



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KARDİOVASKÜLER RİSK
DEğERLENDİRİLMESİNDE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIğININ ÖNEMİ**

Dr. Rumeysa listan KARADUMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2025



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KARDİYOVASKÜLER RİSK
DEğERLENDİRİLMESİNDE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIğININ ÖNEMİ**

Dr. Rumeysa listan KARADUMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul / 2025

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, meslek hayatımda karşılaşılabileceğim zorluklara karşı beni hazırlayan ve yaklaşımımın şekillenmesinde önemli katkılarda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

Tez danışmanım olarak bilgi ve deneyimleriyle tez sürecimde bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim süresince sonuç odaklı yaklaşımını örnek aldığım, desteği ile beni her zaman rahatlatarak motive eden değerli hocam Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU'na; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve katkılarıyla gelişimime destek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ ve Doç. Dr. Esra ZERDALI'ye,

Eğitim ve çalışma sürecim boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyim paylaşımlarıyla bana çok büyük katkı sağlayan kliniğimizin çok değerli uzman hekimlerine,

Asistanlık sürecinde zorluklara birlikte göğüs gerdiğim, destekleri, dayanışmaları ve dostlukları ile yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde birlikte görev yaptığımız, emekleri ve katkılarıyla her zaman yanımda olan kıymetli hemşire, laborant, sekreter ve tüm sağlık personeline,

Her koşulda sonsuz destekleri, sevgileri ve sabırlarıyla en büyük güç kaynağım olan canım aileme,

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER	ii
III. KISALTMALAR	iv
IV. TABLOLAR LİSTESİ	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
VI. ÖZET.....	vii
VII. ABSRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 HIV VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.1.1 Küresel Durum.....	4
2.2.2 Türkiye’de HIV Durumu.....	5
2.2 HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ VE EVRELERİ.....	6
2.3 HIV ENFEKSİYONUNUN TANISI.....	10
2.4 ANTİRETROVİRAL TEDAVİ.....	11
2.5 HIV VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ.....	13
2.5.1 HIV Enfeksiyonunun Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	15
2.5.2 HIV ve Ateroskleroz.....	15
2.5.2.1 İmmunaktivasyon, Kronik İnflamasyon.....	15
2.5.2.2 Mikrobiyal Translokasyon.....	17
2.5.2.3 ART etkileri.....	18

2.5.2.4 CMV Ko-enfeksiyonu.....	20
2.6 HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK TARAMASI	
2.6.1 SCORE 2.....	20
2.6.2 CIMT	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Grupların Belirlenmesi.....	24
3.2 CIMT Ölçümü.....	26
3.3 İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

III. KISALTMALAR

HIV	: Human Immunodeficiency Virus İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
HIYB	: HIV ile yaşayan birey
ART	: Antiretroviral Tedavi
AIDS	: Acquired Immun Deficiency Syndrom
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
CIMT	: Carotid intima media thickness (Karotis intima media kalınlığı)
IMT	: Intima media thickness (İntima media kalınlığı)
LDL	: Low-density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
HDL	: High-density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
TG	: Trigliserit
CRP	: C-reaktif protein
SCORE2	: Systematic Coronary Risk Evaluation 2

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 Bölgelere göre HIV istatistikleri

Tablo 2 HIV enfeksiyonu evrelemesi, CDC 2014

Tablo 3 AIDS tanımlayıcı bulgular ve hastalıklar

Tablo 4 Vaka ve kontrol grubunun yaş dağılımları

Tablo 5 Yaş gruplarına göre SCORE2

Tablo 6 Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri

Tablo 7 Vaka ve kontrol grubunun CIMT değerleri

Tablo 8 Vaka grubunda subklinik ateroskleroz durumuna göre değişkenler

Tablo 9 Subklinik ateroskleroz ve laboratuvar parametreleri

Tablo 10 CIMT ve HIV'e özgü parametrelerin değerlendirilmesi

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Dünya’da HIV ile yaşayan birey sayısının yıllara göre değişimi

Şekil 2 Dünya’da yıllara göre AIDS ilişkili lmler

Şekil 3 HIV enfeksiyonunda tanı testleri ve tespit edilebilecekleri zaman aralıkları

Şekil 4 SCORE2 risk bölgeleri

Şekil 5 Yüksek riskli bölgeler için SCORE 2

Şekil 6 Vaka ve kontrol grubu yaş dağılım grafiği

Şekil 7 Vaka ve kontrol grubu cinsiyet dağılım grafiği

Şekil 8 SCORE2 skoru ve risk grubu

Şekil 9 Subklinik ateroskleroz durumuna göre CRP ve HDL değerleri

VI.ÖZET

Amaç: Bu çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve SCORE2 ile hesaplanan kardiyovasküler risk skoru kullanılarak bu bireylerin kardiyovasküler hastalık riski açısından değerlendirilmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takipli 40-69 yaş aralığında bilinen diyabet, kardiyak hastalık, kronik böbrek yetmezliği öyküsü olmayan, HIV ile yaşayan bireylerden ve yaş, cinsiyet gibi değişkenlere göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubundan oluşan iki grup üzerinde gerçekleştirildi. Katılımcıların demografik ve klinik verileri toplandı, SCORE2 ile risk değerlendirmesi yapıldı ve B-mode ultrasonografi ile karotis intima media kalınlık ölçümleri yapıldı ve değerlerin 0.9 mm ve üzeri saptanması subklinik ateroskleroz olarak kabul edildi.

Bulgular: SCORE2 ile hesaplanan risk skoru HIV ile yaşayan bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece artmış saptandı (p=0.014). Vaka grubunda HDL kolesterol değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.001). Karotis intima media kalınlığı açısından değerlendirildiğinde vaka grubunun %46,4'ünde, kontrol grubunun ise %39,7'sinde CIMT \geq 0,9 mm saptandı fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p=0.438). SCORE2 ile düşük riskli saptanan HIYB'de %6,3'ünde subklinik ateroskleroz saptandı. Vaka grubunda subklinik ateroskleroz saptanan grupta CRP değerleri anlamlı şekilde (p= 0.013) yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: HIV enfeksiyonu altta yatan bir çok neden ile kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle HIV ile yaşayan bireylerde düzenli kardiyovasküler değerlendirme büyük önem taşımaktadır. CIMT ölçümü ve SCORE2 hesaplaması, bu bireylerde erken dönemde risk tespiti açısından faydalı yöntemlerdir.

Anahtar Kelimeler: HIV, HIYB, SCORE2, CIMT, Kardiyovasküler Risk

VII.ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess the cardiovascular disease (CVD) risk in people living with HIV (PLWH) using carotid intima media thickness (CIMT) and the SCORE2 risk estimation system.

Materials and Methods: The study was conducted at Sultangazi Haseki Training and Research Hospital on two groups: PLWH aged 40–69 years without a known history of diabetes, cardiovascular disease, or chronic kidney disease, and a healthy control group matched for variables such as age and sex. Demographic and clinical data of the participants were collected, cardiovascular risk was assessed using the SCORE2 algorithm, and CIMT was measured using B-mode ultrasonography. A CIMT value of ≥ 0.9 mm was considered indicative of subclinical atherosclerosis.

Results: The cardiovascular risk score calculated using SCORE2 was significantly higher in the PLWH group compared to the control group ($p=0.014$). HDL cholesterol levels were found to be significantly lower in the case group ($p=0.001$). Regarding CIMT, values ≥ 0.9 mm were detected in 46.4% of the PLWH group and in 39.7% of the control group; however, the difference was not statistically significant ($p=0.438$). Among PLWH classified as low-risk according to SCORE2, subclinical atherosclerosis was observed in 6.3%. In the case group, CRP levels were significantly higher ($p = 0.013$) among those with subclinical atherosclerosis.

Conclusion: HIV infection may increase the risk of cardiovascular disease due to multiple underlying factors. Therefore, routine cardiovascular assessment is of great importance in PLWH. CIMT measurement and SCORE2 calculation are useful tools for early detection of cardiovascular risk in this population.

Keywords: HIV, PLWH, SCORE2, CIMT, Cardiovascular Risk

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, etkili antiretroviral tedavilerin (ART) yaygınlaşmasıyla birlikte kronik bir hastalık haline gelmiş ve bu bireylerin yaşam süreleri uzamıştır. Ancak, bu uzamış yaşam süresiyle birlikte komorbiditeler, özellikle kardiyovasküler hastalıklar (KVH), daha fazla önem kazanmıştır. HIV ile yaşayan bireylerdeki artmış KVH riski hem geleneksel risk faktörleri hem de HIV enfeksiyonunun kendine özgü immün aktivasyonu ve inflamasyonundan kaynaklanmaktadır [1-3].

HIV enfeksiyonu, ilk kez 1981 yılında tanımlanmış ve küresel bir salgına dönüşmüştür. 2023 yılında dünya genelinde 39,9 milyon [36,1 milyon - 44,6 milyon] HIV ile yaşayan birey bulunmakta olduğu tahmin edilmektedir [4]. Türkiye'de ise 2024 itibariyle HIV tanısı almış toplam birey sayısının 45.000'i geçmiş olduğu ve yeni vaka sayısının yıllık olarak artış gösterdiği bilinmektedir. 2020 yılında HIV ile yaşayan 3.137 birey var iken, 2023 yılında HIV ile yaşayan birey sayısı 6.185 olmuştur [5]. Özellikle erken tanı ve tedaviye erişim, bu bireylerin yaşam kalitesini ve sürelerini önemli ölçüde artırmıştır.

Güncel antiretroviral tedaviler, etkin viremi kontrolü sağlayarak hem HIV'in immün sistem üzerindeki etkisini azaltmakta hem de bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Tedavi stratejileri arasında integras inhibitörleri, nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) ve proteaz inhibitörleri bulunmaktadır. Bu tedaviler, HIV kaynaklı inflamasyonu azaltmada etkin olsalar da uzun dönemli yan etkiler ve metabolik bozukluklar nedeniyle kardiyovasküler riskleri artırabilir [5].

Karotis intima-media kalınlığı (CIMT), subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılmakta ve gelecekteki KVH olaylarını öngörmede yardımcı olmaktadır [6]. HIV ile yaşayan bireylerde CIMT'nın değerlendirilmesi, bu bireylerin kardiyovasküler risk profillerinin anlaşılmasında önemli bir rol oynayabileceği öngörülmektedir. Bu çalışmanın amacı, HIV ile yaşayan bireylerde CIMT ölçümünün, SCORE2 skoru ile beraber değerlendirilerek KVH riskinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HIV VE EPİDEMİYOLOJİSİ

HIV, bağışıklık sistemini hedef alan ve tedavi edilmediği takdirde edinilmiş immün yetmezlik sendromuna (AIDS) yol açan Lentivirinae alt ailesinden zarflı bir retrovirüstür. CD4+ T hücrelerini enfekte ederek bağışıklık sistemini zayıflatır ve tedavi edilmediği takdirde bağışıklık sistemi zamanla çöker ve hasta çeşitli fırsatçı enfeksiyonlara açık hale gelir.

1981 yılında Kaliforniya Üniversitesi'nde *Pneumocystis jiroveci* tanısı almış bir hastada CD4+ T lenfosit sayısında azalma tespit edilmesi ile 1982'de CDC (Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) hastalığı AIDS olarak isimlendirildi. 1983'te bu sendromun daha sonra HIV olarak isimlendirilecek olan retrovirüsten kaynakladığı bulundu.

CD4 molekülü, HIV'nin birincil reseptörü olmasının yanı sıra, bazı kemokin reseptörlerinin HIV'nin hedef hücrelere girişi için gerekli HIV ko-reseptörleri olarak işlev görmektedir. Çoğu enfekte birey, hem humoral hem de hücre aracılı HIV spesifik bağışıklık yanıtları geliştirir. Yine de, tedavi edilmeyen HIV ile yaşayan bireylerin büyük çoğunluğu, bu güçlü antiviral bağışıklık yanıtının varlığına rağmen, kaçınılmaz bir hastalık ilerlemesi yaşar ve bu da bağışıklık yetmezliğine yol açar [6].

1996 yılında yan etkileri görece daha az olan kombinasyon ilaçlar HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ile HIV enfeksiyonu mortal bir hastalık olmaktan daha çok yaşam boyu ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalık olmuştur [7].

Etkili kombine antiretroviral tedavi hastalar için olağanüstü klinik faydalar sağlamış, enfekte bireyden enfekte olmayan bireye virüsün bulaşıcılığını azaltmış ve HIV enfeksiyonunun kontrolü ve hastalık ilerlemesi ile ilişkili immünolojik ve virolojik faktörler hakkında önemli bilgiler sunmuştur. HIV enfekte bireyler üzerine yapılan çalışmalar, erken tedaviye başlamak gibi HIV immünopatogenezi üzerine de önemli bilgiler sağlamıştır. Bununla birlikte, HIV hastalığının tam patojenik

mekanizmalarının doğası ve kapsamı hakkında temel sorular hala devam etmektedir. HIV'nin bağışıklık sisteminin hemen hemen her ögesini işlevsel olarak bozduğu ve HIV hastalığının patogenezinin çok faktörlü olduğu açıktır. Bu bağlamda, HIV'in bağışıklık sistemini hedef alarak lenfoid dokuları ele geçirmesi ve immün düzenleyici dengeyi bozulması hakkında çok şey bilinmektedir; ancak bu karmaşık ve iç içe geçmiş immün parametreleri HIV çoğalmasını engelleme amacıyla manipüle etme girişimi, olumsuz etkiler olmadan yapılması çok zor bir iştir [6].

HIV'in iki alt türü vardır:

- HIV-1: En yaygın türdür ve dünya genelinde baskın durumdadır.
- HIV-2: Özellikle Batı Afrika'da endemik olarak görülen ve daha yavaş ilerleme gösteren türdür.

HIV, HIV ile yaşayan bireylerden meni, vajinal salgılar, kan, anne sütü gibi vücut sıvılarıyla ve hamilelik ya da doğum sırasında çocuğa da bulaş olabilir. İnsanlar sarılma, öpüşme, el sıkışma, yiyecekleri paylaşma gibi sıradan günlük temaslar yoluyla ya da sivrisinek ısırığıyla HIV ile enfekte olamazlar.

Antiretroviral tedavi alan ve viral yükü tespit edilemeyecek seviyede olan HIV ile yaşayan bireyler cinsel partnerlerine HIV bulaştırmazlar. Bu sebeple ART'ye erken erişim ve tedaviye devam etmek için destek, yalnızca HIV ile yaşayan bireylerin sağlığını iyileştirme amacı ile değil, HIV bulaşını önleyebilmek için de kritik öneme sahiptir.

HIV, önemli bir enfeksiyon hastalığıdır, günümüzde küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. HIV'e karşı mücadelede erken tanı, eğitim, tedaviye erişim ve stigma ile mücadele kritik rol oynamaktadır. Epidemiyolojik veriler, HIV'in etkili önleme ve tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabileceğini göstermektedir [6-8].

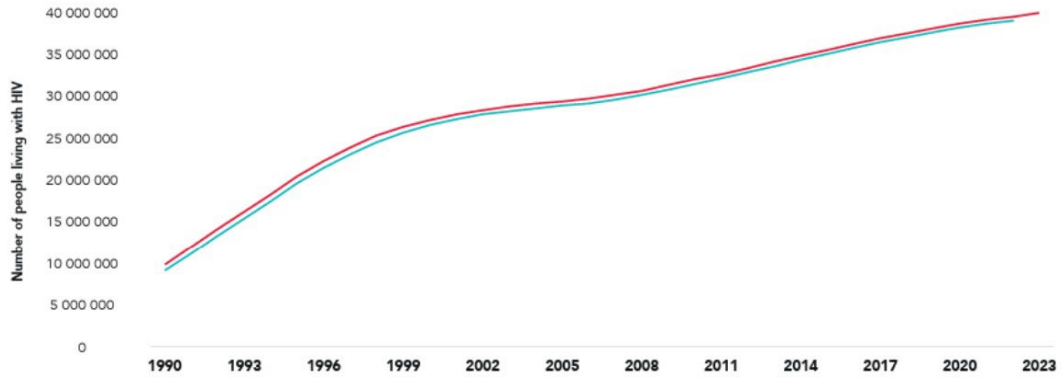
Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS)'nın "95-95-95" hedefleri, HIV ile yaşayanların %95'inin tanı alması, tanı alanların %95'inin antiretroviral tedaviye ulaşabilmesi ve tedavi altında izlenenlerin %95'inin de viral yükünün saptanabilen sınırların altında olmasıdır.

2.1.1. Küresel Durum

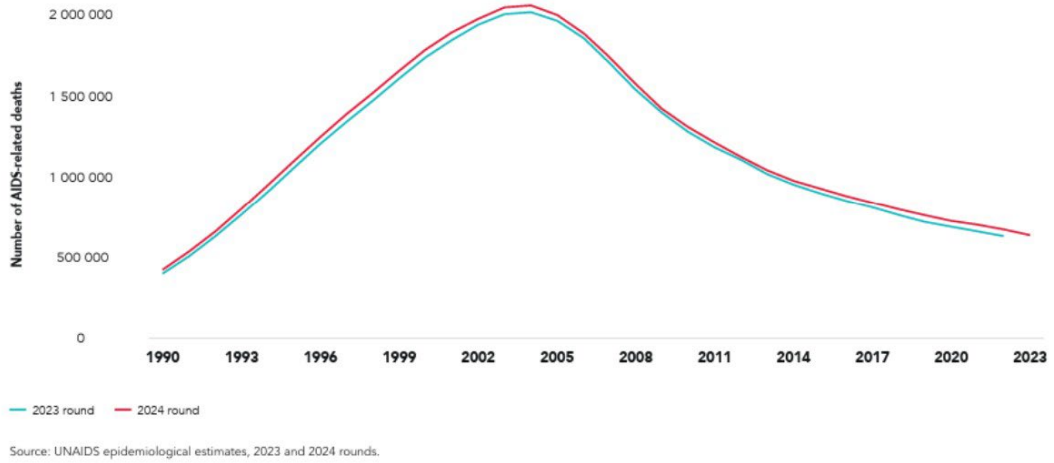
Bileşmiş Milletler HIV/AIDS Programı'nın (UNAIDS, The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) 2023 verilerine göre dünyada yaklaşık 39.9 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır. 2023'de 1,3 milyon yeni HIV vakası tespit edilmiş ve 630.000 kişi AIDS ile ilişkili durumlar nedeniyle yaşamını yitirmiştir. 30.7 milyon hasta tedaviye erişim sağlayabilmektedir. Epideminin başlamasından bu yana ele aldığımızda 88.4 milyon kişide HIV tespit edilmiş ve 42.3 milyon kişi AIDS ilişkili hastalıklar sebebiyle hayatını kaybetmiştir. Dünya geneline bakar isek Sahra Altı Afrika vaka oranının en yüksek görüldüğü bölgedir [4, 8].

Tablo 1 Bölgelere göre HIV istatistikleri

Bölge	HIV Prevelansı %	Yeni Vaka Sayısı	AIDS nedenli ölümler
Sahra Altı Afrika	3,5	800.000	400.000
Asya-Pasifik	0,2	260.000	110.000
Doğu Avrupa-Orta Asya	0,8	150.000	47.000



Şekil 1 Dünya’da HIV ile yaşayan birey sayısının yıllara göre değişimi



Şekil 2 Dünya’da yıllara göre AIDS ilişkili ölümler

Şekil 1 ve Şekil 2 9 numaralı kaynaktan alınmıştır [9].

2.1.2 Türkiye’de HIV Durumu

Ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından Kasım 2024’e kadar doğrulama testi ile pozitif tespit edilen toplam 45.835 HIV ile enfekte birey ve 2.438 AIDS vakası mevcuttur. Toplam olguların %81,8’i erkek, %18,2’si kadın olarak belirlenmiştir ve %16,1’i yabancı uyruklu bireylerden oluşmaktadır. Vakalar en fazla 25-29 yaş, sonrasında 30-34 yaş gruplarında görülmektedir. Bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, ülkemizde bildiri yapılan olguların yarısından fazlasında bulaşma yolu bildirilmemiştir. Bulaşma yolu bildirilen olgular içerisinde cinsel yolla bulaşma %94,4 ile ilk sırada yer almaktadır. Damar içi madde kullanımı ile bulaşma %1,2, anneden bebeğe %1,2, çoklu bulaş yolu ise %2,2 olarak saptanmıştır. 01 Ocak 2024 – 07 Kasım 2024 tarihlerinde ise 1527 HIV ile enfekte birey ve 40 AIDS vakası olmak üzere toplam 1567 kişi doğrulama testi ile pozitif tespit edilerek bildirilmiştir. Vakaların %84,6’sı erkek, %15,4’ü ise kadındır ve %10,5’i yabancı uyrukludur. 2024 yılında bildiri yapılan olgulardan 25-29 yaş aralığında olanların diğer yaş gruplarından daha fazla sayıda olduğu bildirilmiştir. Yıllar içinde hastalık trendinde artış izlenmektedir. 2020 yılında HIV ile yaşayan birey sayısı 3137 iken, 2023 yılında HIV ile yaşayan birey sayısı 6185 olmuştur [5].

2.2 HIV Enfeksiyonunun Kliniği ve Evreleri

HIV ile insan bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler son derece karmaşıktır, bu da HIV ile enfekte bireylerde gözlemlenen hastalık ilerlemesi hızlarının oldukça değişken olmasından açıkça görülmektedir. Aynı kaynaktan enfekte olmuş bireyler bile çok farklı klinik sonuçlar yaşayabilir [6]. HIV enfeksiyonu eğer tedavi edilmez ise tipik olarak akut, kronik, ileri evre HIV enfeksiyonu olarak ilerlediği saptanmıştır. Uzun süre ilerleme göstermeyenler ve çok az sayıdaki bir grup vaka ise elit kontrol sağlayanlar olarak tanımlanmaktadır [7].

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evrelemeye Tablo 2’de yer verilmiştir.

Tablo 2 HIV enfeksiyonu evrelemesi, CDC 2014

Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrelemesi, 2014		
Evre	AIDS tanımlayıcı durum	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	
1	-	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	-	200-499/ mm^3 veya $\%14-28$
3	+	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmeyen	Veri yok	Veri yok

*Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonu olarak tanımlanır ve son altı içinde yapılan HIV testinin negatif veya belirsiz saptanması sonrasında tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil etmektedir.

2.2.1 Akut HIV Enfeksiyonu

Akut evre, virüsün edinilmesini takiben konağın verdiği doğal yanıt olarak değerlendirilebilir. Serokonversiyonla beraber immün resterasyonun sağlanmaya başladığı erken dönemi kapsar. Enfekte olduktan sonraki ilk 2-6 hafta içerisinde virus hızlı bir şekilde çoğalırken CD4+ T lenfositlerinin sayılarını azaltır. Hastalarda mononükleoz benzeri belirtilerle izlenen ve “akut retroviral sendrom” olarak adlandırılan ve bazı vakalarda birkaç haftaya kadar uzayabilen geçici hastalık tablosu görülebilir. Çoğu vakada vireminin en yüksek noktasının bir milyon kopya/mL olduğu saptanmış olup bu evrede bulaştırıcılık riski çok yüksektir [6, 7, 10].

Konak immün yanıtı ile virüsün çoğalması kontrol altına alınarak vireminin hızı düşürülür ve viral sabitlenme düzeyi belirlenmiş olur. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrinin öngörülmesi için kullanılacak kritik göstergelerden biridir.

Akut HIV enfeksiyonunda en sık görülen belirtiler şunlardır:

- Yüksek ateş ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Gece terlemesi
- Akut retroviral sendromun en ayırt edici belirtisi olarak ağırlı oral, penil veya vajinal ülserasyonlar
- Halsizlik ve yaygın kas eklem ağrıları
- Lenfadenopati
- Boğaz ağrısı ve ağızda ülserasyonlar
- Ciltte makülopapüler döküntü
- İshal, bulantı ve kusma

Akut HIV enfeksiyonunun hafif seyredebileceği ve ya herhangi bir belirtiyeye neden olmayabileceği ve bundan dolayı enfekte bireylerin sağlık kuruluşlarına başvurmayabileceği de unutulmamalıdır [7]. Akut HIV enfeksiyonu döneminde hastalar bilmeden hastalığı bulaştırdığı için tanınması büyük önem taşır.

2.2.2 Kronik HIV Enfeksiyonu

Virüsün replikasyon hızının ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybının azaldığı bu dönem persistan, asemptomatik, latent dönem olarak da isimlendirilebilir. Antiretroviral tedavi ile virolojik olarak baskılanmanın sağlandığı vakalarda bulaştırıcılık riski oldukça azalmıştır. Bu evre aylarca hatta yıllarca sürebilir. Kronik enfeksiyon sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Erken semptomatik enfeksiyon ise asemptomatik olmayan fakat ciddi derecede immün baskılanmanın da eşlik etmediği durumlar olarak tanımlanır.

2.2.3 İleri Evre Hastalık/AIDS

AIDS bağışıklık sisteminin ciddi oranda baskılanmasıyla karakterize bir durum olup HIV enfeksiyonunun son evresidir. Tedavi almayan HIV vakalarında çoğunlukla virüsün edinilmesinden yaklaşık 8-10 yıl sonra AIDS gelişimi görülür. CD4+ T lenfosit sayısının sayısının <200 hücre/mm³ veya fırsatçı enfeksiyonların varlığı AIDS tanısı için belirleyici kabul edilmektedir.

AIDS tanımlayıcı bulgular ve hastalıklar Tablo 3'de gösterilmiştir [7].

Tablo 3 AIDS tanımlayıcı bulgular ve hastalıklar	
Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz	Burkitt lenfoma
Özefageal kandidiyazis	İmmünoblastik lenfoma
Karaciğer, dalak, lenf nodları dışındaki CMV enfeksiyonları	Primer santral sinir sistemi lenfoması

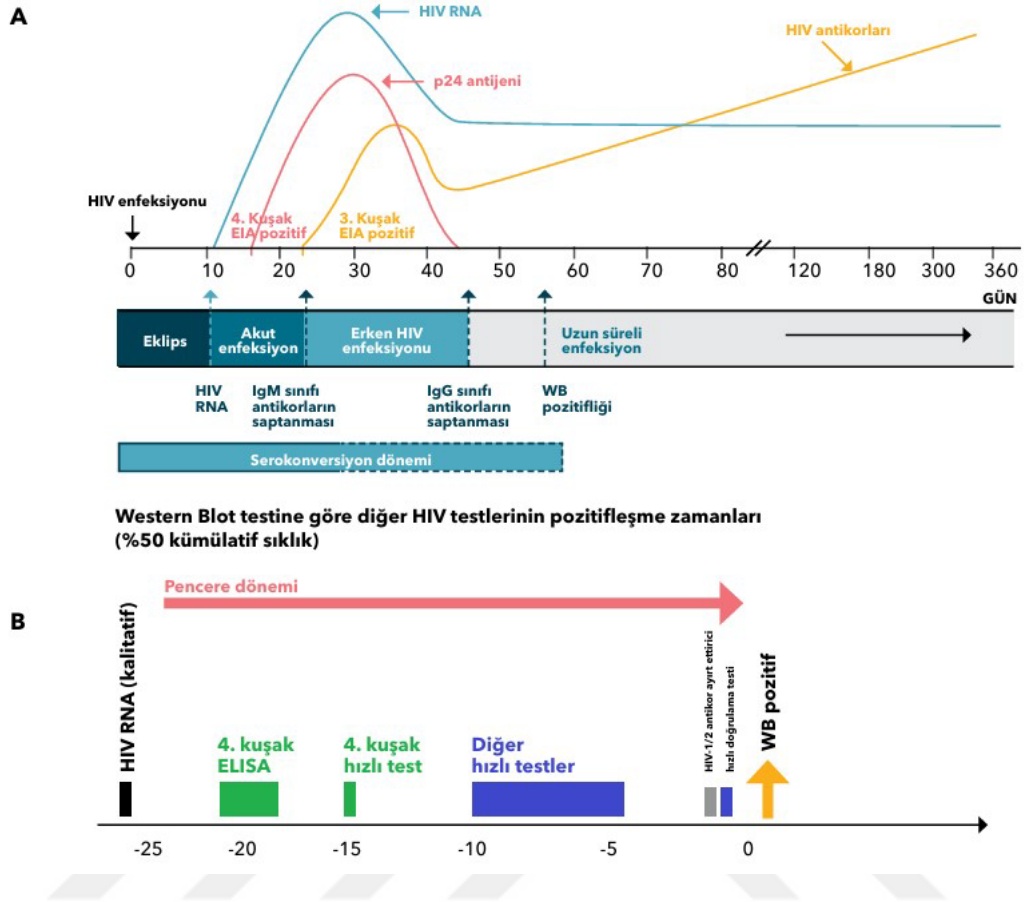
Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi	Yaygın / Akciğer dışı <i>Mycobacterium kansasii</i> veya <i>Mycobacterium avium complex</i> enfeksiyonu
HIV ile ilişkili ensefalopati	Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon
HSV enfeksiyonları: Bir aydan uzun süren ülser veya bronşit, pnömoni, özefajit	Tüberküloz
Ekstrapulmoner kriptokokkoz	Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni
Tekrarlayan Salmonella sepsisi	Progresif multifokal lökoensefalopati
İnvaziv serviks karsinomu	Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz
Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP)
Yaygın/Ekstrapulmoner histoplazmoz	Tükenmişlik sendromu
Bir aydan uzun süren intestinal kriptosporidiyoz	Kaposi sarkomu

2.3 HIV ENFEKSİYONUNUN TANISI

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS)'nın 2025 yılı itibarıyla HIV pandemisinin sonlandırılması amacıyla 95-95-95 hedefleri bulunmaktadır. Bu kapsamında HIV enfeksiyonlarının %95'ine tanı konması hedeflenmektedir ve bu hedefe ulaşabilmek için HIV testlerinin, özellikle yüksek risk taşımakta olan topluluklarda (seks işçileri, damar içi ilaç kullanımı olanlar, erkeklerle seks yapan erkekler, mahkumlar, transseksüeller) yaygınlaştırılması önerilmektedir [8, 9].

Pencere dönemi HIV bulaşma zamanı ile HIV'e ait belirteçlerin saptanabilir seviyeye ulaştıkları en erken zaman aralığı olarak değerlendirilir. HIV ile enfekte olunmasının akabindeki ilk 8-11 günlük dönem ise eklips dönemi olarak adlandırılır ve serumda HIV ile ilişkili hiçbir gösterge saptanamaz ve enfeksiyonun varlığı gösterilemez. HIV RNA, bulaşın 8-11. günlerde Nükleik asit arama testleri (NAAT) aracılığıyla saptanabilir düzeylere gelir ve serumda en erken ortaya çıkan göstergedir. HIV p24 antijeni de viral nükleik asidin saptanmasından 4-10 gün sonra yeni nesil testlerle saptanabilir. İmmün yanıt ile beraber üretilen HIV için özel antikorlar antijenlerini bağlamaya başlaması ile serumda HIV antijenlerinin seviyesi azalır. HIV antijen testleri, enfeksiyonun ortalama olarak 21. gününden sonra tanıdaki değerini kaybetmiş olur. Rutin tetkiklerimizde de sıklıkla kullanmış olduğumuz HIV'e özgü antikorların serolojik yöntemlerle saptanabilir hale gelmesi bulaşın yaklaşık 2-3 hafta sonrasında olmaktadır [6, 7].

Akut HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasındaki farklı göstergelerin, çeşitli testlerle kanda saptanabilir seviyeye geldikleri zaman aralıkları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3 HIV enfeksiyonunda tanı testleri ve tespit edilebilecekleri zaman aralıkları [7]

Tanı için 4. nesil HIV antijen/antikor testi ve HIV RNA PCR testi önerilmektedir.

2.4 Antiretroviral Tedavi (ART)

1996 yılında HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) kullanıma girmesi ile HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olmaktan ziyade kronik bir hastalığa dönüşmüştür. Hastalarda CD4+ T lenfosit ve HIV RNA değerinden bağımsız olarak antiretroviral tedaviye hızlı bir şekilde başlanması, viral replikasyonu kontrol altına alarak bulaştırıcılığın düşürülmesiyle toplum sağlığı açısından da oldukça önem göstermektedir [7].

Anti retroviral tedaviler, FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından sekiz gruba ayrılmıştır.

2.4.1 Revers Transkriptaz İnhibitörleri

1-Nükleozid/Nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI):

Abakavir (ABC), Lamivudin (3TC), Zidovudin (ZDV), Zalsitabin (DDC), Tenofovir disoproksil fumarate (TDF), Tenofovir aleanamid (TAF), Emtrisitabin (FTC), Didanozin (DDI), Stavudine (D4T)

2-Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI):

Doravirin (DOR), Nevirapin (NVP), Etravirin (ETV), Efavirenz (EFV), Rilpivirin(RPV), Delavirdine (DLV)

2.4.2 Proteaz İnhibitörleri

Ritonavir (RTV), Lopinavir (LPV/r), Darunavir (DRV), İndinavir (IDV), Darunavir (DRV), İndinavir (IDV), Atazanavir (ATV), Fosamprenavir (f-APV), Nelfinavir (NFV), Tipranavir (TPV)

2.4.3 İntegraz İnhibitörleri

Kabotegravir (CAB), Dolutegravir (DTG), Biktegravir (BIC), Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG)

2.4.4 CCR5 Ko-reseptör Antagonisti

Maravirok (MRV)

2.4.5 Füzyon İnhibitörü

Enfuvirtide (ENF)

2.4.6 Bağlanma İnhibitörü

Fostemsavir trometamin (FTR)

2.4.7 Bağlanma Sonrası İnhibitörü

Ibalizumab (Hu5A8, IBA, TNX-355, TMB-355)

2.4.8 Kapsid İnhibitörü

Lenacapavir (GS-HIV, GS-6207, GS-CA, GS-CA2)

2.5 HIV ve Uzun Dönem Etkileri

Antiretroviral tedavi öncesi dönemde insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte olgular çoğunlukla AIDS tanımlayıcı hastalıklar nedeniyle kaybedilirken; antiretroviral tedaviye küresel erişimin artması ile günümüzde HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süreleri uzamıştır. Bununla beraber yaşın getirmiş olduğu tüm kronik süreçlerin HIV ile yaşayan bireylerde daha erken yaşta görülebilmesi, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi birçok parametre ile beraber değerlendirilerek yönetilmesi gerekmektedir. HIV RNA seviyelerinin ART kullanımı ile saptanamayacak seviyelere düşürülmesine rağmen, HIV enfeksiyonunun neden olduğu persistan inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir [11]. Kombine antiretroviral tedavi ile viral baskılamaya rağmen, HIV ile yaşayan kişiler nörolojik ve nöropsikiyatrik komplikasyonlar, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar, erken yaşlanma ve maligniteler dahil olmak üzere birçok komorbiditeye eğilimlidir. HIV ve viral proteinler bu komorbiditelerin gelişimine doğrudan katkıda bulunabilir [12, 13].

İnflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuların onarımını sağlama amacıyla oluşturmuş olduğu bir yanıt olmakla beraber bu yanıtın yavaş ilerlemesi ve uzun sürmesine kronik inflamasyon olarak isimlendirilir. HIV ile yaşayan bireylerde kronik persistan inflamasyon patogenezinde majör rol olarak mukozal immünitede meydana gelen kronik hasar olduğu kabul edilmektedir [14].

Yıllarca devam eden bu inflamatuvar süreç koagülopatiyeye ve vasküler disfonksiyona sebep olarak uç organlarda hasara, bundan dolayı da genel popülasyona oranla HIV ile yaşayan bireylerde artmış mortalite ve morbiditeye sebep olduğu saptanmıştır [15].

2.5.1 HIV'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

HIV ile yaşayan yaşlanan bir nüfusla birlikte, HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık yükü dünya çapında artmaya devam etmektedir ve son yirmi yılda üç katına çıkmıştır [3].

HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık, antiretroviral tedavinin geliştirilmesi sonrasında değişiklik göstermiştir. HIV salgını başladığında dilate

kardiyomiyopati, perikardiyal hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, kanserler ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmekteydi. HIV ile yaşayan bireyler ART almaya başladıktan sonra, aterosklerozla bağlantılı daha yaygın kardiyovasküler komplikasyonlara (örneğin felç, kalp yetmezliği ve ayrıca miyokard enfarktüsü) yakalanma riskleri giderek artmıştır [16, 17].

HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında yılda 2,6 milyon sakatlık ayarlı yaşam yılı anlamına gelir (DALYs: Disability Adjusted Life Years) ve dünyanın farklı bölgelerine göre değişiklik gösterir [3]. Geleneksel risk faktörlerine ek olarak HIV'in kendine özgü mekanizmaları nedeniyle kardiyovasküler hastalık yükü artmakta ve daha erken yaşta görülmektedir. HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık, HIV negatif kişilere kıyasla ortalama olarak yaklaşık on yıl daha erken geliştiğini gösteren çalışmalara vardır. Bu durum viral olarak baskılanmış HIV ile yaşayan bireyler için de geçerlidir. Karmaşıklığı ve altta yatan birden fazla mekanizması nedeniyle, bir bireyin öngörülen kardiyovasküler riskini değerlendirirken HIV ile enfekte olmasını risk artırıcı bir faktör olarak değerlendirmeyi önerilmektedir [18, 19]. Amerikan Kalp Derneği'nin HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık üzerine bilimsel beyanı, KVH riskini artıran faktörlere ek olarak HIV'in hesaplanan riski 1,5 ila 2 kat artırılarak hesaplanmasını önermiştir [19].

Kalp hastalığı gelişen HIV ile yaşayan bireylerin uzun vadeli prognozları, HIV olmayan kişilerle kıyaslandığında daha kötüdür. Daha önce akut koroner sendrom veya perkütan koroner müdahale geçirmiş iki milyondan fazla kişiyi kapsayan bir meta-analizde, HIV ile yaşayan bireylerin ölüm riski %64 (RR, 1.64; %95 GA, 1.32-2.04) daha yüksek, majör olumsuz kardiyovasküler olay riski %11 daha yüksek, tekrarlayan akut koroner sendrom %83 daha yüksek ve yeni gelişen kalp yetmezliği riski 3.4 kat daha yüksek saptanmıştır [20].

Benzer şekilde, başka bir çalışmada, HIV ve kalp yetmezliği olan kişilerin tüm nedenlere bağlı ölüm riski, HIV ile enfekte olmayan kalp yetmezliği olan kişilere kıyasla %55 daha yüksek saptanmıştır [21]. Kontrol edilemeyen, tedavi almayan HIV ile yaşayan kişilerde sonuçlar daha da kötü olabilmekte fakat bu tahminler büyük ölçüde ART kullanan tedavi görmüş HIV ile yaşayan bireyleri temsil etmektedir.

Miyokard enfarktüsüne yakalanma riski, HIV ile enfekte erkeklere ve HIV negatif kadın ve erkeklere kıyasla HIV ile enfekte kadınlarda daha yüksektir [22].

2.5.2 HIV ve Ateroskleroz Patogenezi

Genel popülasyondaki ateroskleroz görünümü ve etiyolojik faktörleri HIV enfeksiyonu olan bireylerdeki ateroskleroz açısından önemli farklılıklar gösterebilmektedir. HIV enfeksiyonunda ateroskleroz patogenezindeki mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammış ve oldukça karmaşıktır. HIV enfeksiyonunun neden olduğu immün yetmezlik, kronik inflamasyon ve immün aktivasyon, HIV'e özgü proteinlerin vasküler sistem üzerindeki etkileri, antiretroviral rejimlerin etkileri, CMV gibi ko-enfeksiyonların olması, HIV için çok önemli bir rezervuar olan bağırsak duvarından mikrobiyal translokasyon gibi birçok sebep HIV ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklarının altında yatan mekanizmalar olarak değerlendirilebilir [12]. HIV ile yaşayan bireylerde saptanmış olan aterosklerotik plakların, genel popülasyonda görülen plaklara oranla kalsifikasyon oranı düşük saptanmış olup bu plakların rüptüre olmaya daha meyilli olduğu gösterilmiştir [18, 23].

2.5.2.1 İmmünaktivasyon, Kronik İnflamasyon ve Ateroskleroz İlişkisi

Ateroskleroz dislipidemi, endotel fonksiyonlarında bozulma ve inflamatuvar hücrelerin baş rollerde olduğu ve daha birçok risk faktörünün de tetiklediği kronik inflamatuvar vasküler hastalıktır. Orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarının etkilenir ve tipik lezyonun aterom plaklarıdır. Ateroskleroz oluşumunun en önemli sebebi endotel disfonksiyonudur. LDL'nin endotel altına geçmesiyle beraber endotelden bazı sitokinler salınır ve inflamatuvar hücrelerin damarın intimasında birikmesine neden olur, LDL okside olur ve sonrasında makrofajlar okside LDL'yi fagosite etmesiyle adına köpük hücresi denilen oluşum görülür. Bu oluşum intima altında sarı çizgilenme olarak görülür ve aterosklerozun ilk lezyonu kabul edilir. Lümende darlık oluşturmeyen bu lezyonlar yağlı çizgilenme olarak isimlendirilmektedir [17, 24].

Aterosklerozun önemli ölçüde inflamatuvar bir süreç olduğu söylenebilir. HIV ile enfekte olan bireyler ile yapılan çalışmalarda, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kronik inflamasyonun mortalitenin potansiyel bir prediktörü olduğu gösterilmiştir [25].

Genel popülasyonda ateroskleroz, ileti sistemi bozuklukları, miyokardit, ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliği gibi kardiyak hastalıklar immün sistemle ilişkilendirilmekte olup bu durumda makrofajların, hematopoetik kök hücrelerinin, inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı şekilde HIV enfeksiyonunun sebep olduğu immün sistem anormalliklerinin de kardiyovasküler sistem üzerinde patoloji gelişimine zemin hazırlaması beklenmektedir. HIV sekonder lenfoid dokularda (örneğin lenf nodları) bulunan CD4+ T lenfositlerini enfekte etmektedir. Makrofajlar, monositler, dendritik hücrelerin içinde bulunduğu miyeloid serinin HIV patogenezindeki rolü çok önemlidir [26].

Latent HIV enfeksiyonu, beraberinde başka virüslerle enfekte olunması, bağırsaktan mikrobiyal translokasyon gibi birçok farklı mekanizma ile inflamasyonu artırır ve inflamasyonun artışı beklenen bir şekilde aterogenez sürecinin hızlanmasına sebebiyet verir. HIV ile yaşayan bireylerin BT ve FDG PET ile değerlendirildiğinde HIV ile enfekte olmayan kişilere kıyasla arter ve lenf nodlarında daha yüksek derecede inflamasyon saptanmıştır ve bu durum dolaşımdaki artmış IL-6, CRP ve aktive monosit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [27]. T hücre aktivasyonunun HIV progresyonu için güçlü bir prediktör olmasıyla birlikte; TNFR2 (tümör nekroz faktör reseptörü tip II), sTNFR1 (soluble tümör nekroz faktör reseptör tip I), IL-6, D-dimer gibi koagülasyon, inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıkları da içine almakta olan AIDS dışı olayların habercisi olduğu saptanmıştır [28]. Bazı çalışmalar T hücre aktivasyonunu ile ateroskleroz indekslerini (CIMT gibi) ilişkilendirilmektedir. HIV ile ilişkili vasküler hastalıkta T hücresi aktivasyonu ile mikrovasküler düzeyde vazodilatasyon uyarımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple T hücresi aktivasyonunun mikrovasküler patolojiyi indükleyerek endotel disfonksiyonu ile ardından kardiyovasküler hadiselerle sebebiyet verebilir [29].

HIV ile enfekte vaka grubu ve kontrol grubu belirlenerek yapılan bir çalışmada, plazma d-dimer ve IL-6 düzeylerindeki %25 oranında düşüşün mortalitede ve AIDS dışı olaylarda %37'lik bir azalma gösterdiği belirtilmektedir [30].

Simian immün yetmezlik virüsü (SIV) ile enfekte olan maymunların kalplerinde makrofaj infiltrasyonu görülmüş ve bu makrofaj infiltrasyonu, fibrozisle ilişkili değerlendirilmiştir [31]. CD14+, CD16+, sCD163, sCD14 gibi belirteçler monosit/makrofaj aktivasyonunu gösterir ve çeşitli çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuşlardır [24].

2.5.2.2 Mikrobiyal Translokasyon ile Ateroskleroz İlişkisi

Mikrobiyal translokasyon, gastrointestinal sistem (GIS) mikroflorasının intestinal epitelyal bariyere oradan lamina propria ve lokal mezenterik lenf nodlarına, sonrasında ektranodal bölgelere fizyolojik olmayan geçişi olarak tanımlanabilir [32].

GIS'in mukozal bariyeri HIV enfeksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. HIV enfeksiyonunun doğal seyrinde CD4+ T lenfosit kaybının önemli bir kısmı GIS'de görülmektedir. Lenfosit kaybı genellikle lamina propriadaki T-helper 17 (Th17) hücrelerinde izlenmektedir ve bu hücreler intestinal epitel bariyerini korumaya yardımcı olarak mukozal savunmada görev alırlar [33].

Bağırsakta Th17 hücrelerinin azalması bariyerin bozulmasıyla, sızdıran bağırsak olarak da adlandırılan lipopolisakkarit, bakteriyel nükleik asit gibi ürünlerin sistemik dolaşıma geçtiği bilinmektedir [34]. Sızan içerikte bulunan *Bacteriodes* ve *Enterobacteriaceae*'lar makrofaj yüzeyinde bulunan TLR ve CD14 resöptörleri ile tanınmasıyla ortama çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , Nitrik oksit gibi) salarak mukozal bariyerde ayrıca hasara neden olmaktadır [35, 36]. İmmün yanıtın önemli elemanlarından olan nötrofiller de gastrointestinal kanaldan sızmaktadır. Özetle bağırsaktan mikrobiyal translokasyon inflamasyonu indükleyerek HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalite açısından önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Vurgulanması gereken durum ise mikrobiyal translokasyonun bu etkilerinin ART ile viral baskılanma olup olmaması ile ilişkisi yoktur [34, 37]. Bu

nedenlerle HIYB'lerdeki mikrobiyal translokasyon, aterogeneze katkıda bulunabilecek bir mekanizma olarak kabul edilmektedir [36].

2.5.2.3 Antiretroviral Tedavinin KVH Üzerine Etkisi

Kardiyometabolik yan etkiler ART sınıfına ve bazen de tek bir ilaca göre farklılık gösterebilir.

HIV ve ART, her ikisi de yağ dokusunun işlevini etkileyerek inflamasyona ve metabolik sendroma yol açabilmektedir. ART, DNA'nın oksidatif hasarı ile ilişkilendirilmiştir ve metabolik sendroma yol açmaktadır[38].

Özellikle proteaz inhibitörleri ve bazı nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri ile ilişkili olarak dislipidemi riskini artırabilir. Bu durum, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışa, HDL kolesterol düzeylerindeyse azalmaya yol açabilir.

Proteaz inhibitörleri, özellikle erken nesil ajanlar olmak üzere dislipidemiye yol açabilir. Trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerinde artış, HDL kolesterolde azalma görülebilir. Ayrıca insülin direnci ve glukoz intoleransı ile de ilişkilidir. Bu ilaçlar endotelial disfonksiyon aracılığıyla ateroskleroz gelişimini destekleyebilir. Bununla birlikte, Atazanavir'in diğer proteaz inhibitörlerine göre daha az metabolik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [39].

Proteaz inhibitörü kullanan hastalarda artmış miyokard enfarktüsü risk varlığının bu rejimin sebep olduğu dislipideminin bir sonucu olmasıyla beraber indükledikleri inflamasyon ve koagülasyon bozukluklarının da payı olduğu bildirilmiştir [40].

INSTI'lerin ve özellikle dolutegravir ve biktgravir'in aşırı kilo alımı ve gövdede yağ birikimiyle, ve kadınlarda erkeklerden daha fazla ilişkili olması nedeniyle yeni bir endişeye yol açmıştır [41].

NNRTI'lerden efavirenz ve rilpivirin yaygın olarak kullanılır. Efavirenz'in düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliseritler dahil olmak üzere lipid

seviyelerini artırdığı ve rilpivirin'in daha az etkisi ile insülin direncini desteklediği bilinmektedir. Ancak rilpivirin daha fazla kilo alımı ile ilişkili saptanmıştır [41].

Tüm NRTI'ler arasında abakavir, on yıldan uzun süredir kardiyovasküler hastalık risk profiliyle ilgili olarak en fazla klinik endişeyi çekmiştir. Son çalışmalar, abakavirin geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard enfarktüsü riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [42]

TAF'ın kilo alımı ve tedaviyle ilişkili obezite ile, TDF'in ise kilo alımının azaltılmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiş olsa da glikoz veya lipidler gibi geleneksel metabolik faktörler üzerinde bir etkisi görülmemiştir [41, 43].

HIV ile yaşayan hastalarımız için kullanılan kardiyak ilaçlar ile hastanın antiretroviral rejimi arasındaki ilaç etkileşimlerini kontrol etmek çok önemlidir.

İntegraz inhibitörleri (örneğin biktgravir ve dolutegravir gibi) dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan birçok antiretroviral tedavi ilacı minimal ilaç-ilaç etkileşimine sahiptir. İlaç etkileşimlerinin çoğu, ritonavir veya kobisistat (örneğin darunavir /ritonavir) gibi proteaz inhibitör güçlendiricileri içeren eski ART rejimleriyle meydana gelir. Bu ilaçlar güçlü CYP450 inhibitörleridir ve CYP450 sistemi tarafından metabolize edilen ilaçların serum seviyelerini yükseltir. CYP450 inhibitörleriyle etkileşime giren yaygın ilaçlara örnekler şunlardır:

- Statin grubu antihiperlipidemik ajanların çoğu
- Antiplatelet ilaçlar (örneğin, tikagrelor)
- Antikoagülanlar (örneğin, rivaroksaban)
- Amiodaron
- Antiaritmikler (örneğin, dofetilid)
- Kalsiyum kanal blokerleri (örneğin, verapamil , diltiazem)
- Eplerenon
- Ranolazin

2.5.2.4 CMV Enfeksiyonu ve Ateroskleroz İlişkisi

CMV koenfeksiyonunun HİYB'lerde ateroskleroz gelişmesinde katkı sağladığı HIV'in viral persistansı ile kronik inflamasyon, immün aktivasyon patogenezi içinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [44]. HIV ile yaşayan bireylerde CMV IgG seropozitifliği ve konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırıldığı bir çalışmada CMV IgG seropozitifliğinin koroner arter hastalığı ile doğrudan ilişkili olmadığını, ancak CMV IgG konsantrasyonlarının ateroskleroz, tıkaçıcı koroner arter hastalığı ve plak hacmiyle ilişkili olduğunu göstermiştir [45]. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında ART altında takip edilen viral baskılanmanın sağlanmış olduğu kişilerde CMV spesifik CD8+ T lenfosit sayısında artış olduğu görülmüştür[46]. CMV spesifik T hücre yanıtının, koroner arter kalsifikasyonu ve CIMT gibi ateroskleroz belirteçleriyle de ilişkili saptandığını gösteren çalışmalar vardır. HIV ile yaşayan bireylerde CMV ile benzer şekilde Varicella Zoster ve Herpes Simpleks gibi diğer virüslerle oluşan ko-enfeksiyonların da inflamasyonu dolayısıyla aterosklerozu hızlandırdığı düşünülmektedir [47].

2.6 HIV ile Yaşayan Bireylerde Kardiyovasküler Hastalık Taraması

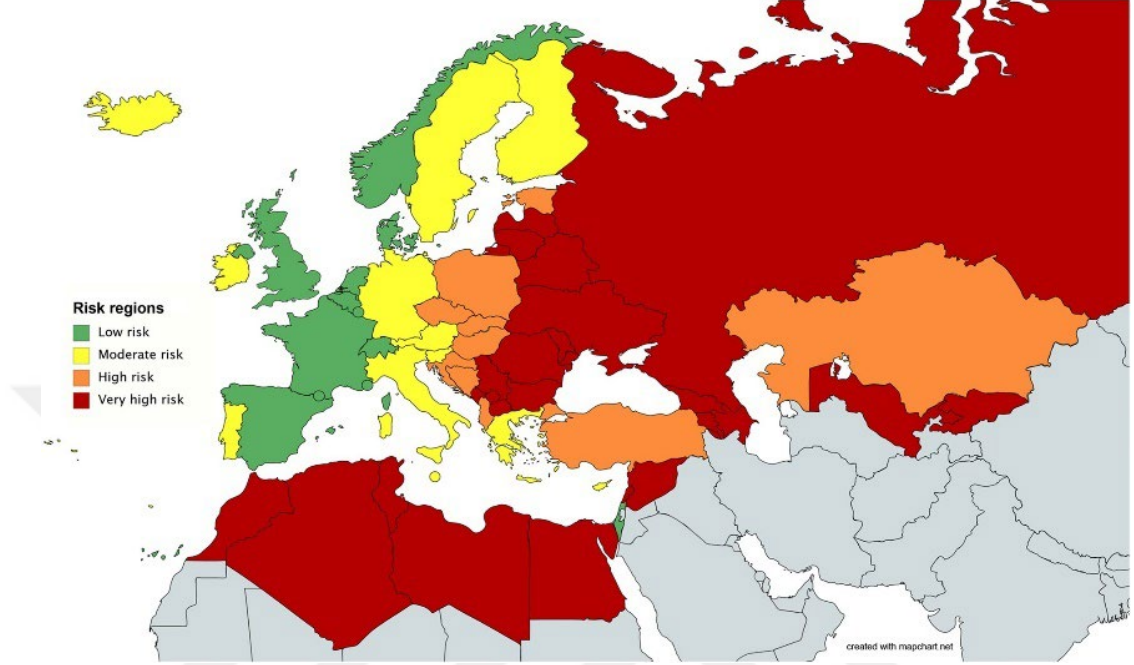
2.6.1 Sistemik Koroner Risk Değerlendirme Skoru 2 (SCORE2)

SCORE2 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve 12 tıp derneğinin temsilcileriyle birlikte klinik uygulamada kardiyovasküler hastalık önleme grubu tarafından geliştirilmiştir. 40-69 yaş aralığında, daha önce kardiyovasküler hastalığı veya diyabeti olmayan bireylerde on yıllık mortal ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riskini tahmin edebilmek amacıyla güncellenmiş bir tahmin modeli SCORE2, Avrupa genelinde kardiyovasküler hastalık geliştirme riski daha yüksek olan bireylerin belirlenmesini kolaylaştırmaktadır [48].

Güncel kılavuzlarda HIV ile yaşayan bireylerde SCORE2 skorlama sisteminin kullanılması önerilmektedir [10].

On üç ülkede 45 kohorttan (677684 kişi, 30121 KVH olayı) bireysel katılımcı verilerini kullanarak risk tahmin modelleri türetilmiştir. Yaş, cinsiyet, aktif sigara kullanım durumu, sistolik kan basıncı, toplam kolesterol ve HDL kolesterol verileri ile

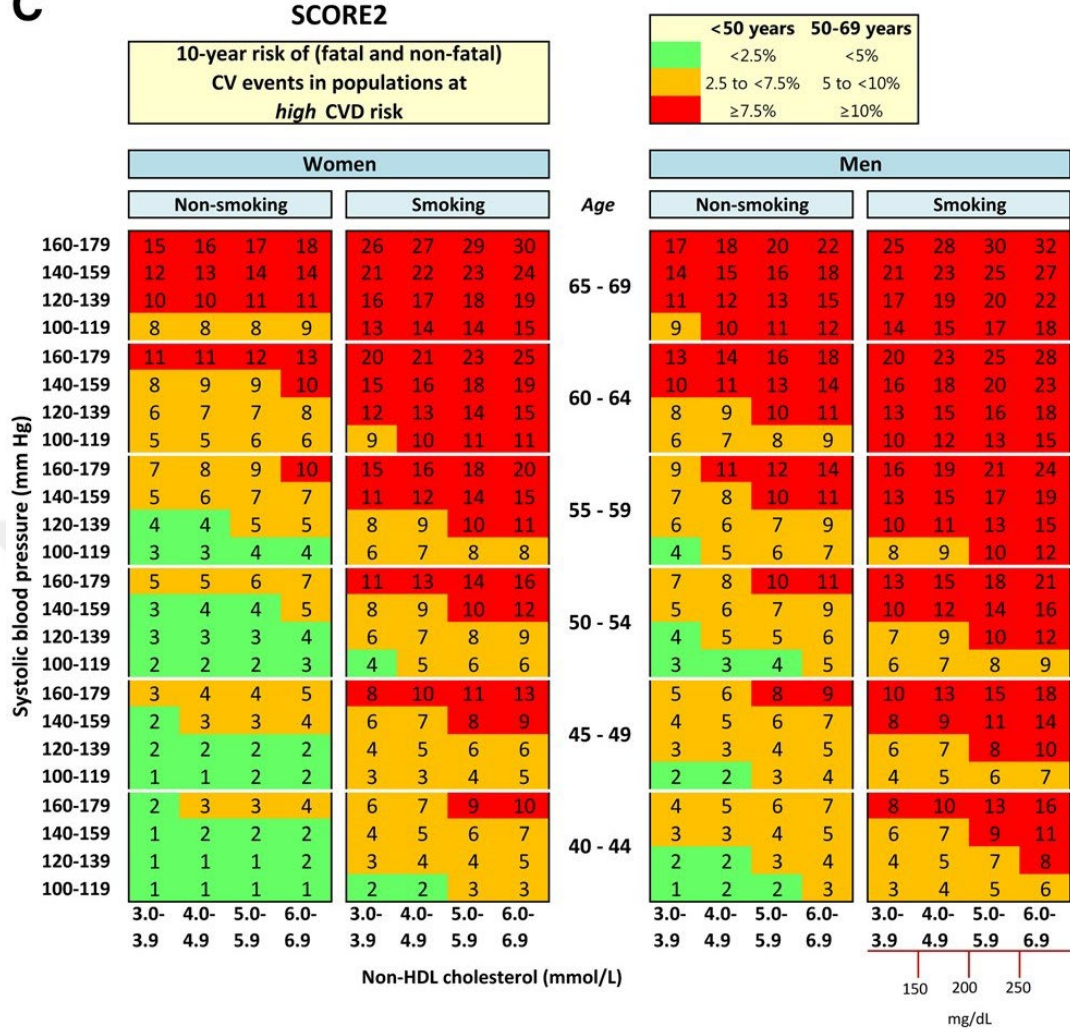
risk modeli geliştirilmiştir. Avrupa'da dört risk bölgesi tanımlanmış ve beklenen insidansları ve risk faktörü dağılımlarını kullanarak modelleri her bölgeye göre yeniden kalibre edilmiştir. Risk bölgeleri Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 4 SCORE2 risk bölgeleri (48 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Türkiye yüksek riskli bölge olarak belirlenmiştir. Tahmin edilen KVH riski Avrupa bölgeleri arasında birkaç kat değişiklik gösterdiği saptanmış. Örneğin, 140 mmHg sistolik kan basıncı, 5,5 mmol/L toplam kolesterol ve 1,3 mmol/L HDL kolesterolü olan 50 yaşında bir sigara içicisinin tahmini 10 yıllık CVD riski, düşük riskli ülkelerdeki erkekler için %5,9'dan çok yüksek riskli ülkelerdeki erkekler için %14,0'a ve düşük riskli ülkelerdeki kadınlar için %4,2'den çok yüksek riskli ülkelerdeki kadınlar için %13,7'ye kadar değişiklik göstermektedir [48].

C



Şekil 5 Yüksek riskli bölgeler için SCORE 2 (48 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

2.6.2 Karotis İntima Media Ölçümü

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar ve arter duvarının tunika media ve intima tabakasının kalınlaşmasıyla karakterizedir. Arter duvarının kalınlaşması plak oluşumundan önce gerçekleştiğinden, karotis arter intima-media kalınlığının ölçümü ateroskleroz için yaygın ve erken bir belirteçtir. CIMT ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olup belirli standartlara uyulduğu takdirde sonuçlar güvenilirdir ve gelecekteki koroner ve serebral vasküler olayları bağımsız olarak öngörmektedir. Öngörü değeri genç deneklerde yaşlı deneklerdeki kadar yüksek saptanmıştır [49].

Yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 0,9 mm'den fazla olan intima-media kalınlığı değerleri artmış IMT olarak kabul görmektedir [50]. Fakat literatür incelendiğinde CIMT üst sınırı belirlemek için cinsiyet, ırk gibi değişkenler ile referans değerlerler oluşturulması gerektiği vurgulanmıştır [51-53]. Sağlıklı ve genç kişilerde CIMT'nın 0.6 mm'den daha düşük değerlerde olması beklenirken 40 yaşından sonra her 10 yılda ortalama 0.1 mm'lik bir artış olmaktadır. CIMT >2 mm olup lümeneye uzanım gösteren ekojeniteler plak olarak isimlendirilir. Daha spesifik olarak, CIMT'de 0,10 mm'lik bir artış, gelecekte inme için %18 ve miyokard enfarktüsü için %15 oranında artmış bir riskle ilişkilidir [52, 54].

Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemede; kalp krizi, inme ve ölüm gibi sonuçları ölçüt alan birçok çalışmada CIMT önemli bir öngörücü tetkik olarak görülmekte olup HIV ile yaşayan bireylerde de bu amaçla kullanımı ucuz, tekrarlanabilen bir test olarak önerilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı ve Grupların Belirlenmesi

Çalışma Tıpta Uzmanlık Tezi olarak, SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 23/05/2024 tarih ve 11-2024 sayılı kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir. HIV ile yaşayan bireyler için kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla tasarlanmış kesitsel gözlemsel bir çalışmadır.

SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine başvuruda bulunan, 40-69 yaş arası HIV ile enfekte 69 hastayı içeren çalışma grubu, yaş ve cinsiyet olarak benzer HIV ile enfekte olmayan 63 gönüllüden oluşturulan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 40-69 yaş aralığında olmak
- Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmak
- Çalışmaya katılmaya onay vermek olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- 40-69 yaş aralığında olmamak
- Bilinen diyabetes mellitus tanısı
- Bilinen kardiyak hastalık öyküsü (koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği vb.)
- Kronik böbrek hastalığı veya eGFR <60 mL/dk
- Aktif malignite öyküsü
- Romatolojik hastalık varlığı
- Katılımcıların çalışmaya katılmaya onay vermemesi

- Çalışmaya dahil edilebilmek için gerekli verilerde eksiklik saptanması olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan çalışma katılım onamı alındı.

Rutin poliklinik kontrolleri için başvuran kriterlere uygun hastalara ultrasonografi randevuları mesai dışında yapılmak üzere ayarlandı. Katılımcılarına rutin poliklinik tetkiklerine ek olarak ultrasonografi ile CIMT ölçümü yapıldı.

Hastalardan HIV RNA, immün yetmezlik paneli, sifiliz antikoru, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, kan lipid profili gibi rutin laboratuvar tetkikleri istendi. Tansiyon ölçümleri yapıldı. Boy ve kilo bilgileri alınarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların tanı alma ve tedavi süresi, kullanmakta olduğu ART rejimi, aktif sigara kullanım durumu, kan lipid profili, tedavi başlangıcındaki ve güncel değerleri ile HIV RNA ve CD4+, CD8+ sayısı ve oranları kaydedildi. Tetkik sonuçlarına hastane bilişim sistemi (PROBEL) üzerinden ve eksiklik olanlar için e-nabız üzerinden ulaşıldı. Hastaların SCORE2 skoru hesaplandı. SCORE2 <https://heartscore.escardio.org/Calculate/> web sitesinden hesaplandı. SCORE2 değerlendirmesi ile hastalar düşük-orta, yüksek, çok yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu için seçilen bireylerin demografik verileri, tansiyon ölçümleri, sigara içme durumları, boy ve kilo bilgileri kaydedildi, VKİ hesaplandı. Kontrol grubunun laboratuvar sonuçları için son bir yıl içinde vermiş oldukları kan tetkikleri kullanıldı ve sonuçlara hastane bilişim sistemi (PROBEL) ile e-nabız sistemi üzerinden ulaşıldı. Kontrol grubundaki katılımcıların da SCORE2 değerlendirmesi yapıldı. Katılımcılar hasta grubunda olduğu gibi düşük-orta, yüksek, çok yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Yaşla birlikte artan KVH riski ve SCORE2 ölçümünde de gruplandırıldığı şekilde hasta ve kontrol grubu 40-49, 50-69 yaş olmak üzere iki ayrı yaş grubu oluşturuldu. Ultrasonografik ölçüm sonuçlarıyla birlikte SCORE2 vaka ve kontrol grubunda, bu yaş grupları arasında tekrar karşılaştırıldı. CIMT, SCORE2 hasta ve kontrol grubunda bu alt gruplar arasında tekrar değerlendirildi. Ayrıca CIMT ölçüm sonuçlarına göre hastalar subklinik ateroskleroz olan (CIMT \geq 0.9 mm) ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Vaka ve kontrol grubu için kaydedilen ortak laboratuvar parametreleri: Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, kreatinin idi. Vaka grubunda subklinik ateroskleroz saptanan ve saptanmayan gruplar için tedavi başlangıcı ve

güncel değerler olmak üzere HIV RNA, CD4, CD8 sayısı ve oranı, tanı süresi, tedavi rejimi, sifiliz öyküsü ve güncel rutin biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırma yapıldı.

3.2 CIMT ölçümü

Çalışmamızda CIMT değerlendirilmesi, hastanemiz radyoloji bölümünde aynı radyoloji hekimi ve aynı cihaz kullanımı ile mesai saatleri dışında katılımcıların hangi gruba ait oldukları bilgisi paylaşılmadan gerçekleştirildi. Ölçümlerin tümü yüksek çözünürlüklü B-mode USG (Resona 7 Ultrason ve 3,5 16 mHz lineer prob, Mindray Medical Systems) ile yapıldı. Ölçüm için katılımcıların sırt üstü uzanmaları istendi. CIMT ölçümü sağ ve sol olarak her iki tarafta karotis arter bifürkasyonun 2-3 cm proksimalindeki distal komon karotis arterde, posterior duvarda, iki parlak çizgi gösteren longitudinal tarama yapılarak ölçüldü ve plak alanları hariç tutuldu. Ölçümler sağ ve sol taraf için üçer kere tekrarlandı ve bu değerlerin ortalaması alındı. $CIMT \geq 0.9$ mm olan katılımcılarda subklinik ateroskleroz saptanmış olarak değerlendirildi. Çalışmada bulgular kısmında verilen CIMT sonuçları, sağ ve sol tarafta ölçülen sonuçlar ve bir hasta için saptanan en yüksek değer baz alınmış şekilde sınıflandırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. İstatistiksel analizde p değerinin 0.05'in altında saptanması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Vaka ve Kontrol Grubunun Özellikleri

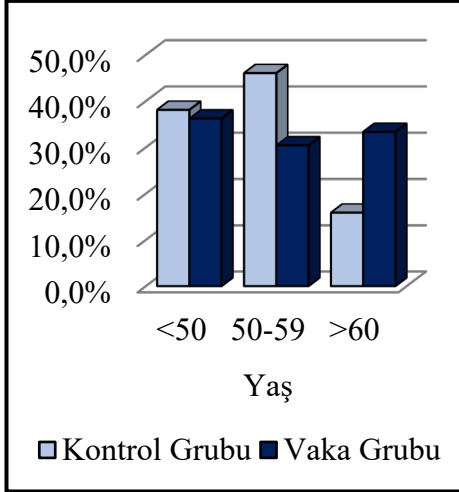
Çalışmaya Mayıs 2024 - Kasım 2024 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, HIV ile yaşayan bireylerden çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 kişi dahil edildi. Üç hasta henüz ölçümleri yapılmadan akut miyokard enfarktüsü geçirmesi nedeniyle, bir hastada ailevi hiperkolesterolemi olması nedeniyle, yedi hasta ise CIMT ölçümü yaptırmadığından dolayı çalışma dışı bırakılmak durumunda kaldı. Toplam 132 katılımcı, 69 vaka ve 63 sağlıklı kontrol hastası olmak üzere çalışmaya alındı.

4.1.1 Demografik Özellikler

HIV ile enfekte vaka grubunun yaş ortalaması 53.4 ± 8.7 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,8 \pm 7,1$ olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.22$). Yaş gruplarını SCORE2 skorunda kullanıldığı şekilde 40-49 yaş ve 50-69 yaş olarak gruplandırdığımızda vaka ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.89$). Vaka grubunda 60 yaş üzeri hastaların oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Grupların yaş dağılımları Tablo 4'te verilmiştir.

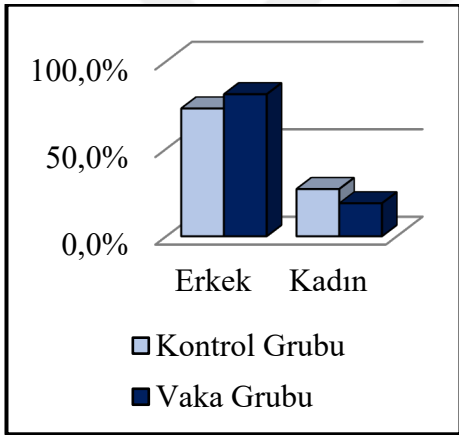
Tablo 4 Vaka ve kontrol grubunun yaş dağılımları

		Kontrol Grubu (n:63)			Vaka Grubu (n:69)			p	
		Ort. \pm ss/n-%		Medyan	Ort. \pm ss/n-%		Medyan		
Yaş		51.8	\pm 7.1	51.0	53.4	\pm 8.7	54.0	0.222	^m
Yaş	40-49	24	%38,1		25	%36,2		0.893	^{x²}
	50-69	49	%61,9		44	%63,8			



Şekil 6 Vaka ve kontrol grubu yaş dağılım grafiği

Vaka grubunun %81,2'si, kontrol grubunun ise %73'ü erkek cinsiyette idi ve cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi ($p=0.265$).



Şekil 7 Vaka ve kontrol grubu cinsiyet dağılım grafiği

4.1.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Açısından Grupların Özellikleri

Vaka grubunun aktif sigara kullanım oranı %53,6, kontrol grubunun ise %39,7 idi fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.109$).

Vaka grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26,5 kg/m² iken, kontrol grubunda ortalama VKİ 26,7 kg/m² olarak saptandı, gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p=0.603$).

Vaka ve kontrol gruplarının sistolik kan basıncı değerleri vaka grubu için 128 (100-155) mmHg ve kontrol grubu için 126 (110-140) mmHg olarak saptandı. Vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.017$).

4.1.3 Vaka ve Kontrol Grubunun SCORE2 Değerlerinin Karşılaştırılması

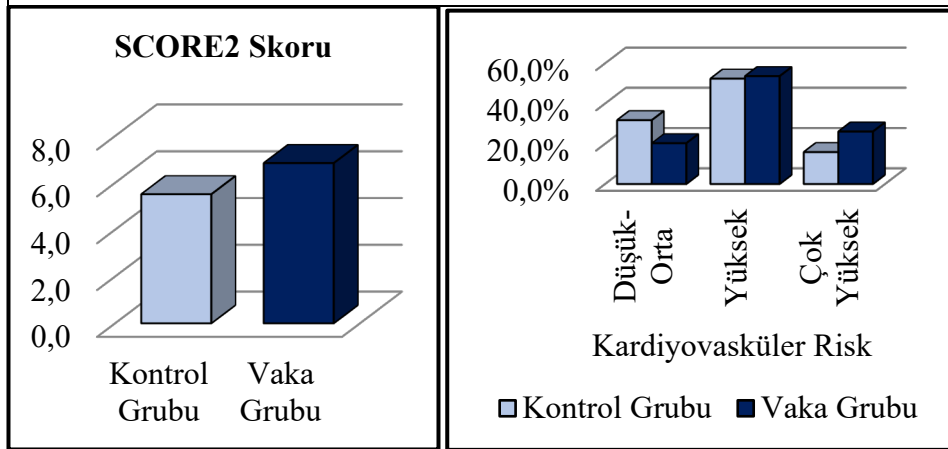
SCORE2 skorlarına bakıldığında; 40-49 yaş aralığında olan hastalarda vaka grubunda 4.1 ± 1.9 , kontrol grubunda 3.5 ± 1.6 olarak saptandı vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p=0.001$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

50-69 yaş aralığında olan hastalarda vaka grubunda 8.4 ± 3.3 , kontrol grubunda 6.7 ± 3.7 olarak saptandı vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p=0.01$) olarak daha yüksekti (Tablo 5).

Tablo 5 Yaş gruplarına göre SCORE2

		Kontrol Grubu (n:63)				Vaka Grubu (n:69)				p	
Yaş		Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan				
SCORE2 Skoru											
Yaş	40-49	3.5	± 1.6	3.1	4.1	± 1.9	4.0	0.001		^m	
	50-69	6.7	± 3.7	6.2	8.4	± 3.3	8.0	0.001		^m	

^mMann-whitney u test



Şekil 8 SCORE2 skoru ve risk grubu

4.1.4 Vaka ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

Vaka ve kontrol grubu için laboratuvar verilerinin ortanca ve ortalama değerleri Tablo 6 'da verildi. Vaka grubunda kreatinin değerleri $1\pm 0,2$ mg/dl, kontrol grubunda $1\pm 0,2$ mg/dl bulundu istatikselsel açıdan fark yoktu ($p=0,2$). Kan lipid olümlerinden; total kolesterol vaka grubunda 179.8 ± 43.8 mg/dl, kontrol grubunda 188.9 ± 26.2 mg/dl saptandı ($p=0.148$), LDL kolesterol vaka grubunda 109.3 ± 36.4 mg/dl, kontrol grubunda 109.8 ± 20.3 mg/dl saptandı ($p=0.922$).

HDL kolesterol vaka grubunda 39.3 ± 11.7 mg/dl, kontrol grubunda 44.1 ± 8.2 mg/dl saptandı ve vaka grubunda istatikselsel olarak anlamlı Őekilde daha dūŐüktü ($p=0.001$).

Trigliserit vaka grubunda 159.3 ± 82.8 (medyan150), kontrol grubunda ise 132.1 ± 41.7 (medyan130) olmakla beraber gruplar arasındaki fark istatikselsel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$).

Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri Tablo 6'da gōsterilmiŐtir.

Tablo 6 Vaka ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri

	Kontrol Grubu (n:63)				Vaka Grubu (n:69)				p	
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Ort.±ss/n-%			Medyan		
Total Kolesterol	188.9	±	26.2	190.0	179.8	±	43.8	182.0	0.148	^t
LDL	109.8	±	20.3	108.0	109.3	±	36.4	108.0	0.922	^t
HDL	44.1	±	8.2	44.0	39.3	±	11.7	37.4	0.001	^m
Trigliserit	132.1	±	41.7	130.0	159.3	±	82.8	150.0	0.097	^m
Kreatinin	1.0	±	0.2	1.0	1.0	±	0.2	1.0	0.201	^m

4.1.5 Vaka ve Kontrol Grubunun CIMT Ölçüm Sonuçları

Vaka grubunda sol karotis intima media kalınlığı ortalaması $0,82 \pm 0,22$ mm ortancası 0,8 mm (0,5-1,9 mm), sağ CIMT ölçümü ise $0,79 \pm 0,17$ mm ve ortanca değeri 0,8 mm (0,5-1,4 mm) olarak saptandı. Kontrol grubundaysa sol ve sağ CIMT ortalama değerleri $0,76 \pm 0,12$ mm ve $0,78 \pm 0,12$ mm iken ortancaları sırasıyla 0,8 mm (0,50-1,0 mm) ve 0,8 mm (0,5-1,20 mm) bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 7’de CIMT değerleri sağ, sol ve saptanan en yüksek değer kontrol ve vaka grubu için belirtilmiştir.

Tablo 7 Vaka ve kontrol grubunun CIMT değerleri

CIMT mm	Kontrol Grubu			Vaka Grubu			p	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Min-Max	Ort.±ss/n-%	Medyan	Min-Max		
Sağ	$0,76 \pm 0,12$	0,8	0,50-1,00	$0,79 \pm 0,17$	0,8	0,50-1,40	0,841	^m
Sol	$0,78 \pm 0,12$	0,8	0,50-1,20	$0,82 \pm 0,22$	0,8	0,50-1,90	0,354	^m
Max	$0,83 \pm 0,10$	0,8	0,50-1,20	$0,88 \pm 0,21$	0,8	0,60-1,90	0,397	^m

^m Mann-whitney u test

Subklinik ateroskleroz (CIMT \geq 0,9 mm) vaka grubunun %46,4 (n:32) 'ünde saptandı. Kontrol grubunda ise bu oran %39,7 (n:25) olarak saptandı. Subklinik ateroskleroz saptanması açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.438).

4.2 Vaka Grubunda Subklinik Ateroskleroz Saptanmasına Göre Alt Grup Analizleri

Vaka grubunda subklinik ateroskleroz (CIMT \geq 0,9 mm) saptanan ve saptanmayan hastalar arasında yaş anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.69).

Vaka grubunda ateroskleroz olan ve olmayan hastalar arasında sigara kullanım oranı anlamlı (p=0.063) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda subklinik ateroskleroz saptanan hastalarda SCORE2 skoru ateroskleroz saptanmayan hastalardan anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.004).

Vaka grubunda subklinik ateroskleroz saptanan hastalarda SCORE2 risk grubu ateroskleroz saptanmayanlardan anlamlı olarak farklıydı (p=0.01).

Bulgular Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8 Vaka grubunda subklinik ateroskleroz durumuna göre değişkenler

Vaka Grubu		CIMT<0.9 mm (n:37)				CIMT≥0.9 mm (n:32)				p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan				
Yaş	40-49	15		%23.8		10		%15.9		0.693	X ²
	50-59	10		%15.9		11		%17.5			
	60-69	12		%19.0		11		%17.5			
Aktif Sigara Kullanımı	Yok	21		%33.3		11		%17.5		0.063	X ²
	Var	16		%25.4		21		%33.3			
SCORE2 Skoru		5.7	±	2.9	5.4	8.2	±	3.7	7.9	0.004	^m
SCORE2 risk grubu		Kişi Sayısı		Oran%		Kişi Sayısı		Oran%		p	
Düşük-Orta		0		15.9		4		6.3		0.001	X ²
Yüksek		4		38.1		13		20.6			
Çok Yüksek		3		4.8		15		23.8			

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

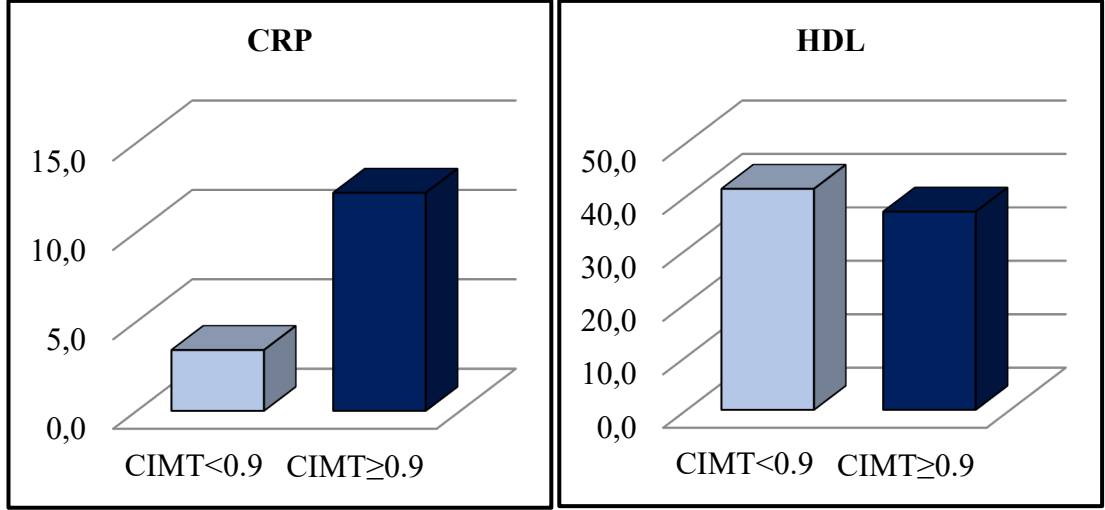
Tablo 9 Subklinik ateroskleroz ve laboratuvar parametreleri

	CIMT<0.9 mm (n:37)			CIMT≥0.9 mm (n:32)			p
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan	
Total Kolesterol	183.2	± 44.8	182.0	175.9	± 43.0	181.0	0.723 ^m
LDL	110.7	± 35.3	106.0	107.6	± 38.1	108.0	0.735 ^t
HDL	41.3	± 12.4	40.0	37.1	± 10.7	35.0	0.131 ^m
Trigliserit	160.4	± 90.6	150.0	158.1	± 74.3	149.0	0.880 ^m
Kreatinin	1.0	± 0.2	1.0	1.0	± 0.2	1.0	0.624 ^m
Glukoz	98.7	± 13.6	98.0	99.1	± 10.7	100.0	0.626 ^m
Üre	33.7	± 15.8	31.0	35.9	± 10.9	33.5	0.128 ^m
AST	17.9	± 7.3	16.0	20.4	± 18.2	17.0	0.957 ^m
ALT	26.2	± 13.5	23.0	23.9	± 10.3	22.0	0.731 ^m
CRP	3.4	± 3.1	3.0	12.2	± 26.3	5.0	0.013 ^m
Sedimentasyon	13.2	± 12.7	11.0	20.4	± 21.3	11.0	0.357 ^m

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

Vaka grubunda CIMT <0.9 mm ve ≥0.9 mm olan gruplar arasında total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, kreatinin, AKŞ, üre, AST, ALT, sedimentasyon değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda CIMT ≥0.9 mm olan grupta CRP değeri CIMT <0.9 mm olan gruptan anlamlı (p=0.013) olarak daha yüksekti.



Şekil 9 Subklinik ateroskleroz durumuna göre CRP ve HDL değerleri

Vaka grubunda CIMT <0.9 mm ve ≥0.9 mm olan gruplar arasında tedavi başlangıcı, güncel HIV RNA değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda CIMT <0.9 mm ve ≥0.9 mm olan gruplar arasında tedavi başlangıcı, güncel CD4 yüzdesi, CD4 sayısı, CD8 yüzdesi, CD8 sayısı, CD4/CD8 oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda CIMT <0.9 mm ve ≥0.9 mm olan gruplar arasında sifiliz öyküsü olması anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda CIMT <0.9 mm ve ≥0.9 mm olan gruplar arasında tanı süresi, tedavi rejimi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

HIV'e özgü takip ettiğimiz parametreler ile subklinik ateroskleroz ilişkisi Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10 CIMT ve HIV'e özgü parametrelerin değerlendirilmesi										
		CIMT<0.9 mm (n:37)				CIMT≥0.9 mm (n:32)				p
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan			
HIV RNA (x10³)										
Tedavi Başlangıç		885.7	± 1986.4	124.1		1227.3	± 2428.7	267.4	0.463	^m
Güncel		0.4	± 2.3	0.0		11.3	± 63.6	0.0	0.292	^m
CD4 %										
Tedavi Başlangıç		19.6	± 10.8	20.0		17.3	± 11.8	19.5	0.381	^t
Güncel		32.3	± 10.0	32.0		29.6	± 12.7	33.5	0.334	^t
CD4 Sayısı										
Tedavi Başlangıç		446.5	± 286.0	474.0		381.3	± 298.7	440.0	0.336	^m
Güncel		717.6	± 279.2	719.0		736.3	± 351.6	908.5	0.535	^m
CD8 %										
Tedavi Başlangıç		51.7	± 18.2	49.0		50.5	± 12.0	49.0	0.738	^t
Güncel		36.9	± 9.7	36.0		40.3	± 14.3	38.0	0.258	^t
CD8 Sayısı										
Tedavi Başlangıç		1046.4	± 477.3	913.0		959.3	± 420.0	851.0	0.485	^m
Güncel		838.5	± 395.3	708.0		988.4	± 563.4	805.0	0.271	^m
CD4/CD8 oranı										
Tedavi Başlangıç		0.48	± 0.37	0.44		0.63	± 1.55	0.37	0.323	^m
Güncel		0.94	± 0.46	0.90		0.88	± 0.57	0.76	0.420	^m
Sifiliz	Yok	19	%51.4			22	%68.8		0.142	^{x²}
	Var	18	%48.6			10	%31.3			
Tanı Süresi (Yıl)		7.7	± 3.6	7.0		8.3	± 4.4	7.0	0.603	^m

Tedavi Rejimi	a	28	%75.7		21	%65.6		0.359	X ²
	b	6	%16.2		6	%18.8			
	c	0	%0.0		4	%12.5			
	d	1	%2.7		1	%3.1			
	e	2	%5.4		0	%0.0			

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

a: BIC/FTC/TAF: tenofovir alafenamid/emtrisitabin +biktegravir

b: TDF/FTC+DTG: tenofovir disoproksil fumarat/ emtrisitabin+ dolutegravir

c: ABC/3TC/DTG: abakavir+ lamivudin + dolutegravir

d: DTG/3TC: dolutegravir + lamivudin

e: EVG/COB/TAF/FTC: tenofovir alafenamid/emtrisitabin+ kobisistat+ elvitegravir

5. TARTIŞMA

2024 yılı itibariyle tüm dünyada 39.9 milyon HIV ile yaşayan birey vardır ve %53'ü kadın cinsiyetten oluşmaktadır [4]. Ülkemizde 1985'ten 2024'e kadar doğrulama testi pozitif saptanmış ve bildirimi yapılmış 45.835 HİYB ve 2.438 AIDS vakası bulunmaktadır. HIV ve AIDS toplam olguların %81,8'i erkek cinsiyet, %18,2'si kadın cinsiyetten oluşmaktadır [5]. Çalışmamızda hastaların %81,2'si erkek cinsiyet, %18,8'i kadın cinsiyette olup ülkemiz verileri ile uyumlu görünmektedir.

Kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından tanımlanmış klasik risk faktörleri bulunmaktadır. İleri yaş bu faktörlerden en önemlisidir. Çalışmamız 40-69 yaş grubu ile tasarlanmış olup hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzerdir. Ancak 60 yaş üzeri hastalar vaka grubunda daha fazladır. Bir diğer risk faktörü olan sigara kullanımının HİYB'lerde genel popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [55]. Çalışmamızda ise vaka grubunun sigara kullanım oranı (%53,6) kontrol grubuna (%39,7) oranla daha fazla bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Türkiye İstatistik Kurumu 2022 verileri; ülkemizde 15 yaş ve üstü bireylerde sigara kullanım oranının %28,3 olduğu; erkeklerde bu oranın %41,3, kadınlarda ise %15,5 olduğunu göstermektedir [56]. Vaka grubumuzda sigara kullanımının ülkemizdeki genel popülasyondan daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Ayrıca vaka grubumuzda subklinik ateroskleroz saptananlarda sigara içme oranı daha yüksek olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p= 0.063$). HİYB'lerde artan KVH riski ve bu popülasyondaki artmış tütün kullanımının göz önünde bulundurularak hastaların sigara bırakılması konusunda teşvik edilmesi ve desteklenmesi önemlidir.

Çalışmamızda vaka grubunda sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde; Magdalena ve meslektaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde hipertansiyon prevalansının HIV ile enfekte olmayan popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür [57].

Klasik KVH risk faktörlerinden bir diğeri de obezitedir. Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi anlamlı farklılık göstermemiştir.

D:A:D çalışmasından elde edilen sonuçlar ile HİYB'lerde VKİ değişikliklerin KVH ve diyabetes mellitus (DM) gelişim riskine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada VKİ artışı KVH risk artışı ile ilişkilendirilmemiş olup DM insidans artışı ile ilişkili bulunmuştur [58].

Klasik KVH risk faktörlerinden biri de DM'dir. Çalışmamızda kullandığımız SCORE2 bilinen DM tanısı olanlar için uygun değildir. DM hastaları için SCORE2-Diyabet olarak ayrı bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. DM tanısı olması vaka ve kontrol grubumuz için dışlama kriterlerindedir.

Güncel kılavuzlarda HIV ile yaşayan bireylerde SCORE2 skorlama sisteminin kullanılması önerilmektedir [10]. HİYB'ler ile genel popülasyondan bireylerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşa göre düzeltilmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalık insidans oranında %73'lük bir artış tespit edilmiş. HİYB'lerde KVH insidans oranı, genel popülasyondaki kendilerinden 10 yaş daha yaşlı bireylere eşit bulunmuştur. Bu farkın katılımcılarında sigara içme, diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin daha yüksek prevalansı ile açıklanabileceği belirtilmiştir [59]. Çalışmamızda SCORE2 ile değerlendirilen KVH risk skorlaması ile HİYB'lerde daha yüksek skorlar elde edilmiş, vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

SCORE2 hesaplamasında hastanın yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, sistolik tansiyon, total kolesterol ve HDL kolesterol kullanılmakta ve ülkelere göre ayarlanmış skalaya göre değerlendirilmektedir. Çalışmamızda HİYB'ler SCORE2 değerlendirmesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek skor aldı ve daha riskli görüldü. Vaka grubumuz kontrol grubundan daha yüksek sigara içme oranlarına sahipti, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olmakla beraber riskin daha yüksek çıkmasında katkısı olabilir. Ayrıca vaka grubunda 60 yaş üstü hastalar %33,3 kontrol grubunda ise %15,9 oranda olması sebebi ile skorun vaka grubu lehine yüksek olmasında katkı sağlamış olması muhtemel gözükmektedir. Vaka grubunda HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşüktü. Sistolik tansiyonun vaka grubunda istatistiksel olarak daha yüksek

saptanması da SCORE2 değerlendirmesinde vaka grubunun daha yüksek skor almasını açıklayabilmektedir.

Türkiye'deki 20 üçüncü basamak merkezde, 40-75 yaş aralığındaki 1425 HİYB arasında gerçekleştirilen retrospektif kesitsel bir çalışmada hastaların SCORE2 skorları hesaplanmış ve %71,7'sinin yüksek ila çok yüksek risk grubunda olduğu saptanmış [60]. Çalışmamızda vaka grubunun SCORE2 risk gruplarına baktığımızda düşük-orta riskli %20,3, yüksek riskli %53,6, çok yüksek riskli %26,1 olarak saptanmış olup; yüksek ila çok yüksek risk grubunun toplamda %79,7 oranda olduğu görülmekte olup sonuçlar bu literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Karotis intima media kalınlığı, karotis arter duvarı intima ve media katmanlarının arasının ölçülmesiyle elde edilir. Ölçüm doopler ultrason ile yapılmaktadır ve düşük maliyetli, invaziv olmayan ve tekrarlanabilecek bir değerlendirmedir. Herhangi bir semptomu bulunmayan kişilerin KVH risk değerlendirmesine yardımcı olarak CIMT ölçümünün de kullanılabileceği önerisi mevcuttur [52, 61, 62]. Aynı zamanda antilipidemik tedavi gibi KVH için önleyici yaklaşımların takibinde fayda sağlayabileceği öngörülmektedir [63].

Çalışmamız 40-69 yaş arası katılımcılar ile gerçekleştirilmiş olup, vaka ve kontrol grubumuz arasında CIMT değeri açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcut olup sonuçlar değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda subklinik ateroskleroz belirteci olarak CIMT 0.9 mm ve üstü olarak ele alındı, fakat literatüre baktığımızda ülkelere göre bu değeri 0.78 mm gibi farklı değerlerde de ele alabildikleri görülmektedir. CIMT değerlerinin etnik kökene göre de değişiklik gösterdiği bildiren çalışmalar vardır [51, 64, 65].

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü HIV-KVH iş birliğine katılan beş kohortta 6-75 yaş aralığında katılımcılara CIMT ölçümü yapılmış; 867 HIV ile yaşayan erkek ve 338 enfekte olmayan erkek ve 696 HIV ile yaşayan kadın ve 246 enfekte olmayan kadın katılımcı incelenmiş. Hem orta yaşlı (30-49 yaş) hem de yaşlı yetişkinler (50-75 yaş) arasında, HIV ile yaşayan katılımcıların CIMT değerleri kontrol grubundaki katılımcılara benzer veya daha düşük saptanmıştır. Buna karşılık, 6-29 yaş arasındakilerde HIV ile yaşayan bireylerde daha yüksek CIMT değerleriyle ilişkilendirilmiştir. HIV ile yaşayan katılımcılar arasında, daha yüksek

sistolik kan basıncı ve daha düşük HDL değerlerinin CIMT ile ilişkileri yaşla birlikte güçlendiği saptanmıştır [66].

Kenya'da 30 yaş üstü 262 kişi ile yapılan kesitsel çalışmada HIV ile enfekte olmanın CIMT üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır [67].

Çok merkezli bir kohort çalışmasında; %74'ü HIV ile yaşamakta olan 1011 kadın ve %65'i HIV ile yaşamakta olan 811 erkek ile 2004-2013 yılları arasında tekrarlanan karotis arter ultrason görüntülemesi ile prospektif olarak incelenmiş. Ortalama komon karotis arter IMT(CCA-IMT) arttığı (kadınlarda 725 ila 752 μm , erkeklerde 757 ila 790 μm), ancak CCA-IMT artışının hem kombine hem de cinsiyete özgü analizlerde HIV serostatusuna göre farklılık göstermediği saptanmış. HIV ile yaşayan bireyler, kardiyometabolik faktörler ayarlandığında, HIV enfeksiyonu olmayan bireylere kıyasla yeni plak oluşumu açısından 1,6 kat daha fazla risk taşıdığı; bu ilişkinin cinsiyete göre benzer olduğu görülmüştür. Artan plak, HIV ile enfekte olmayan bireylere kıyasla virolojik olarak baskılanmış HIV ile yaşayan bireylerde de görülmüştür. Tedavi başlangıcında CD4 sayısı ≥ 500 hücre/ μL olan HİYB'lerde plak riski, HIV enfekte olmayan bireylerden istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. HIV enfeksiyonu varlığının , kadınlarda ve erkeklerde fokal plak saptanmasında artışla ilişkili olarak bulunmuş, fakat CIMT değerinin HIV serostatusuna göre farklılık göstermediği saptanmıştır [68] olup bulgular çalışmamızla uyumlu görülmektedir.

Uganda'da antiretroviral tedavi gören 40 yaş üstü 155 HİYB, 154 katılımcıdan oluşan kontrol grubu ile prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında katılımcılar ortalama dört yıl takip edilmiş, her yıl KVH risk faktörleri ve karotis ultrason ölçümleri hakkında veri toplanmış. Çalışmanın başlangıcında, HIV serostatusuna göre ortalama CIMT'de fark saptanmamıştır (0,665'e karşı 0,680 mm, $p= 0,15$). Çok değişkenli modellerde, artan yaş, kan basıncı ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol daha yüksek CIMT ile ilişkilendirilmiştir ($p < 0,05$), ancak CIMT'deki yıllık değişimin HIV serostatusuna göre de farklı olmadığı saptanmıştır [69].

İnme geçirmiş 168 hastanın dahil edildiği ve hastaların %36,9'sinin (62 kişi) HİYB olduğu bir çalışmada, ortalama CIMT, HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda HİYB'lere kıyasla daha yüksek saptanmış ($0,79 \pm 0,19$ mm'ye karşı $0,69 \pm 0,18$ mm, $p = 0,0021$). Ancak yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı,

toplam kolesterol, vücut kitle indeksi ve inme etiyojisi ayarlandıktan sonra, gruplar arasında ortalama CIMT'de farkı olmadığı HIV ile enfekte olma durumunun CIMT üzerinde etkiye sahip olmadığı, CIMT'nin ana belirleyicilerinin yaş ve hipertansiyon olduğu saptanmıştır [70].

Yüz yirmi iki HIYB ile yapılan kesitsel bir çalışmada Framingham skoru, CIMT ve inflamatuvar biyobelirteçler (IL6, IL1- β , TNF- α , yüksek hassasiyetli CRP, sVCAM-1 ve sICAM-1) analiz edilmiş ateroskleroz prevalansı %42,6 (n=52) saptanmış. Kırk yaşından büyük ve orta veya yüksek Framingham skoruna sahip hastaların tek değişkenli analizde ateroskleroz geliştirme olasılığı daha yüksek görülmüş. CRP, İnflamatuvar sitokin düzeylerinin ateroskleroz varlığıyla ilişkisi saptanmamıştır [71].

2019'da yayınlanan sistemik bir analizde yirmi çalışma ele alınmış ve 7948 katılımcının (4656 HIYB; 3292 kontrol) verileri incelenmiş. HIV ile enfekte grup ile kontrol grubu arasındaki CIMT'nin ortalama bir yıllık değişiminde anlamlı fark saptanmamıştır. Analizdeki 17 kesitsel çalışmada ise CIMT'deki ortalama fark HIV ile yaşayan kişilerde enfekte olmayan kişilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek görülmüştür. Bunun nedeni olarak kesitsel çalışmalarda sonuçları etkileyebilecek faktörlerin bulunmasından ve HIV enfeksiyonunun kendi etkileri ile antiretroviral tedavinin kümülatif etkilerinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca ART altında takip edilenlere kıyasla, ART almayan hastalarda da CIMT'de önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır [72].

Hsue ve arkadaşlarının çalışmasında 148 HIYB ve 63 HIV ile enfekte olmayan grubun CIMT değerleri ölçülmüş. Bir yıl sonrasında ise ölçümler tekrarlanmıştır. İlk ölçümlere göre; HIV hastalarında CIMT 0.91 ± 0.33 mm ve kontrol grubunda CIMT 0.74 ± 0.17 mm olarak saptanmış ve anlamlı fark görülmüş ($p = 0.0001$). Bir yıl sonrasında CIMT değerindeki ilerlemenin, HIYB'lerde kontrol grubundan daha hızlı olduğu ($p= 0.002$) saptanmıştır. Çok değişkenli analiz sonuçlarında ise Latin ırkına ait olma, yaş ve CD4 T lenfosit sayısının mm^3 'te 200'ün altında saptanmasının CIMT progresyonu için prediktör faktörler olduğu saptanmıştır [64].

Ülkemizde yapılmış, hasta grubu 66 HIYB ve kontrol grubu 40 kişiden oluşan bir çalışmada hasta grubunun ortalama yaşı $39,8 \pm 11,8$ yıl, kontrol grubunda ise

40,4±12,6 yıl olarak belirtilmiş. Hasta ve kontrol grubunda medyan CIMT değeri sırasıyla 0,92 mm (0,45-1,45 mm) ve 0,55 mm(0,35-1,25 mm) olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun CIMT sonuçları arasındaki fark 18-59 yaş aralığında anlamlı olmakla birlikte, ileri yaşlarda bu fark ortadan kalkmakta olduğu belirtilmiştir [73].

Hindistanda yapılan 2022 tarihli bir çalışmada ise CIMT ve CRP'nin ART kullanan hastalarda ART kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu durum proteaz inhibitörü içeren rejim kullanımı ile açıklanmıştır [74].

Çalışmamızdaki tüm HİYB'ler ART altında izlenmekteydi. Güncel tedavi olarak proteaz inhibitörlü rejim kullanan hastamız yoktu.

ABD'de, Grunfeld ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı geniş çaplı bir çalışmada 433 HIYB ve 5749 kişilik kontrol grubunun CIMT ölçümleri yapılmış ve internal karotis arterden yapılan ölçümler gruplar arasında farklı saptanmış iken, kommon karotis arter intima media kalınlık ölçümü gruplar arasında benzer saptanmıştır [75].

Literatürde HIYB'ler için birçok CIMT değerlendirmesi bulunmaktadır. Genel popülasyona kıyasla HIYB'lerde CIMT değerinde artış, azalış ya da fark saptanmayan birçok çalışma mevcuttur [66, 70, 73, 76]. Bazı çalışmalar CIMT farkının özellikle daha genç yaşta mevcut olduğu ileri yaşta bu farkın ortadan kalktığını göstermiştir [66, 73]. HIV'in karotis arter yapısı üzerindeki etkileri yaşam boyunca farklılık gösterebilir, kardiyovasküler hastalık yükünün geleneksel belirleyicileri daha büyük bir rol oynarken, HIV yaşlı yetişkinlerde genç yetişkinlere ve çocuklara göre daha az rol oynadığı öngörülmektedir. Yaşlanma ile beraber geleneksel KVH risk faktörlerinin toplam etkilerinin HIV'in kendine özgü etkilerinden daha baskın ve önde olabileceğini düşündürmektedir.

HİYB'lerde klinik olarak belirgin KVH ve CIMT ile ilişkili olarak birçok inflamatuvar belirtecin incelendiği sistemik bir analizde CRP, IL-6 ve d-dimer KVH oluşumuyla ilişkili olarak en sık değerlendirilen belirteçler olarak saptanmış. CRP, IL-6 ve d-dimer düzeylerinin artması KVH riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken inflamasyon belirteçleri ile CIMT arasında bir ilişki saptanmamıştır [77].

Hsue ve arkadaşlarının yapmış olduğu 96 haftalık prospektif bir kohort çalışmasında; ART almamış HIV ile yaşayan yetişkinler ve eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunun CIMT ilerlemesi ve inflamasyonla ilişkisini değerlendirilmiştir. CIMT vaka ve kontrol grubunda anlamlı şekilde artış gösterdiği ve artışın benzer olduğu saptanmıştır. HIV ile yaşayan bireylerde CIMT ilerlemesinin bağımsız öngörücüleri daha yüksek sistolik kan basıncı, toplam kolesterol ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein olarak belirlenmiştir [64]. Hsue ve meslektaşları tarafından tanımlanan kohort, tek değişkenli analizde başlangıçta CRP'de iki kat artış ile CIMT arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş, ancak bu ilişkinin çok değişkenli analizde ortadan kalktığı belirtilmiştir [76, 77]

Genel popülasyondaki hasta verileri ile yapılan bir meta-analizinde, CRP ve fibrinojen değerleri ile CIMT arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [78].

Çalışmamızda HIYB'de CIMT ≥ 0.9 (subklinik ateroskleroz) saptanan grupta CRP sonucu CIMT < 0.9 saptanan gruptan anlamlı ($p=0.013$) şekilde daha yüksek saptandı veriler literatür ile uyumlu görüldü.

CRP, IL-6 ve d-dimer düzeylerinin KVH ile ilişkili olduğu bulgusu, genel popülasyondaki ve kronik inflamatuvar rahatsızlıkları (psöriazis, romatoid artrit gibi) olan popülasyonlardaki bulgularla uyumludur [79-82]

HIV enfeksiyonunun kendisinin ve ART kullanımının lipit metabolizmasında değişikliklere sebep olabildiği bilinmektedir. Antiretroviral Tedavinin Yönetimine Yönelik Stratejiler (SMART) çalışmasında ART kesilmesi sonrasında total kolesterol ve LDL düzeylerinde düşüş görülmüş, ancak HDL düzeyinin de düşmesiyle birlikte istenmeyen bir total kolesterol/HDL oranının oluştuğu gösterilmiştir [83]. Riddler ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada HIYB'lerde HDL, LDL, TG düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir [84]. ART kullanımı ve spesifik olarak PI kullanımı dislipidemiye sebep olabilmekte, trigliserit düzeylerinde daha fazla artış ve HDL'de düşüş izlenebilmektedir. Grunfeld ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada ise ART'den bağımsız olarak HIV ile enfekte bireylerin TG düzeylerinde artış ve HDL ile total kolesterol düzeylerinde ise düşüş olduğu saptanmıştır [85]. Çalışmamızda Grunfeld ve meslektaşlarının çalışmasına benzer olarak vaka grubunun HDL değerleri kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine

çalışmamızda LDL vaka grubunda daha düşük saptandı, Trigliserit düzeyleri ise vaka grubunda kontrol grubundan daha yüksek bulundu LDL ve TG açısından gruplar açısından fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamız vaka grubunun tamamı ART altında izlenmekteydi bu sebeple ART kullanımının dislipidemideki bağımsız etkisi değerlendirilememiştir.

HDL ve LDL partikülleri boyut olarak heterojendir; büyük olan HDL daha kardiyoprotektiftir [86]. ART ile tedavi edilen HIV ile yaşayan bireyleri lipid panelleriyle inceleyen bir çalışmada, bu bireylerde LDL artışı ve HDL düşüşü ve bozulmuş kolesterol eflüks kapasitesi olduğunu saptamıştır [87].

Avusturya HIV kohort çalışmasında 1997 ve 2014 yılları arasında tüm nedenlere bağlı ölümler analiz edildiğinde AIDS'i tanımlamayan maligniteler nedeniyle ölümler arttığı görülmüş. CD4 sayılarıyla karşılaştırıldığında, daha düşük CD4 sayıları AIDS'le ilişkili hastalıklar, karaciğer ile ilişkili hastalıklar, AIDS dışı enfeksiyonlar ve AIDS'i tanımlamayan maligniteler nedeniyle ölüm riskini artırdığı, ancak kardiyovasküler mortalite için anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir [88].

Tayland'da 50 yaş üstü 316 HİYB ile yapılan bir çalışmada ileri yaş ve düşük CD4 hücre sayısı (< 200 hücre/mm³) subklinik ateroskleroz (CIMT >0.9) ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir [89]. Yine Tayland'da yapılan başka bir çalışmada da güncel HIV RNA, CD4 + T hücre sayısı , total kolesterol ve LDL kolesterol, CIMT artışı ile ilişkilendirilmemiştir [53].

Ülkemizde yapılmış bir çalışmada CIMT ile CD4 sayısı, CD4/CD8 oranı, CRP, sedimentasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [90].

Kenya'da 262 kişi yapılan bir çalışmada da CD4 sayısı, viral yük ve ART rejimi değişikliklerinin CIMT'deki farklılıklarla ilişkili olmadığı saptanmıştır [67].

Uganda'da 245 HİYB ile yapılan çalışmada CD4 sayısı, ART kullanımı ve özel olarak proteaz inhibitörü kullanımı subklinik ateroskleroz ile ilişkilendirilmemiştir [91]. Güney Afrika'da yapılan başka bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde CD4 sayısı ile subklinik ateroskleroz varlığı açısından fark saptanmamıştır [70].

Brezilya’da 649 hasta ile yapılan kohortta , geleneksel KVH risk faktörlerinin HIV ile yaşayan bireylerde CIMT artışı için HIV'e özgü CD4 sayısı gibi parametrelerden daha önemli olduğu gösterilmiştir [92].

Çalışmamızda HIV RNA, CD4-CD8 T hücre sayısı ve CD4/CD8 oranının subklinik ateroskleroz saptanması ile ilişkisi saptanmadı.

HIV’e özgü takip ettiğimiz viral yük CD4, CD8 T hücre sayısı ve oranı, viral yük gibi parametreler bazı çalışmalarda anlamlı farklılıklar saptanması ile ilişkilendirilmiştir.

Üç yüz seksen dokuz katılımcıyla iki yıllık CIMT takibi yapılan bir çalışmada virolojik baskılanmanın devam ettiği katılımcılarda CIMT’nın daha yavaş ilerlediği gösterilmiştir [93].

ART altında izlenen 96 HİYB’de üç yıllık izlem ile yapılan bir çalışmada CD4/CD8 oranının tersine dönmesinin (<1) CIMT ilerlemesiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [94].

İki bin beş hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise CD4 T hücre sayısının <500 hücre/mm³ olması, geleneksel KVH risk faktörlerine benzer olarak bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir [95].

6.SONUÇ

HIYB'ler etkin ART kullanımı ve viral baskılanma sağlanması durumunda dahi genel popülasyona göre artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski göz önünde bulundurulduğunda, KVH riskinin doğru tahmin edilebilmesi alınabilecek önlemler açısından oldukça önemlidir. Çalışmamız sonucunda vaka grubunda KVH riski SCORE2 ile değerlendirildiğinde kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmış daha riskli görülmüştür. Bu durum vaka grubunda HDL kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanması, sistolik kan basıncının kontrol grubundan daha yüksek olması ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla beraber sigara içme oranının vaka grubunda daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmamız karotis intima media kalınlığı açısından değerlendirildiğinde vaka grubunun %46,4'ünde, kontrol grubunun ise %39,7'sinde CIMT $\geq 0,9$ mm saptanmış olup, subklinik ateroskleroz oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.

SCORE2 ile düşük riskli saptanan hastaların %6,3'ünde subklinik ateroskleroz saptanmıştır. Skorum sistemleri ile düşük riskli saptanan olgularda subklinik ateroskleroz bulunabileceği hatırlanmalı ve invaziv olmayan, ucuz ve tekrarlanabilir bir ölçüm olan CIMT ölçümü ile hastaların değerlendirilmesi faydalı olabilir.

HIV'nin hem kendine özgü etkileri hem de kullanılan antiretroviral rejimlerin etkileri ile lipid metabolizmasında bozulma yapabileceği bilinmektedir ve hastalar bu açıdan da sıkı takip edilmeli ve önlemler alınmalıdır.

Vaka grubunda subklinik ateroskleroz olan grupta CRP anlamı olarak daha yüksek saptanmıştır. HIV'e özgü parametrelerde (tanı süresi, tedavi rejimi, HIV RNA, CD4+/CD8+ T hücre sayısı) subklinik ateroskleroz saptanması açısından fark görülmemiştir. Çalışmamız kısıtlı sayıda katılımcı ile gerçekleştirilmiş olup ART tedavi rejimleri arasında anlamlı olabilecek karşılaştırma yapılamamıştır.

Karotis intima media kalınlığının kardiyovasküler riski doğru tespit etmesi, kan lipid profilinin değişimi için daha fazla katılımcı ile prospektif çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Achhra, A.C., et al., *Assessing cardiovascular risk in people living with HIV: current tools and limitations*. Current HIV/AIDS Reports, 2021. **18**: p. 271-279.
2. Zhu, S., et al., *Higher cardiovascular disease risks in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Global Health, 2024. **14**.
3. Shah, A.S., et al., *Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis*. Circulation, 2018. **138**(11): p. 1100-1112.
4. *UNAIDS 2024 epidemiological estimates*. 2024.
5. *Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü HIV/AIDS istatistikleri*. 2024.
6. Bennett, J.E., MD, Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition*. 2020: p. 1672.
7. Deniz Gökengin, V.K., Behice Kurtalan, and S.Ü. Fehmi Tabak, *HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı*. 2024. **3.0**.
8. WHO, *WHO HIV/AIDS Fact Sheets*. 2024.
9. UNAIDS, *UNAIDS Data Book*. 2024.
10. Jürgen Rockstroh and Juan Ambrosioni, J.-M.M., Giovanni Guaraldi, Alan Winston, Christoph Boesecke, Paola Cinque, Alasdair Bamford *European AIDS Clinical Society (EASC) Guidelines v 12.0 2023*. **12**.
11. Kaur, U.S., et al., *High Abundance of genus Prevotella in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy*. Scientific reports, 2018. **8**(1): p. 17679.
12. Kanmogne, G.D., *HIV infection, antiretroviral drugs, and the vascular endothelium*. Cells, 2024. **13**(8): p. 672.
13. Moreira Guimaraes, M., et al., *Coronary heart disease risk assessment in HIV-infected patients: a comparison of Framingham, PROCAM and SCORE risk assessment functions*. International journal of clinical practice, 2010. **64**(6): p. 739-745.
14. Herrera, S., J. Martínez-Sanz, and S. Serrano-Villar, *HIV, cancer, and the microbiota: common pathways influencing different diseases*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 1466.

15. Deeks, S.G., R. Tracy, and D.C. Douek, *Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection*. *Immunity*, 2013. **39**(4): p. 633-645.
16. Pinto, D.S. and M.J.L.V. da Silva, *Cardiovascular disease in the setting of human immunodeficiency virus infection*. *Current cardiology reviews*, 2018. **14**(1): p. 25-41.
17. Poznyak, A.V., et al., *Atherosclerosis in HIV patients: what do we know so far?* *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. **23**(5): p. 2504.
18. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Journal of the American College of cardiology*, 2019. **74**(10): p. e177-e232.
19. Feinstein, M.J., et al., *Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2019. **140**(2): p. e98-e124.
20. Haji, M., et al., *Clinical outcomes after acute coronary syndromes or revascularization among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Network Open*, 2024. **7**(5): p. e2411159-e2411159.
21. Durstenfeld, M.S., et al., *HIV-Associated Heart Failure: Phenotypes and Clinical Outcomes in a Safety-Net Setting*. *medRxiv*, 2024.
22. Quiros-Roldan, E., et al., *Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: a population-based study from 2000 to 2012*. *AIDS care*, 2016. **28**(12): p. 1551-1558.
23. Zanni, M.V., et al., *Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men*. *Aids*, 2013. **27**(8): p. 1263-1272.
24. Walker, J.A., et al., *Anti- α 4 Integrin Antibody Blocks Monocyte/Macrophage Traffic to the Heart and Decreases Cardiac Pathology in a SIV Infection Model of AIDS*. *Journal of the American Heart Association*, 2015. **4**(7): p. e001932.
25. Augustemak de Lima, L.R., et al., *Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVE Health Study*. *PloS one*, 2018. **13**(1): p. e0190785.
26. Deeks, S.G., et al., *HIV infection*. *Nature reviews Disease primers*, 2015. **1**(1): p. 1-22.
27. Kuller, L.H., et al., *Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection*. *PLoS medicine*, 2008. **5**(10): p. e203.

28. Tenorio, A.R., et al., *Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment*. The Journal of infectious diseases, 2014. **210**(8): p. 1248-1259.
29. Sinha, A., et al., *Role of T-cell dysfunction, inflammation, and coagulation in microvascular disease in HIV*. Journal of the American Heart Association, 2016. **5**(12): p. e004243.
30. Subramanian, S., et al., *Arterial inflammation in patients with HIV*. Jama, 2012. **308**(4): p. 379-386.
31. Walker, J.A., et al., *Elevated numbers of CD163+ macrophages in hearts of simian immunodeficiency virus-infected monkeys correlate with cardiac pathology and fibrosis*. AIDS research and human retroviruses, 2014. **30**(7): p. 685-694.
32. Bilgiç, Z. and B. Kayaaslan, *HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyon ve mikrobiyota ilişkisi*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2021. **74**(1): p. 10-16.
33. Brenchley, J.M., et al., *Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **112**(7): p. 2826-2835.
34. Dubourg, G., et al., *Microbiome of HIV-infected people*. Microbial pathogenesis, 2017. **106**: p. 85-93.
35. Rasmussen, L.D., et al., *Myocardial infarction among Danish HIV-infected individuals: population-attributable fractions associated with smoking*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(9): p. 1415-1423.
36. Karabay, O. and M. KARABAY, *HIV/AIDS hastalarında kalp ve damar hastalıkları*. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017. **2**(3): p. 31-46.
37. Guo, F., et al., *Cardiovascular disease risk among Chinese antiretroviral-naïve adults with advanced HIV disease*. BMC infectious diseases, 2017. **17**: p. 1-10.
38. Masenga, S.K., et al., *Hypertension and metabolic syndrome in persons with HIV*. Current hypertension reports, 2020. **22**: p. 1-8.
39. Group, D.S., *Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(17): p. 1723-1735.
40. Worm, S.W., et al., *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data*

- collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *The Journal of infectious diseases*, 2010. **201**(3): p. 318-330.
41. Sax, P.E., et al., *Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials*. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. **71**(6): p. 1379-1389.
 42. Group, D.C.o.A.E.o.A.-H.d.S., *Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study*. *Aids*, 2010. **24**(10): p. 1537-1548.
 43. Venter, W.D., et al., *Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial*. *The lancet HIV*, 2020. **7**(10): p. e666-e676.
 44. Shor-Posner, G., et al., *Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection*. *The American journal of medicine*, 1993. **94**(5): p. 515-519.
 45. Suarez-Zdunek, M.A., et al., *Cytomegalovirus Antibodies and Coronary Artery Disease in People with HIV: A Cohort Study*. *Viruses*, 2025. **17**(2): p. 231.
 46. Clumeck, N., et al., *A Randomized, Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results*. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2014. **65**(3): p. e121-e124.
 47. Haugaard, S.B., et al., *Tumor necrosis factor α is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy*. *Metabolism*, 2006. **55**(2): p. 175-182.
 48. Collaboration, E.C.R. and S.W. Group, *SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe*. *European Heart Journal*, 2021. **42**(25): p. 2439-2454.
 49. Lorenz, M.W., et al., *Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*. *Stroke*, 2006. **37**(1): p. 87-92.
 50. Simova, I., *Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement*. *J Cardiol Pract*, 2015. **13**(21): p. 1-14.

51. Breton, C.V., et al., *Carotid artery intima-media thickness in college students: race/ethnicity matters*. *Atherosclerosis*, 2011. **217**(2): p. 441-446.
52. van den Munckhof, I.C., et al., *Relation between age and carotid artery intima-medial thickness: a systematic review*. *Clinical cardiology*, 2018. **41**(5): p. 698-704.
53. Chanthong, P., et al., *Echocardiography and carotid intima–media thickness among asymptomatic HIV-infected adolescents in Thailand*. *Aids*, 2014. **28**(14): p. 2071-2079.
54. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis*. *Circulation*, 2007. **115**(4): p. 459-467.
55. Johnston, P.I., et al., *Worldwide relative smoking prevalence among people living with and without HIV*. *Aids*, 2021. **35**(6): p. 957-970.
56. Kurumu, T.İ., *Türkiye Sağlık Araştırması, 2022*. 01 Haziran 2023. **49747**.
57. Rogalska-Płońska, M., et al., *Hypertension, dyslipidaemia, and cardiovascular risk in HIV-infected adults in Poland*. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, 2017. **75**(12): p. 1324-1331.
58. Petoumenos, K., et al., *Effect of changes in body mass index on the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus in HIV-positive individuals: results from the D: A: D study*. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2021. **86**(5): p. 579-586.
59. Delabays, B., et al., *Cardiovascular risk assessment in people living with HIV compared to the general population*. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2022. **29**(4): p. 689-699.
60. Tigen, E.T., et al., *Prevalence of Cardiovascular Disease and Comparison of Risk Category Predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation Score-2 and 4 Other Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools Among People Living with Human Immunodeficiency Virus in Türkiye*. *Anatolian Journal of Cardiology*, 2024. **28**(12): p. 584.
61. Bots, M.L., et al., *Carotid intima-media thickness measurements: relations with atherosclerosis, risk of cardiovascular disease and application in randomized controlled trials*. *Chinese medical journal*, 2016. **129**(2): p. 215-226.
62. Brott, T.G., et al., *2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American college of cardiology*

- foundation/American heart association task force on practice guidelines, and the American stroke association, American association of neuroscience nurses, American association of neurological surgeons, American college of radiology, American society of neuroradiology, congress of neurological surgeons, society of atherosclerosis imaging and prevention, society for cardiovascular angiography and interventions, society of interventional radiology, society of neurointerventional surgery, society for vascular medicine, and society for vascular surgery developed in collaboration with the American academy of neurology and society of cardiovascular computed tomography. Journal of the American College of Cardiology, 2011. 57(8): p. e16-e94.*
63. Crouse, J.R., et al., *Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial.* Jama, 2007. **297**(12): p. 1344-1353.
 64. Hsue, P.Y., et al., *Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection.* Circulation, 2004. **109**(13): p. 1603-1608.
 65. Gijssberts, C.M., et al., *Race/ethnic differences in the associations of the Framingham risk factors with carotid IMT and cardiovascular events.* PloS one, 2015. **10**(7): p. e0132321.
 66. Hanna, D.B., et al., *HIV infection and carotid artery intima-media thickness: pooled analyses across 5 cohorts of the NHLBI HIV-CVD collaborative.* Clinical Infectious Diseases, 2016. **63**(2): p. 249-256.
 67. Farrant, M.T., et al., *Association of HIV, cardiovascular risk factors, and carotid intimal media thickness: a cross-sectional study in Western Kenya.* Medicine, 2022. **101**(47): p. e31366.
 68. Hanna, D.B., et al., *HIV infection is associated with progression of subclinical carotid atherosclerosis.* Clinical Infectious Diseases, 2015. **61**(4): p. 640-650.
 69. Siedner, M.J., et al., *Treated HIV infection and progression of carotid atherosclerosis in rural Uganda: a prospective observational cohort study.* Journal of the American Heart Association, 2021. **10**(12): p. e019994.
 70. Sadiq, E., et al., *Lack of impact of HIV status on carotid intima media thickness in a cohort of stroke patients in South Africa.* Journal of the neurological sciences, 2024. **465**: p. 123186.

71. Falcão, M.d.C.B.d.A., et al., *Association of biomarkers with atherosclerosis and risk for coronary artery disease in patients with HIV*. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2012. **99**: p. 971-978.
72. Msoka, T.F., et al., *The effect of HIV infection, antiretroviral therapy on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis*. *Life sciences*, 2019. **235**: p. 116851.
73. Bilgiç, Z., et al., *The Relationship of Carotid and Brachial Artery Wall Thickness Measurement with Cardiovascular Risk Scoring in Individuals Living with HIV*. *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*, 2024. **6**(3): p. 164.
74. Gupta, P.K., et al., *Effect of antiretroviral therapy on cardiac risk markers in people living with HIV/AIDS*. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, 2022. **43**(1): p. 52-55.
75. Grunfeld, C., et al., *Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study*. *Aids*, 2009. **23**(14): p. 1841-1849.
76. Hsue, P.Y., et al., *Carotid intima-media thickness progression in HIV-infected adults occurs preferentially at the carotid bifurcation and is predicted by inflammation*. *Journal of the American Heart Association*, 2012. **1**(2): p. e000422.
77. Vos, A.G., et al., *Pro-inflammatory markers in relation to cardiovascular disease in HIV infection. A systematic review*. *PloS one*, 2016. **11**(1): p. e0147484.
78. Willeit, P., et al., *Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration*. *European journal of preventive cardiology*, 2016. **23**(2): p. 194-205.
79. Willeit, P., et al., *Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses*. *PloS one*, 2013. **8**(2): p. e55175.
80. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. *New England journal of medicine*, 2004. **350**(14): p. 1387-1397.
81. Goodson, N.J., et al., *Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year*

- followup study of a primary care–based inception cohort. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2005. 52(8): p. 2293-2299.*
82. Pirro, M., et al., *Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. European Journal of Preventive Cardiology, 2015. 22(8): p. 1027-1035.*
83. Group, S.f.M.o.A.T.S., *CD4+ count–guided interruption of antiretroviral treatment. New England Journal of Medicine, 2006. 355(22): p. 2283-2296.*
84. Riddler, S.A., et al., *Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. Jama, 2003. 289(22): p. 2978-2982.*
85. Grunfeld, C., et al., *Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. 74(5): p. 1045-1052.*
86. Mora, S., et al., *Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation, 2009. 119(7): p. 931-939.*
87. Bowman, E. and N.T. Funderburg, *Lipidome abnormalities and cardiovascular disease risk in HIV infection. Current HIV/AIDS Reports, 2019. 16: p. 214-223.*
88. Leierer, G., et al., *A lower CD4 count predicts most causes of death except cardiovascular deaths. The Austrian HIV Cohort Study. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021. 18(23): p. 12532.*
89. Siwamogsatham, S., et al., *Low CD4 Cell Counts Are Associated with Carotid Plaque and Intima–Media Thickness in Virologically Suppressed HIV-Infected Asians Older Than 50 Years. AIDS Research and Human Retroviruses, 2019. 35(11-12): p. 1160-1169.*
90. Çakırca, T.D., M. Göktepeli, and T. Bal, *HIV ile Yaşayan Bireylerde İmmunolojik ve İnflamatuar Belirteçler ile Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Dicle Tıp Dergisi, 2022. 49(4): p. 717-724.*
91. Ssinabulya, I., et al., *Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. PloS one, 2014. 9(2): p. e89537.*
92. Pacheco, A.G., et al., *Traditional risk factors are more relevant than HIV-specific ones for carotid intima-media thickness (cIMT) in a Brazilian cohort of HIV-infected patients. PloS one, 2015. 10(2): p. e0117461.*

93. Baker, J.V., et al., *Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort*. *Clinical infectious diseases*, 2011. **53**(8): p. 826-835.
94. Bernal Morell, E., et al., *The CD4/CD8 ratio is inversely associated with carotid intima-media thickness progression in human immunodeficiency virus-infected patients on antiretroviral treatment*. *AIDS research and human retroviruses*, 2016. **32**(7): p. 648-653.
95. Lichtenstein, K.A., et al., *Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study*. *Clinical Infectious Diseases*, 2010. **51**(4): p. 435-447.

