalışmamız retrospektif bir araştırma olduğundan veriler arşiv kayıtlarına dayanmaktadır. Geriye dönüp incelediğimizde hem hasta kaynaklı takiplere uyumsuzluktan hem de bizden kaynaklı kan tetkiği isterken lipid profilini dahil etmememizden ötürü optimal lipid ve kardiyovasküler risk takibinin aksadığını farkettilik. Bu nedenle çalışma popülasyonu olarak yeterli güce ulaşamadık. Periyodik olarak (24-48-72-96. haftalar) lipid profili ve kardiyovasküler risk değişimini gözden geçirmeyi amaçlayarak çıktığımız yolda ne yazık ki verilerdeki ciddi kayıplardan dolayı sadece 48. hafta verilerini hesaba katabildik. Çalışmamız tek merkezli yürütüldüğü ve çok fazla dışlama kriterine sahip hasta olduğu için dâhil edilen hastaların toplam popülasyonu yansıtmadığı iddia edilebilir. Çalışmamızda hastaların yaşam tarzları ve/veya takip sürecindeki yaşam tarzı değişiklikleri kaydedilememiş olup bunların lipid profili ve ASCVD risk skorlarını, kullandığı ilaçlardan bağımsız olarak etkilediği düşünülebilir. Hasta gruplarımız TAF/FTC ve TDF/FTC içermesine göre iki gruba ayrılrsa da farklı ilaç rejimlerinde farklı integras inhibitörleri bulunmasından dolayı iki grup arasında tam bir homojen dağılım olmadığı söylenebilir. Hastaların ömür boyu ilaç alma gerekliliğini göz önünde bulundurulduğunda 1 yıllık takip, dislipidemi ve ASCVD riskinde herhangi bir fark görmek için çok kısa bir süre dilimi olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda kullanılan 10 yıllık ASCVD risk skorlamaları 30/40 ila 79/90 yaş arası yetişkinler için tasarlanmıştır; dolayısı ile ASCVD riski çalışma popülasyonunun yaklaşık yarısı için değerlendirilebildi. Çalışmamızın lipid profili analizine yönelik seçilmiş bir grup ile yapılmış olmasından ötürü viral supresyon ve immünolojik iyileşme başarısı total popülasyondaki gerçek verileri yansıtmayabilir. Ayrıca kreatinin takibinde de geçmişe yönelik hastaların nefrotoksik ek ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulanamadığından ve yine lipid profili analizine yönelik seçilmiş bir grup ile yapılmış olmasından ötürü kesin bir görüş sağlamayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda kullanılan TAF ve TDF bazlı rejimlerin, viral supresyonu sağlamada ve immünolojik iyileşmede etkinlikleri yüksek ve eşdeğerdir ($p>0.05$).
2. ART ile ortalama serum kreatinin seviyesi artış göstermiş ancak normal sınırlar içinde kalmıştır. Her iki tedavi grubunun renal fonksiyonlara etkisi aynı olmuştur ($p>0.05$).
3. HDL-C gibi kardiyovasküler riski azaltan kolesterol seviyesinde tedavi sonrası her iki grupta da yükselme belirlenmiş olup fark gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
4. Yükselmesi ASCVD gelişme riskini de artıran TC/HDL oranının, TAF bazlı ART alan hastalarda değişmediği, TDF bazlı ART alan hastalarda ise düştüğü ($p=0,022$) dolayısıyla her iki ilacın kullanımına bağlı risk artışı olmadığı değerlendirilmiştir.
5. Ateroskleroz gelişiminin önemli bir faktörü olan LDL-C düzeyi, ART sonrasında anlamlı artış gösterirken, TAF ve TDF grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak hedef LDL-C'e sahip hasta oranı TDF alan hastalarda TAF alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla düşüş göstermiştir ($p=0.027$).
6. Serum trigliserid düzeyi TAF tedavisi alan hastalarda yükselirken, TDF tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak düşmüştür ($p=0,003$). Bu fark TDF'nin bilinen anti-lipemik etkisine bağlanmıştır. TAF tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası hipertrigliseridemili hasta oranları arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), TDF tedavi grubunda ise tedavi sonrası hipertrigliseridemili hasta oranlarının anlamlı olarak düşmesi ($p=0,019$) bunun en önemli göstergesidir.
7. On yıllık ASCVD gelişme riskini gösteren skorlama sistemleri ile hastalar irdelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrasında artışlar olmakla beraber gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
8. TAF ve TDF içeren ART rejimlerini kullanan HIV ile yaşayan kişilerde dislipidemi ve ASCVD risk faktörlerinde artma saptanabileceği ve tedaviler arasında fark olmadığı belirlenmiş olup, hastalar yakından izlenmelidir.

9. Sonuç olarak;

- a. Çalışmamızda, HIV ile yaşayan bireylerin tedavilerinde kullanılan TAF ve TDF bazlı ART rejimleri karşılaştırıldığında; her iki rejimin yeterli viral baskılama ve immünolojik iyileşme sağladığı, her iki rejimle tedavi süresince renal fonksiyonların normal sınırlarda seyrettiği, her iki tedavi sırasında lipid profilinde değişiklik ve ASCVD riskinde artma olabileceği, bu etkilerinde her iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte belirgin trigliserid yüksekliği bulunan hastalarda TDF bazlı rejimlerin, bu molekülün anti-lipid etkisinden de yararlanılarak, tercih edilmesinin uygun olabileceği değerlendirilmiştir.
- b. ART altında hem TAF hem de TDF bazlı rejimlerle dislipidemi ve ASCVD risk artışı gelişebileceğinden hastalar yakından izlenmelidir. Bu artışlarda tedavide kullanılan moleküller dışındaki faktörlerin de etkisinin olduğu düşünülmektedir (ART'den sonra beslenmenin düzelmesi, bulantı ve kusmaların azalması, iştah artışı, oral alımın artması v.b.). Hastalara değiştirilebilir ASCVD risk faktörleri anlatılmalıdır. Rehberler doğrultusunda başta dengeli beslenmek, akdeniz türü beslenme, egzersiz yapma alışkanlığının sağlanması ve sigarayı bırakmak olmak üzere yaşam tarzı değişikliği önerileri yapılmalıdır. ASCVD risk faktörleri gerektiğinde diğer tıp branşlarıyla da koordineli olarak medikal tedavi ile adım adım yönetilmelidir.
- c. ART'lerin dislipidemi ve ASCVD riskine yönelik etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] . «Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jul 3;30(25):305-8. PMID: 6789108.,» 03 07 1981. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 14 Haziran 2023].
- [2] «Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet, <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet,»> [Çevrimiçi]. [Erişildi: 15 Temmuz 2023].
- [3] M. A, «EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study.,» *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377).
- [4] S. H, «North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada.,» *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81355. doi: 10.1371/journal.pone.0081355. PMID: 24367482; PMCID: PMC3867319..
- [5] Friis-Møller, «DAD Study Group; Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction.,» *N Engl J Med*. 2007 Apr 26.
- [6] T.-M. O, «Prevalence of dyslipidemia in iran: a systematic review and meta-analysis study.,» *Int J Prev Med*. 2014 Apr;5(4):373-93. PMID: 24829725; PMCID: PMC4018586..
- [7] «WHO, The top 10 causes of death, 9 December 2020/ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death,»> 09 12 2020. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 02 Temmuz 2023].
- [8] K. N, «Outcomes associated with treatment change from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-1-infected patients: a real-world study in Japan.,» *HIV Med*. 2021 Jul.
- [9] K. KJ, «Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting.,» *AIDS Patient Care STDS*. 2019 Dec;33(12):500-506. doi: 10.1089/apc.2019.0236. Epub 201.
- [10] M. A, « Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back.,» *AIDS*. 2019 Dec 1;33(15):2387-2391. doi: 10.1097/QAD.0000000000002350. PMID: 31764103..
- [11] Kauppinen, «Switching from tenofovir alafenamide to tenofovir disoproxil fumarate improves lipid profile and protects from weight gain.,» *AIDS* 36(10):p 1337-1344, August 1, 2022. | DOI: 10.1097/QAD.0000000000000000.
- [12] G. D. Huhn, «Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Profile of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate.,» *Open Forum Infect Dis*. 2019 Nov 11;7(1):ofz472. doi: 10.1093/ofid/ofz472. PMID: 31950070; PMCID: PMC6954396..
- [13] B.-S. F, «Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).,» *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183. PMID: 6189183..
- [14] «Pear R. 1985. AIDS blood test to be available in 2 to 6 weeks. <http://www.nytimes.com/1985/03/03/us/aids-blood-test-to-be-available-in-2-to-6-weeks.html> Accessed 26 January 2016. [Ref list],» 1985. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 27 Ekim 2023].
- [15] F. MA, «The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial.,» *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):185-91. doi: 10.1056/NEJM198707233170401. PMID: 3299089..
- [16] P. F. Jr, «Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.,» *N Engl J Med*..
- [17] «Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet 2023, https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf,» 2023. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 26 10 2023].
- [18] «HIV/AIDS surveillance in Europe 2022. 2021 [datahttps://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf,»](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/2022-Annual_HIV_Report_final.pdf,») 2022. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 16 Temmuz 2023].
- [19] «T.C. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı HIV/AIDS İstatistikleri, <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids.pdf,»> [Çevrimiçi]. [Erişildi: 26 Ekim 2023].
- [20] A. MW., « ABC of Aids: Development of the epidemic.,» *BMJ*. 2001 May 19;322(7296):1226-9. doi: 10.1136/bmj.322.7296.1226. PMID: 11358778; PMCID: PMC1120333..
- [21] G. RR, «The risk of transmission of HIV-1 through non-percutaneous, non-sexual modes--a review.,» *AIDS*.

- 1990 Jul;4(7):645-50. doi: 10.1097/00002030-199007000-00006. PMID: 2204358..
- [22] S. GM, «HIV transmission.,» *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a006965. doi: 10.1101/cshperspect.a006965. PMID: 23043157; PMCID: PMC3543106..
- [23] H. F, «Setting the stage: host invasion by HIV.,» *Nat Rev Immunol.* 2008 Jun;8(6):447-57. doi: 10.1038/nri2302. PMID: 18469831; PMCID: PMC2587276..
- [24] A. TÜMER, «HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma.,» *Aile ve Toplum Yıl: 4 Cilt: 1 Sayı: 4 Eylül-Aralık 2001 ISSN: 1303-0256.,*
- [25] H. DK, «Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation.,» *Ann Intern Med.* 1990 Nov 15;113(10):740-6. doi: 10.7326/0003-4819-113-10-740. PMID: 2240876..
- [26] P. C, «Mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus.,» *N Engl J Med.* 1995 Aug 3;333(5):298-302. doi: 10.1056/NEJM199508033330507. PMID: 7596375..
- [27] Roques P, «Correlation between HIV provirus burden and in utero transmission.,» *AIDS.* 1993 Nov;7 Suppl 2:S39-43. doi: 10.1097/00002030-199311002-00009. PMID.
- [28] F. Erdinç, «Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey, <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/chr/2020/00000018/00000004/art00006>,» *Current HIV Research, Cilt 18, Sayı 4.*
- [29] N. Öze, «Social Network Dynamics in Transmission of HIV by Sexual Contact, <https://papers.academic-conferences.org/index.php/icgr/article/view/81/98>,» %1 içinde *5th International Conference on Gender Research, Cilt 5 No. 1 (2022).*
- [30] R. AJ, «PARTNER Study Group. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study.,» *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2428-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0. Epub 2019 May 2. PMID: 31056293; PMCID: PMC6584382..
- [31] «International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV, Official Taxonomic Resources, <https://ictv.global/taxonomy>,» [Çevrimiçi]. [Erişildi: 12 Eylül 2023].
- [32] H. T, «Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1.,» *Nature.* 1990 May 24;345(6273):356-9. doi: 10.1038/345356a0. PMID: 2188136..
- [33] H. VM, «An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2.,» *Nature.* 1989 Jun 1;339(6223):389-92. doi: 10.1038/339389a0. PMID: 2786147..
- [34] M. R, «Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1.,» *Science.* 1994 Sep 9;265(5178):1587-90. doi: 10.1126/science.7915856..
- [35] «National Library of Medicine, Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 67 IARC 1996. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK419318/>,» 1999. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 17 Eylül 2023].
- [36] v. H. Y, «Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine.,» *Toxins (Basel).* 2022 Feb 14;14(2):138. doi: 10.3390/toxins14020138. PMID: 35202165; PMC.
- [37] F.-B. E, «HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview.,» *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(1):5-14. doi: 10.4415/ANN_10_01_02. PMID: 20348614..
- [38] E. M, «HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology.,» *Science.* 1998 Jun 19;280(5371):1880-4. doi: 10.1126/science.280.5371.1880. PMID: 9632380..
- [39] W. RA., «Getting to know HIV.,» *Trop Med Int Health.* 2000 Jul;5(7):A10-5. doi: 10.1046/j.1365-3156.2000.00591.x. PMID: 10964277..
- [40] Fackler OT, «Endocytic entry of HIV-1.,» *Curr Biol.* 2000 Aug 24;10(16):1005-8. doi: 10.1016/s0960-9822(00)00654-0. PMID: 10985390..
- [41] C. M, «Cell-to-Cell Transmission of HIV-1 and HIV-2 from Infected Macrophages and Dendritic Cells to CD4+ T Lymphocytes. Viruses.,» 2023 Apr 22;15(5):1030. doi: 10.3390/v15.
- [42] N. HM., «Pathogenesis of HIV Infection.,» *Infect Dis Rep.* 2013 Jun 6;5(Suppl 1):e6. doi: 10.4081/idr.2013.s1.e6. PMID: 24470970; PMCID: PMC3892619..
- [43] C. J, «HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells.,» *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Jan 1;3(1):a012526. doi: 10.1101/cshperspect.a012526. PMID: 23284080; PMCID: PMC3530041..
- [44] C. J, «The reservoir of latent HIV.,» *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 28;12:945956. doi:

10.3389/fcimb.2022.945956. PMID: 35967854; PMCID: PMC9368196..

- [45] Colby DJ, «Rapid HIV RNA rebound after antiretroviral treatment interruption in persons durably suppressed in Fiebig I acute HIV infection.,» *Nat Med.* 2018 Jul;24(7):923-926. doi: 10.1038/s41591-018-0026-6. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29892063; PMCID: PMC6092240..
- [46] «HIVinfo. NIHgov. / HIV Overview / The Stages of HIV Infection / <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection>,» [Çevrimiçi]. [Erişildi: 20 Ağustos 2023].
- [47] «Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014 Apr 11;63(RR-03):1-10. PMID: 24717910.,» Nisan 2014. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 19 Eylül 2023].
- [48] «National Library of Medicine / Diagnosis and Management of Acute HIV / <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563020>,» [Çevrimiçi]. [Erişildi: 26 Ekim 2023].
- [49] Apoola A, « Primary HIV infection.,» *Int J STD AIDS.* 2002 Feb;13(2):71-8. doi: 10.1258/0956462021924613. PMID: 11839160..
- [50] Hecht FM, «Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection.,» *AIDS.* 2002 May 24;16(8):1119-29. doi: 10.1097/00002030-2002.
- [51] A. TS, «Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution.,» *Clin Vaccine Immunol.* 2016 Apr 4;23(4):249-53. doi: 10.1128/CVI.00053-16. PMID: 26936099; PMCID: PMC4820517.
- [52] «Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV, infection (2014).: updated recommendations. (Accessed August 10, 2023.) <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>,» 2014. [Çevrimiçi]. [Erişildi: 10 Ağustos 2023].
- [53] C. KC, «Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-1 infection and as maintenance therapy.,» *Drug Des Devel Ther.* 2018 Nov 1;12:3731-3740. doi: 10.2147/DDDT.S140767. PMID: 30464404; PMCID: PMC6219414..
- [54] B. SH, « A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV.,» *Curr Opin HIV AIDS.* 2022 Jan 1;17(1):22-31. doi: 10.1097/COH.0000000000000708. PMID: 34871188; PMCID: PM.
- [55] D.-M. S, «HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial.,» *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1779-1789. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00538-4. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1778. PMID: 35378077; PMCID: PMC9077443..
- [56] «U.S. Food and Drug Administration, FDA Approves New HIV Drug for Adults with Limited Treatment Options, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-hiv-drug-adults-limited-treatment-options>,» [Çevrimiçi]. [Erişildi: 10 Ağustos 2023].
- [57] «EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 12.0 October 2023, <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>,» 2023.
- [58] François Mach and others, «2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS,» 2019.
- [59] Frank L J Visseren and others, «2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the ESC and EAS,» 2021.
- [60] G. JM, «HIV-Related Cardiovascular Disease, Statins, and the REPRIEVE Trial.,» *Top Antivir Med.* 2015 Oct-Nov;23(4):146-9. PMID: 26713505; PMCID: PMC6148918..
- [61] Grinspoon SK, «REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection.,» *N Engl J Med.* 2023 Jul 23. doi: 10.1056/NEJMoa2304146. Epub ahead of print. PMID: 37486775..
- [62] M. PWG, «Lipid Changes After Switch From TDF to TAF in the OPERA Cohort: LDL Cholesterol and Triglycerides.,» *Open Forum Infect Dis.* 2021 Dec 8;9(1):ofab621. doi: 10.1093/ofid/ofab621. PM.
- [63] G. L, «Dyslipidaemia after switch to tenofovir alafenamide (TAF)-based cART regimens in a cohort of HIV-positive patients: what clinical relevance?,» *HIV Med.* 2021 Feb;22(2):140-145. doi: 10.1111/hiv.12984. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084173..
- [64] T. L, «Lipid profile changings after switching from rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine: Different effects in patients with or without baseline hypercholesterolemia.,» *Plos one.* 2019;14(10):e0223181. DOI: 10.1371/journal.pone.0223181. PMID: 31603906; PMCID: PMC6788691..
- [65] T. F, «Efficacy and safety of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-

positive patients: real-world data.,» *International Journal of STD & AIDS*. 2021;32(6):562-569. doi:10.1177/0956462.

- [66] S. PE, «Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials.,» *Lancet*. 2015 Jun 27;385(998).
- [67] T. X, «Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials.,» *Int J Infect Dis*. 2020 Apr;93:108-117. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.035. Epub 2020 Jan 25. PMID: 31988012..
- [68] C.-S. P, «Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine.,» *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Apr;124(4):479-490. doi: 10.1111/bcpt.13161. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30388308..
- [69] S. PE, «Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study.,» *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):52-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000000225. PMID: 24872136..
- [70] B. Alejos, «Effectiveness and safety of first-line antiretroviral regimens in clinical practice: a multicentre cohort study.,» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75, Issue 10, October 2020, Pages 3004–3014,.
- [71] S. M, «Do All Integrase Strand Transfer Inhibitors Have the Same Lipid Profile? Review of Randomised Controlled Trials in Naïve and Switch Scenarios in HIV-Infected Patients.,» *J Clin Med*. 2021 Aug 4;10.