



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

ART ALAN HIV POZİTİF BİREYLERDE İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN

MERSİN-2023



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

ART ALAN HIV POZİTİF BİREYLERDE İNFLAMATUVAR PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN

MERSİN-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. HIV'in Tarihçesi	9
2.2. HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi	9
2.2.1. Dünyada HIV/AIDS	9
2.2.2. Türkiye'de HIV/AIDS	10
2.3. HIV Bulaş Yolları	10
2.4. HIV'in Genel Mikrobiyolojisi	11
2.4.1. HIV Genomu, Virion Yapısı	11
2.4.2. Virüsün Replikasyonu	12
2.5. HIV Enfeksiyonu Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.5.1. Akut HIV Enfeksiyonu	15
2.5.2. Kronik HIV Enfeksiyonu	15
2.6. HIV Enfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı ve Kullanılan Testler ...	17
2.7 Antiretroviral Tedavi.....	19
2.7.1. Giriş İnhibitörleri (CCR5 Koreseptör Antagonistleri)	21
2.7.2. Füzyon İnhibitörleri.....	21
2.7.3. CD4 Bağlanma İnhibitörleri	22
2.7.4. Revers Transkriptaz İnhibitörleri (RTI)	22
2.7.5. İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri (INSTI)	23
2.7.6. Proteaz İnhibitörleri (PI)	24
2.8. İnflamasyon	25
2.8.1. Kronik İnflamasyon	25
2.8.2. HIV ve İnflamasyon.....	25
2.8.3. HIV'de İnflamasyon ve ART	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45

6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	70
9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	72
10. TABLOLAR DİZİNİ	73



TEŐEKKÖR

Tez sırasında karşılaştığım zorluklarda desteğini esirgemeyen, bana her ihtiyacım olduğunda yardımcı olan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Elif Şahin Horasan'a, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her zaman desteklerini hissettiğim değerli anabilim başkanımız Prof. Dr. Ali Kaya başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Gülden Ersöz, Prof. Dr. Özlem Kandemir, Dr. Öğr. Üyesi Güliz Evik, Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Şimşek Bozok'a içtenlikle teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerimizi paylaştığımız başta bana her daim abilik yapan, yol gösteren Uzm. Dr. Mustafa Serhat Şahinoğlu olmak üzere diğer uzman doktor ve asistan görevlisi arkadaşlarıma, tez süresince istatistik konusundaki özveri ve katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Türker Çiftçi'ye çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum, beraber çalışmaktan ayrı zevk aldığım, bu süreçte desteğini en çok hissettiğim sevgili eşim Nurcan' a, her dönemde yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Çetin

ÖZET

Antiretroviral tedavilerin (ART) kullanıma girmesi ile HIV ile yaşayan bireylerde (PLWH) HIV viral yükü her ne kadar önemli ölçüde baskılansa da kronik immün aktivasyona neden olan inflamatuvar süreçler devam etmektedir. Farklı antiretroviral ajanlarla tedavi edilen PLWH'de tedavi başlangıcı ve tedavinin birinci yılındaki inflamatuvar parametrelerdeki değişimi analiz etmeyi amaçladık.

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde takipli, 2013 - 2022 yılları arasında yeni tanı alan 18 yaşından büyük 149 PLWH dahil edildi. Tedavi başlangıcında inflamatuvar ve metabolik belirteçlerden Nötrofil-Lenfosit Oranı(NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı(PLR), Sistemik İnflamatuvar İndeks (SII), Sistemik İmmün Yanıt İndeks (SIRI), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Platekrit (PCT), C-Reaktif Protein (CRP), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein / Yüksek Yoğunluklu Protein (LDL/HDL), CD4/CD8 ve hemogram hastane veri tabanından retrospektif taranarak elde edildi. ART kullanımından 1 yıl sonra belirteçlerdeki değişim hesaplandı ve aynı zamanda farklı ART rejimleri arasında mukayese edildi. 1 yıllık tedavi sonrası virolojik başarı oranı %98,7 idi.

ART rejimi altında baskılanmış viremi olan PLWH'lerde PLR ve ESH istatistiksel olarak anlamlı azalırken ($p=0,003$, $p=0,006$; sırasıyla), MPV, PCT ve CD4/CD8'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,039$, $p<0,001$), $p<0,001$; sırasıyla). Tedavi gruplarından ABC+3TC+DTG, TAF+FTC+BIC ve TDF+FTC+DTG kullanılan rejimlerde PLR anlamlı olarak azaldı ($p=0,033$, $p=0,036$, $p=0,046$; sırasıyla). LDL/HDL oranı yalnızca TAF+FTC+c+EVG alan grupta anlamlı olarak arttı ($p=0,002$).

Sonuç olarak PLWH'lerde kronik inflamasyonun derecesini tahmin etmek için CD4/CD8 ve HIV RNA gibi maliyetli tetkikler olsa dahi kaynakları kısıtlı olan yerlerde klinisyenlere rehberlik edebilecek PLR gibi hesaplanması kolay, ucuz biyobelirteçler tanı ve takipte uygun inflamatuvar marker olabilir.

Anahtar Kelimeler: HIV/AIDS, kronik inflamasyon, antiretroviral tedavi

ABSTRACT

Although HIV viral load is significantly suppressed in individuals living with HIV (PLWH) with the introduction of antiretroviral therapies (ART), inflammatory processes that cause chronic immune activation continue. We aimed to analyze the change in inflammatory parameters in PLWH treated with different antiretroviral agents, at the start of treatment and at the first year of treatment.

A total of 149 PLWHs older than 18 years of age, who were followed up in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Outpatient Clinic of Mersin University Medical Faculty Hospital and were newly diagnosed between 2013 and 2022, were included in the study. At the beginning of treatment, inflammatory and metabolic markers Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), Systemic Inflammatory Index (SII), Systemic Immune Response Index (SIRI), Mean Platelet Volume (MPV), Platecrit (PCT), C - Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESH), Low Density Lipoprotein / High Density Protein (LDL/HDL), CD4/CD8 and hemogram were obtained by retrospectively scanning the hospital database. The change in markers 1 year after ART use was calculated and also compared between different ART regimens. The virological success rate after 1 year of treatment was 98.7%.

While PLR and ESR were statistically significantly decreased in PLWHs with suppressed viremia under ART regimen ($p=0.003$, $p=0.006$; respectively), a statistically significant increase was found in MPV, PCT, and CD4/CD8 ($p=0.039$, $p<0.001$, $p<0.001$; respectively). PLR was significantly decreased in the regimens using ABC+3TC+DTG, TAF+FTC+BIC and TDF+FTC+DTG ($p=0.033$, $p=0.036$, $p=0.046$, respectively). The LDL/HDL ratio increased significantly only in the group receiving TAF+FTC+c+EVG ($p=0.002$).

In conclusion, although there are costly tests such as CD4/CD8 and HIV RNA to predict the degree of chronic inflammation in PLWHs, inexpensive, easy-to-calculate biomarkers such as PLR that can guide clinicians in areas with limited resources may be appropriate inflammatory markers in diagnosis and follow-up.

Keywords: HIV/AIDS, chronic inflammation, antiretroviral therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü/Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu (HIV/AIDS) ilk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ve Haiti'den gelen göçmenlerde tanımlanmıştır. HIV enfeksiyonu, bugün dünyanın dört bir yanında ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. 1996 yılında tedavide kullanılmak üzere piyasaya sunulan kullanımları kolay ve yan etkileri az olan kombinasyon ilaçlar (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) ile HIV enfeksiyonu ölümcül hastalık olmaktan çıkıp, yaşam boyu ilaç kullanımını gerektiren bir tür kronik hastalığa dönüşmüştür. Bu tedavi ajanları ile HIV ile yaşayan bireylerde (PLWH), HIV viral yükü her ne kadar önemli ölçüde baskılansa da HAART alan bireyler, AIDS ile ilişkili olmayan ciddi morbiditeler, AIDS tanımlayıcı kanserler ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından HIV ile enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek risklerle karşı karşıyadır. Bu risklerin etyolojisi belirsizliğini korusa da, kronik immün aktivasyona neden olan enflamatuvar süreçlerin rolü önemlidir. İnflamatuvar yanıtın uzaması immün toleransın ortadan kalkmasına, organ ve dokularda tahribata, hücresel fizyolojinin bozulmasına ve sonuç olarak da çeşitli klinik sonuçlara ve hatta yaşlanmaya yol açmaktadır. Enflamatuvar süreçlerde HIV ile indüklenen aktivasyon, muhtemelen mikrobiyal translokasyonu içeren birçok yolla oluşur.

Kronik inflamasyon pek çok lökosit alt tipinde yapısal, işlevsel ve sayısal farklılaşmaya neden olmaktadır. Son yıllarda, nötrofil-lenfosit oranı (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (Systemic inflammation response index, SIRI), LDL/HDL, MPV gibi bazı sistemik inflamasyon belirteçleri, çeşitli benign ve malign koşullarda prognoz ve mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur. Birçok sistemik inflamatuvar hastalık ile ilişkili bulunan bu biyobelirteçler üzerine PLWH'lerde yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Kronik inflamasyonun derecesini tahmin etmek için CD4/CD8 ve HIV RNA gibi maliyetli tetkikler her klinikte bulunmamaktadır. Tam kan sayımı ise, tüm HIV/AIDS hastalarında rutin olarak istenen bir laboratuvar testidir. Basit ve hesaplanması kolay bu kronik inflamasyon belirteçlerinin PLWH'lerin takibinde de faydalı olup olmayacağını bu çalışmada amaçladık. Aynı zamanda bu parametrelerdeki değişimler farklı ART rejimleri ile 1 yıllık tedavi sonrası

saptanarak farklı tedavi rejimlerinin inflamasyon üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Elde edeceğimiz bu araştırma sonuçlarıyla PLWH'lerde tedavi ve takipte yaşanan en büyük zorluklardan olan HIV ile ilişkili kronik inflamasyonun daha kolay bir şekilde tanı ve tedavisinin sağlanacağına inanıyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV'in Tarihçesi

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 yılında AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü), ilk defa bazı homoseksüel erkeklerde ve Haiti'den gelen göçmenlerde nadir görülen Kaposi sarkomu ve *Pneumocytis jirovecii* olgularındaki artış nedeni tanımlanmıştır^{1, 2}. Hastalığa neden olan HIV (Human Immune Deficiency, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsü 1983 yılında kan örneklerinden izole edilmiştir³. Virüsün serolojik olarak tanısının konulması ise 1985 yılında gerçekleşmiştir. Antiretroviral ilaçların kullanıma girmesiyle 1987'de HIV tedavisinde devrim yaşanmış, 1996'da ise antiretroviral tedavi kombinasyonu ile beraber HIV tedavisinde çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

2.2. HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi

2.2.1. Dünyada HIV/AIDS

HIV salgınının ortaya çıkışından itibaren tahmini 84.2 milyon insanın HIV virüsüne yakalandığı, 40.1 milyon insanın ise AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeni yaşamını kaybettiği düşünülmektedir.

En son Temmuz 2022'de yayımlanan UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı) verilerine göre 2021 yılı itibarıyla 38.4 milyon kişinin HIV ile beraber yaşadığı, 15 yaş ve üstü olanların sayısının ise 36.7 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Yine 2021 yılında yeni HIV ile enfekte insan sayısı 1.5 milyon olarak ortaya konmuştur. 650 bin kişi ise 2021 yılı içinde AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeni yaşamını kaybetmiştir.

2021 yılında 2010 yılı ile karşılaştırıldığında yeni tanı konmuş HIV bireyi sayısında %32 azalma, AIDS ile ilişkili ölüm oranlarında %52 azalma belirlenmiştir. Yine 2021 yılı itibarıyla tüm HIV pozitif bireylerin %85'i (75-97%) HIV ile enfekte olduğunun bilincinde, %75'i (66-85%) ise antiretroviral tedavi almaktadır.

Günümüzde HIV olgu sayısı çoğu yerde azalmakla beraber halen dünyada artış yaşanan ülkeler bulunmaktadır⁴.

2.2.2. Türkiye’de HIV/AIDS

Ülkemizde HIV/AIDS bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer alıp, ilk vaka bildirimi 1985 yılında yapılmıştır. 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 34,453 HIV (+) kişi ve 2,177 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların % 81,4’ü erkek, %18,6’sı kadın olup %16,2’si yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur⁵.

Tablo 1. Türkiye’de 2018-2021 yıllarında HIV(+), AIDS ve toplam vaka sayısı ve ölüm sayısının dağılımı⁵

YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2018	3848	131	3979	31
2019	4063	136	4199	40
2020	3025	73	3098	47
2021	3974	100	4074	49
2022	2901	70	2971	30

** 15 Kasım 2022 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar*

2.3. HIV Bulaş Yolları

HIV virüsü dış ortam şartlarında uzun süre yaşamaya dayanıklı değildir. Bulaş için vücut sıvılarının doğrudan teması gerekir. En sık ve en önemli bulaş şekli cinsel temastır. Bulaş şekillerinden diğerleri ise⁶;

- HIV (+) olan bireyle ortak enjektör kullanımı (damar içi madde kullananlar)
- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu
- Anneden bebeğe bulaş (Emzirmekle, transvajinal veya transplasental geçiş)
- Mesleki maruziyet
- Açık yara ve mukozal yolla bulaş (çok nadir)⁷

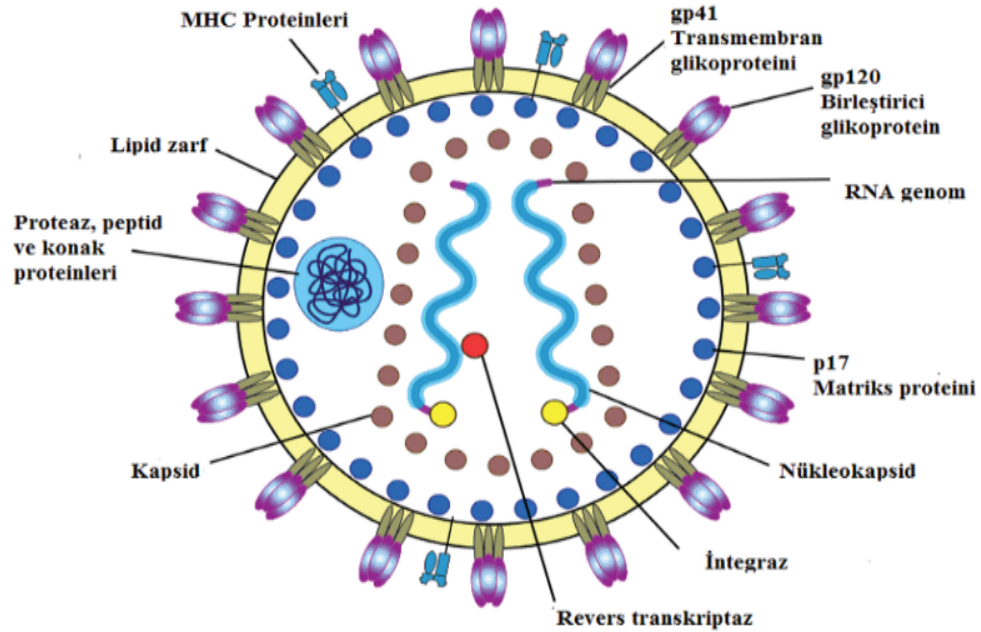
Ülkemizde 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 34,453 HIV (+) kişi ve 2,177 AIDS vakası mevcuttur. Bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, vakaların % 43,8’inin cinsel yolla bulaşmakta olduğu, cinsel yolla bulaştığı bildirilen bu vakaların % 68,5’inin bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca, vakaların %0,91’inin bulaşma yolu damar içi madde kullanımı olup % 55,04’ünün bulaş yolu bilinmemektedir⁵.

2.4. HIV'in Genel Mikrobiyolojisi

2.4.1. HIV Genomu, Virion Yapısı

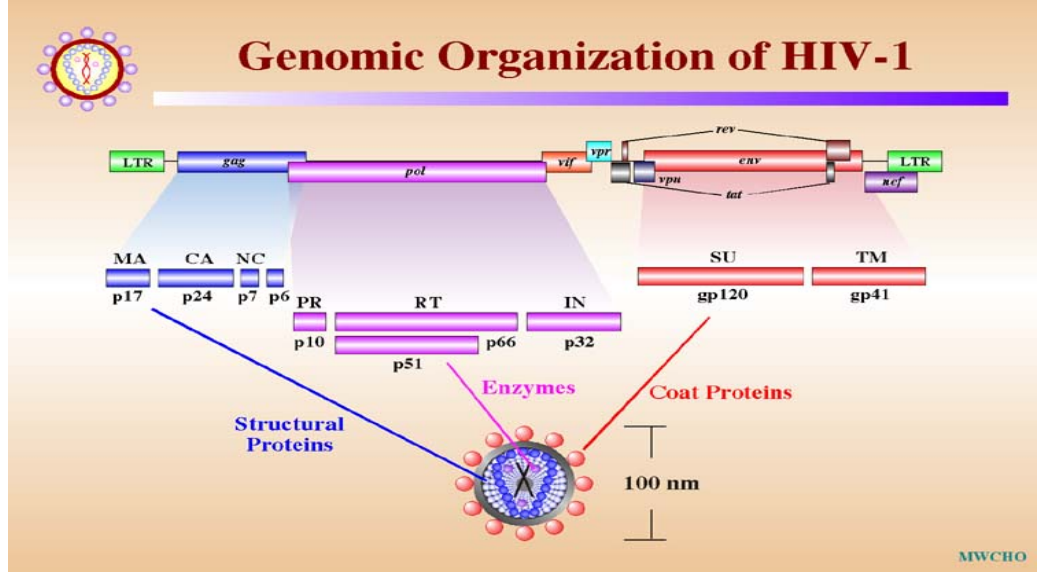
HIV, *Retroviridae* familyasının *Lentovirus* cinsi içerisinde yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki farklı türü olup her iki türün genom benzerliği %40 dolayındadır⁸. Dünyada AIDS pandemisinin sorumlu tür HIV-1 olup, HIV-2'ye göre daha virülan yapıya sahiptir.

HIV virüsü dış katmanda lipid içerikli çift katlı zarf yapısı ile çevrilidir. Zarfın içine gömülü halde gp120 ve ona bağlı sap şeklinde gp41 olmak üzere glikoprotein yapıları mevcuttur^{9, 10} (Şekil 1).



Şekil 1. HIV virion yapısı¹¹

HIV genomu birbirine eş iki adet pozitif tek sarmallı RNA'dan oluşmaktadır. Genomu çevreleyen ve koruyan ikozahedral simetri şeklinde protein yapıda bir kapsid bulunur. Kapsidin yapıtaşı p24 proteindir. HIV RNA'yı nükleazlar tarafından sindirilmekten koruyan nükleokapsid proteinleri p6 ve p7'ye sıkıca bağlıdır. Bu viral çekirdek ayrıca ters transkriptaz, integras ve proteaz içerir. Kapsidi dışardan sarmalayan p17 matrix proteini bulunur (Şekil 2).



Şekil 2. HIV genom yapısı¹²

HIV genomu *gag* (grup antijeni), *pol* (polimeraz) ve *env* (envelope) olarak üç temel yapısal gen bölgesi içerir. *Gag* yapısal proteinleri, *pol* viral enzimleri ve *env* zarf glikoproteinlerini kodlamaktadır⁸.

Gag geni, p24 (viral kapsid), p6 ve p7 (nükleokapsid proteinleri) ve p17'yi (matrix proteini) kodlar.

Pol geni viral RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çeviren revers transkriptaz enzimini, revers transkriptaz tarafından üretilen DNA'nın konak genomuna entegrasyonunu sağlayan integras enzimini ve viral öncü proteinleri parçalayan proteaz enzimini kodlar.

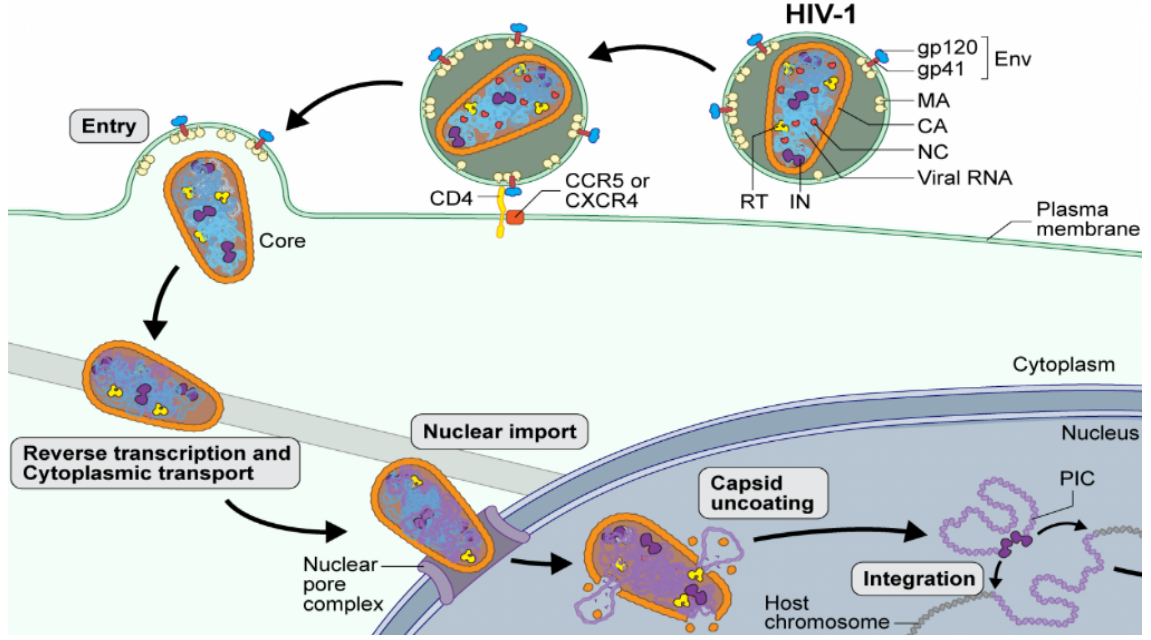
Env geni, olgun virionların viral zarfında bulunan gp120 ve gp41 proteinlerinin öncüsü olan gp160'ı kodlar.

Bunun yanı sıra replikasyonda görevli düzenleyici genlerden *tat*, *rev*, *nef*, aksesuar genlerden ise *vif*, *vpu*, *vpr*, *vpx* genom içerisinde yer almaktadır.

2.4.2. Virüsün Replikasyonu

HIV-1 konakçıya çoğunlukla anogenital mukoza yoluyla girer. İnterstisyel dendritik hücreler, genital-oral seks yoluyla bulaşan enfeksiyonda virüsü ilk karşılayan hücrelerdir. Mukozadaki dendritik hücreler virüsü yakalayarak bölgesel lenf nodlarındaki T hücrelere sunar¹³. Virüs, CD4+ T hücrelerini veya bu reseptörlere sahip olabilen makrofajları enfekte eder. HIV-1, bu hücrelere CD4 reseptörü ve bir kemokin yardımcı reseptörü (koreseptör, CXCR4 veya CCR5) ile etkileşim yoluyla girer. Bu hedef hücreleri üzerinde yer alan CD4 reseptörleri ile

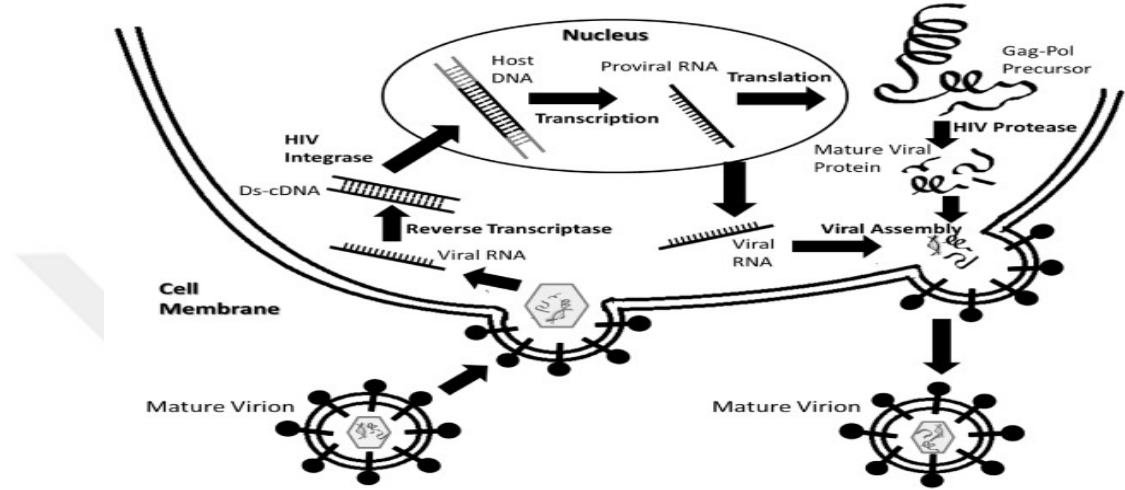
HIV zarf dış bölümünde yer alan gp120 bağlanır. Bu etkileşimden sonra gp120'nin üç boyutlu yapısı değişir ve gp120'ye ait V3 halkası ile koreseptör arasında sıkı bir bağ oluşur⁸. Nihayetinde viral zarf iç bölümünde yer alan gp41 proteininde konformasyonel değişiklikler gerçekleşir ve virüs ile konak hücre membranı arasında füzyon gerçekleşir. Füzyon sonrası kapsid konakçı hücrenin sitoplazmasına salınır. Virüsün konakçıya hücreye entegrasyonu Şekil 3.'te gösterilmiştir¹⁴.



Şekil 3. HIV konakçı hücre entegrasyonu¹⁴

Virüs, hedef hücre sitoplazmasına geçtikten sonra virüsün çekirdek kısmı kapsidden ayrılır ve böylece viral RNA serbestleşir. Sitoplazmaya girişte hemen kapsid içindeki RT (Revers Transkriptaz) enzimi aktifleşir ve diploid RNA genomunu dsDNA'ya dönüştürür (Şekil 4). Protein ve dsDNA içeren bir kompleks, konakçı hücre çekirdeğine taşınır; burada viral integras enzimi, kompleksi provirüs oluşturmak üzere konak genomik DNA'sına entegrasyonunu sağlar⁹. Provirüs bu entegrasyon işlemini gerçekleştirdiğinde yıllarca sessiz kalabilir veya aktif olarak yeni virüsler yapabilir. Antiretroviraller yalnızca çoğalan virüsü hedefleyebildiğinden enfeksiyon bu aşamada kalıcıdır. Entegrasyon sonrası provirüs, HIV-1 genomunun RNA kopyalarını ve ayrıca HIV-1 proteinlerini kodlayan viral mRNA'yı oluşturmak için hücresel RNA polimeraz II'yi kullanır. Viral RNA'dan virüsün çekirdek ve zarf proteinleri önce öncü polipeptitler olarak sentezlenir ve bunlar daha sonra proteazlar tarafından olgun virüs

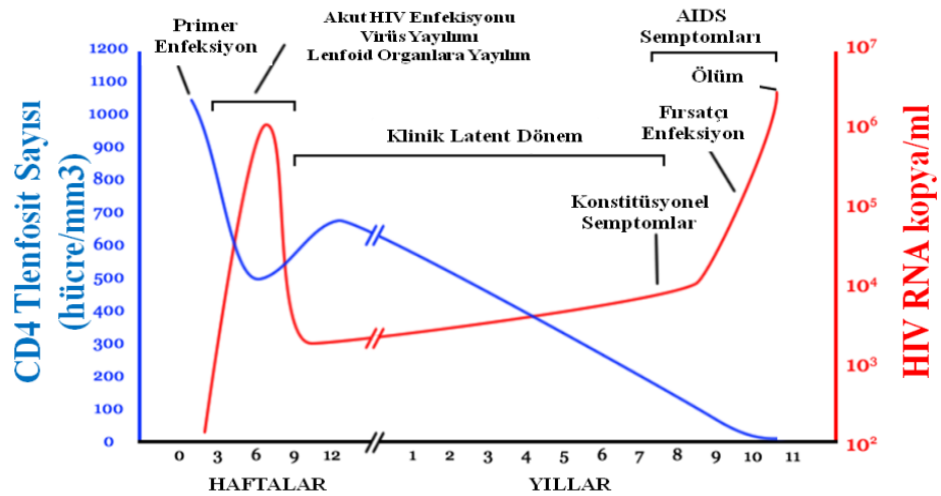
oluşturmak üzere katalize edilir. Oluşan bu protein komponentleri ile birlikte viral RNA konak hücre membranının içerisinde bir araya gelir. Yeni oluşmuş virüs konakçı plazma membranından son aşamada zarf proteinlerini alarak tomurcuklanarak ayrılır. Böylece oluşan yeni virüsler konak hücreden çıkarak diğer hücreleri enfekte etmeye başlar^{9, 15, 16}.



Şekil 4. HIV replikasyon döngüsü¹⁷

2.5. HIV Enfeksiyonu Klinik Belirti ve Bulgular

HIV enfeksiyonunun doğal seyri, asemptomatik taşıyıcılıktan yaşamı tehdit edebilecek maligniteler ve fırsatçı enfeksiyonlara kadar geniş bir klinik yelpazede seyretmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun doğal seyri¹⁸

2.5.1. Akut HIV Enfeksiyonu

HIV bulaşı sonrası konağın enfeksiyona verdiği yaklaşık 6 ay süren doğal yanıt dönemini temsil eder. Ortalama 3 hafta kuluçka sonrası mononükleoza benzer belirtiler gelişebilir. Semptomatik akut HIV enfeksiyonu, ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, döküntü, kas ağrısı/artralji, ishal ve baş ağrısı ile karakterize edilir. Bununla birlikte yüzde 60'a kadarı asemptomatik olabilir. Hızlı viral replikasyon sonrası plazma viral RNA seviyesi tipik olarak çok yüksektir; 1 milyon kopya/mL'den daha yüksek saptanabilir. CD4 hücre sayısı geçici olarak düşer¹⁹.

2.5.2. Kronik HIV Enfeksiyonu

- Asemptomatik Enfeksiyon: Antiretroviral tedavi almayan hastalarda, HIV bulaşı sonrası ortalama yaklaşık 8 ila 10 yıl süren dönemdir. Sabit viral yük ve giderek azalan CD4+ T hücre sayısı ile karakterizedir. Şiddetli immünsüpresyon gelişmeden önce (CD4 sayısı <200 hücre/mm³'ye düştüğünde) çok az semptom vardır veya hiç yoktur. Bununla birlikte, bazı hastalarda yorgunluk, terleme veya kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptom ve bulgular görülür¹⁹. %40-50 vakada tek fizik muayene bulgusu olarak persistan jeneralize lenfadenopati görülebilir²⁰.
- Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu: Bu dönemde görülen hastalıklar AIDS tanımlayıcı değildir (AIDS tanımlayıcı hastalıklar, Tablo 2). Ancak HIV enfeksiyonunda daha sık ve şiddetli formda görülürler. Çoğu zaman deri ve mukozaları tutan enfeksiyonlardır.
- AIDS: CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ve/ya AIDS tanımlayan durumlardan birinin olması ile karakterizedir. CD4+ T hücre sayısının azalmasıyla beraber ağır immünsüpresyon mevcuttur.
- İleri HIV Enfeksiyonu: CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ ve/ya AIDS tanımlayan durumlardan birinin olması ile karakterizedir. Bu dönemde ART almayan hastaların ortalama yaşam süresi 12 – 18 ay arasındadır²¹.

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından 2014 yılında HIV evrelenmesi tekrar güncellenmiş ve Tablo 2.'de gösterilmiştir. Bu evrelemede kullanılan klinik tablolar ise Tablo 3.'te verilmiştir.

Tablo 2. Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV evrelemesi, 2014²²

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4 T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500/mm ³ veya ≥%29
2	Yok	200-499/mm ³ veya %14-28
3(AIDS)	Var	<200/mm ³ veya <%14
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok
*Evre 0: Son 6 ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonu		

Tablo 3. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV'in klinik kategorileri²²

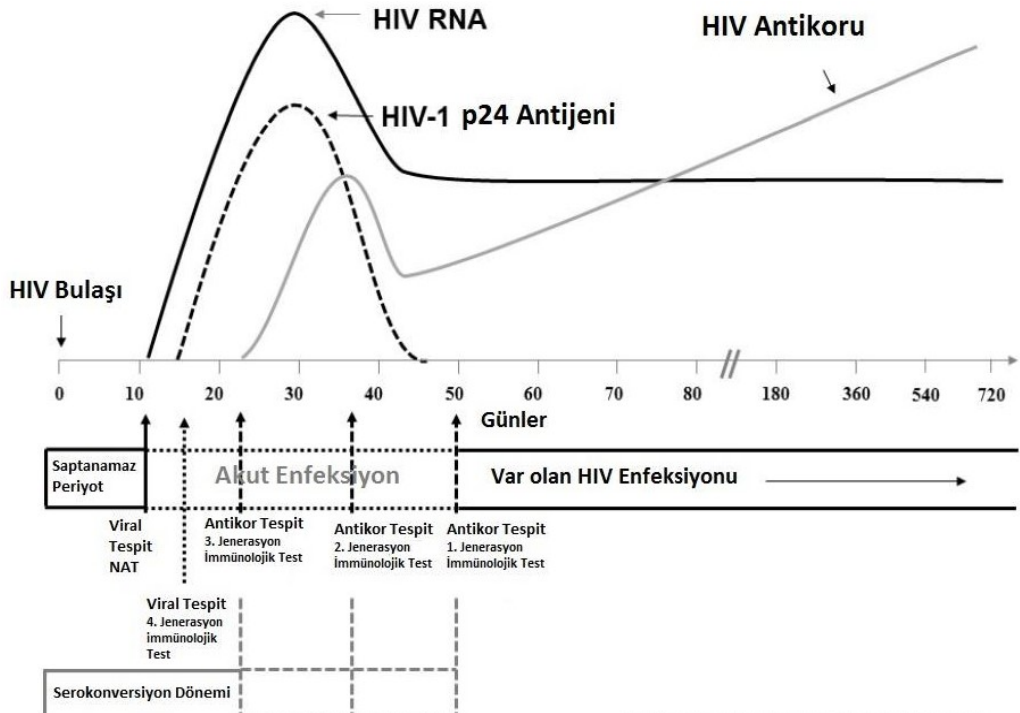
Kategori A		Asemptomatik HIV enfeksiyonu
Akut,semtomatik HIV enfeksiyonu		Persistan jeneralize lenfadenopati
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücrel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.		
»Basiller anjiyomatoz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

2.6. HIV Enfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı ve Kullanılan Testler

UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), 2030 yılına kadar tüm yaş gruplarında ve populasyonlarda AIDS epidemisinin sonlanmasına yönelik 95-95-95+95 küresel hedefini ortaya koydu²³. Hedefler sırayla;

- 1) Tüm dünya genelindeki insanların %95'inin HIV testi yaptırmaları ve tanılması,
- 2) Tanı alan HIV pozitiflerin %95'inin tedaviye erişmesi,
- 3) Tedaviye başlayan HIV pozitiflerin %95'inin viral yüklerinin ölçülemeyecek düzeye gelip baskılanması,
- 4) Tanı alıp, tedaviye başlayan ve viral yükü baskılanmış olan HIV ile yaşayanların %95'inin sahip oldukları hakları damgalanma ve ayrımcılık yaşamadan kullanabilmeleridir.

Erken tanı ve tedavinin HIV'in doğal seyri ve bulaşı üzerine oldukça olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Tanı için öncelikle 2 aşamalı bir yaklaşım benimsenir. Tarama testlerinde reaktif olarak çıkan örnekler doğrulama testi ile kanıtlanmış olur. Tanıda kullanılacak testlerin seçimi enfeksiyonun evresine göre değişmektedir (Şekil 6).



Şekil 6. HIV enfeksiyonu evrelerine göre in vitro tanı metotlarının kullanımı²⁴

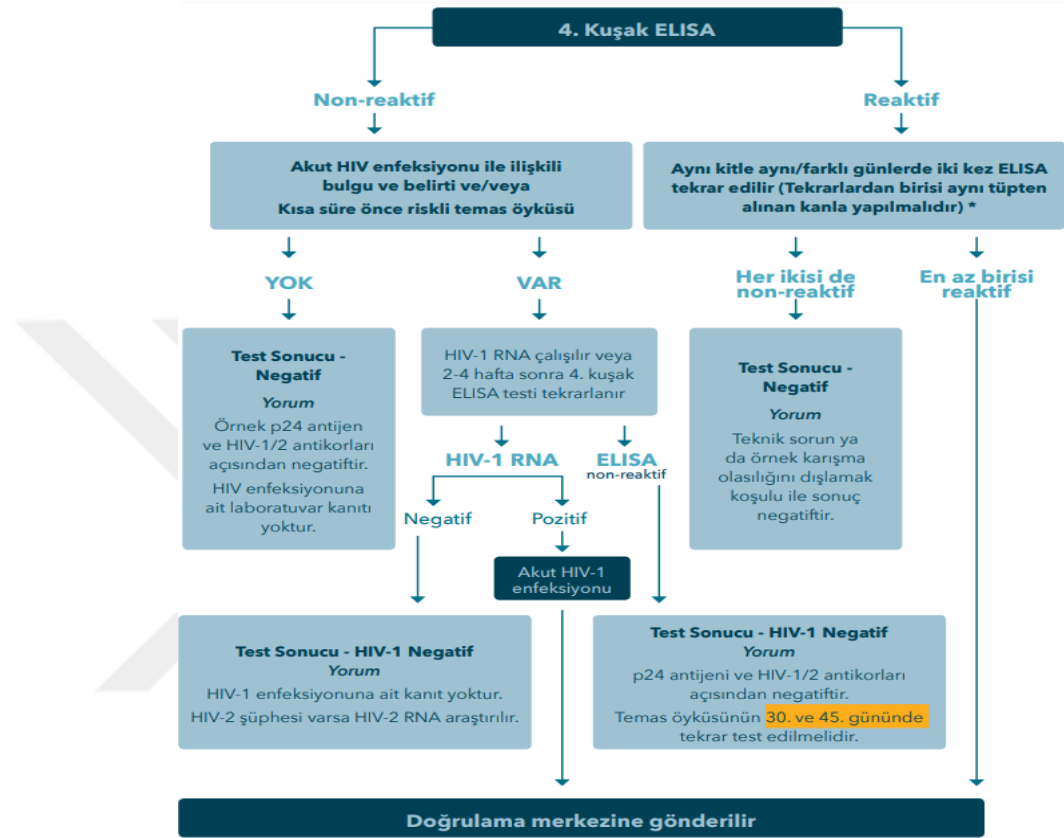
HIV ile bulaş sonrası ilk 8-10 günlük dönem eklips dönemi olarak adlandırılır ve bu dönemde enfeksiyonun tespiti için herhangi bir tanı testi bulunmamaktadır. Bulaştan ortalama 10 gün sonra nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile viral RNA tespit edilebilir. Bundan 4-10 gün sonra ise viral p24 antijeni yeni kuşak testler ile tespit edilebilir²⁵. Viral nükleik asidin saptanmasından sonra adaptif immün yanıtın gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar p24 antijenlerini bağlar ve böylelikle HIV antijeni arayan testler, bulaştan yaklaşık 21 gün sonra tanıdaki değerlerini kaybetmeye başlarlar. HIV-1/HIV-2'ye ait antikorlar bulaştan ortalama 21 gün sonra serolojik tanı yöntemleri ile saptanabilir hale gelir²⁴.

Günümüzde tarama testi olarak HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının yanı sıra kandaki p24 antijenini de tespit edebilen 4.kuşak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testlerinin kullanımı önerilmektedir. Bu testler enfekte kişileri ortalama 14.günde tespit edebilmektedir. ELISA testleri taramada pratik ve ekonomik olmasına rağmen teknik ve biyolojik sebeplerden ötürü yalancı pozitif ve negatiflikler görülebilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. ELISA testleri ile yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik nedenleri²⁵

Sonuç	Biyolojik nedenler	Teknik nedenler
Yalancı negatiflik	- Hipogamaglobulinemi - İmmüsupresif tedavi - Kemik iliği transplantasyonu - B hücre disfonksiyonu - Temas öncesi/sonrası profilaksi - Akut enfeksiyon - İleri evre AIDS (nadiren) - HIV-1 subtip O (kit saptamıyor ise) ve diğer HIV varyantları	- Isı ile inaktivasyon - Uygun olmayan koşullarda saklama - Teknik hata
Yalancı pozitiflik	- Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, anti-lenfosit antikor, antikollajen antikor, HLA pozitifliği) - Gebelik (özellikle multiparite) - Çoklu kan transfüzyonu - Hipergamaglobulinemi - Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama (Hepatit B, tetanoz, influenza) - Hemodiyaliz, renal transplantasyon, organ transplantasyonu - Malign neoplazmlar, hematolojik malignite/lenfoma, multiple myeloma - Alkolik hepatit, hepatit - Primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz - HAV IgM, antiHbc IgM, HSV-1, HSV-2 enfeksiyonu - Tüberküloz, sıtma - HIV aşısı uygulanması - Akut viral enfeksiyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu	Teknik hata

Tarama amaçlı 4.kuşak ELİSA testlerinde pozitiflik saptanan vakalar doğrulama birimlerinde Western Blot (WB) veya Line Immunoassay (LIA) gibi antikor bazlı testler ile ya da HIV-1 RNA'yı tespit eden nükleik asit bazlı testler ile doğrulama amacıyla kullanılabilir. HIV enfeksiyonu için ülkemizde önerilen tarama ve doğrulama algoritması Şekil 7.'de verilmiştir.



Şekil 7. Erişkinlerde ve 18 aydan büyük çocuklarda HIV tarama algoritması²⁵

2.7 Antiretroviral Tedavi

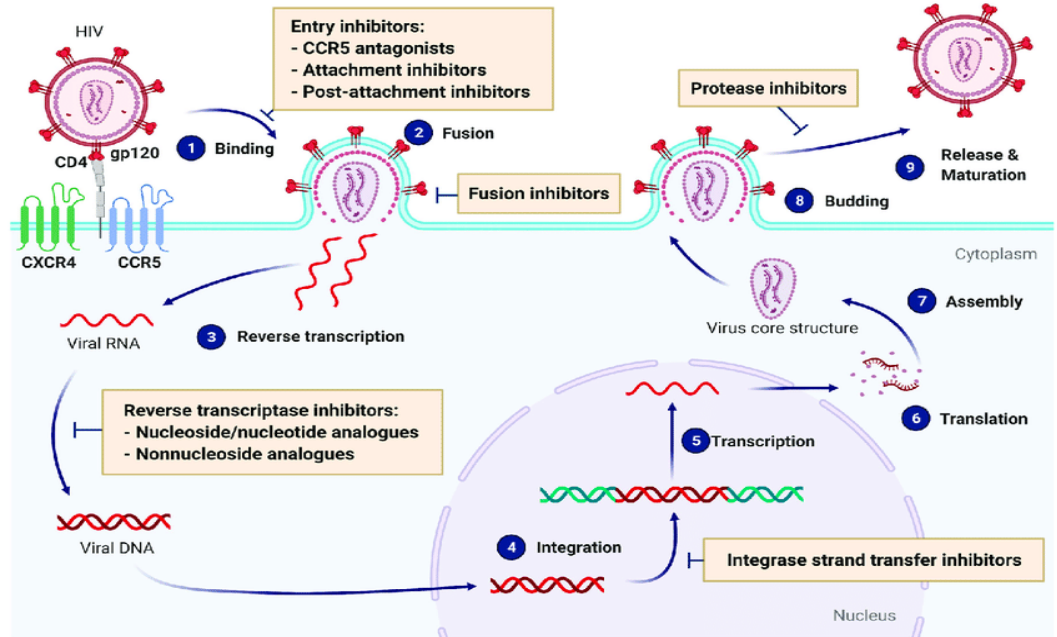
HIV/AIDS, 1996 yılında antiretroviral tedavilerin kullanılmaya başlanmasının ardından "Highly Active Antiretroviral Therapy" (HAART) denilen kombinasyon tedavileri ile artık günümüzde tedavi edilebilen kronik bir hastalık haline dönüşmüştür²⁶. Bu kombinasyon tedavilerin amacı öncelikle viral replikasyonu engellemek, HIV/AIDS ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi düşürmek, HIV ile yaşayan bireylerin hayat kalitesini arttırmak ve hastalığın bulaşını engellemektir. HIV ile enfekte birey tedavi öncesi değerlendirilirken CD4+ T hücre sayısı, plazma HIV RNA, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, viral hepatit etkenleri serolojisi ve HIV genotip direnci bakılması önerilmektedir.

Tedaviye başlama kararında ise CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olması gerektiği rehberlerde yerini almıştır²⁷.

ART'lerin ortaya çıkmasında virüsün hayat döngüsü önemli rol oynamıştır. HIV'in konak hücreye tutunması ve replikasyonu göz önüne alındığında ART'yi 6 farklı etki mekanizması halinde sınıflandırmak mümkündür.

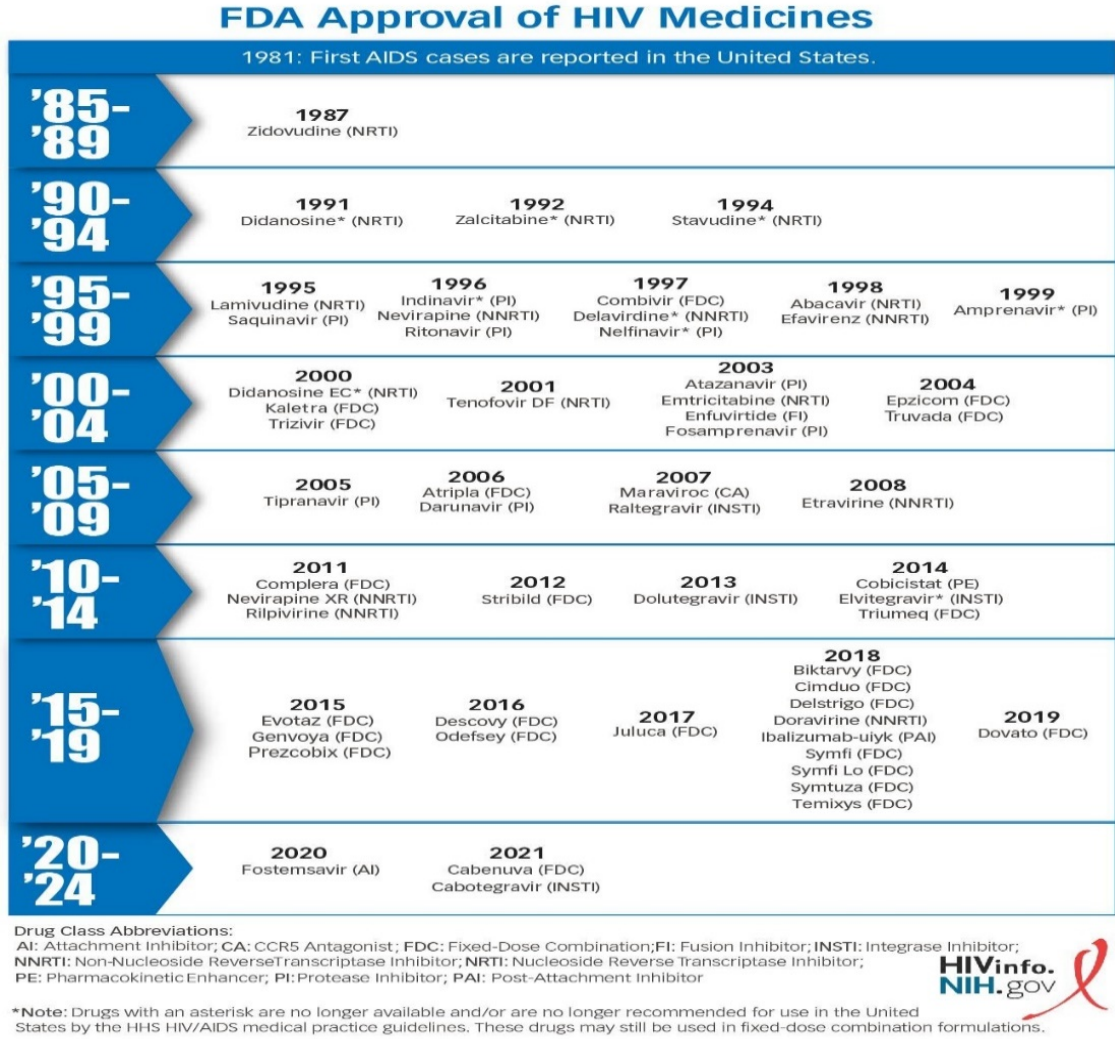
- 1.) Giriş inhibitörleri (CCR5 koreseptör antagonistleri)
- 2.) Füzyon inhibitörleri
- 3.) CD4 bağlanma inhibitörleri
- 4.) Revers transkriptaz inhibitörleri (RTİ): Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ) ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)
- 5.) İntegraz sarmal transfer inhibitörleri (INSTİ)
- 6.) Proteaz inhibitörleri (PI)

ART'lerin etki gösterdiği yere göre etki mekanizması Şekil 8.'de gösterilmiştir.



Şekil 8. ART'lerin hedef bölgeleri²⁸

FDA tarafından kullanımı onaylanan ART ajanları ise Şekil 9'da verilmiştir²⁹.



Şekil 9. FDA tarafından kullanımı onaylanan ART ajanları²⁹

2.7.1. Giriş İnhibitörleri (CCR5 Koreseptör Antagonistleri)

Bu ilaç grubunda yer alan maraviroc (MVC), HIV dış zarf proteini alt birimi gp120 ile konak hücredeki HIV koreseptörü CCR5'in bağlanmasını engeller. CCR5-tropik HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde endikedir³⁰.

2.7.2. Füzyon İnhibitörleri

Enfuvirtid ve 2020 yılında FDA onayı alan fostemsavir bu ilaç grubu içerisinde. Enfuvirtid, viral gp41 ile birleşerek füzyon için gerekli olan gp41'deki yapısal değişiklikleri inhibe eder. Enjektabl formu mevcuttur. Direnç bariyeri düşüktür. Tedavi almış hastalarda diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır³¹.

Fostemsavir, HIV-1 zarf glikoproteinlerinden gp120'ye bağlanır ve viral bağlanmayı ve ardından virüsün konakçı T hücrelerine girmesini önler. Tedavi deneyimi olan vakalarda tedavi seçeneği olarak diğer ART ajanlarla kombine olarak tercih edilmelidir.³²

2.7.3. CD4 Bağlanma İnhibitörleri

İbalizumab, hedef hücredeki CD4 molekülüne bağlanarak virüsün hücre içine girişini engelleyen monoklonal bir antikordur. İleri seviyede ART deneyimi olan ve birçok antiretroviral ilaca direnç geliştiren HIV pozitif bireylerde kullanılması önerilmektedir. Diğer antiretroviral ilaçlarla kombine şekilde kullanılır³³.

2.7.4. Revers Transkriptaz İnhibitörleri (RTI)

2.7.4.1 Nükleozid veya Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF), emtrisitabin (FTC), lamivudin (3TC) ve abakavir (ABC) bu ilaç grubunda günümüzde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. NRTİ'ler, hedef hücredeki birkaç enzimin katalize ettiği hücre içi fosforilasyona uğrar ve aktifleşir. Aktif trifosfat formu viral enzimlerden RT'nin substratı gibi davranıp, proviral DNA'ya entegre olur. Böylelikle virüse ait nükleotidlerin bağlanması engellenmiş olur ve DNA zincir uzaması sona erer. Bu ilaç grubundan yalnızca TDF, asıl molekülünde bir fosfat taşıdığı için bir nükleotid, diğer NRTİ'ler ise nükleozittir. NRTİ'ler genelde ikili olarak ART kombinasyonda yer alırlar ve HIV tedavisinin asıl omurgasını oluştururlar³⁴.

Abakavir, HLA-B*5701 (Human leukocyte Antigen) pozitif olan bireylerde aşırı sensitive reaksiyonlara yol açabileceği için bu ilaçla kombine tedavi başlanacaklarda mutlaka bu açıdan taranması gerekir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve KAH için risk faktörü olanlarda kullanılmaması önerilir. Abakavirin hiperlipidemi ve kardiyovasküler olay riskinde artışa neden olabileceğine dair veriler mevcuttur³⁵.

Zidovudin, HIV enfeksiyonunda onaylanan ilk ilaçtır. Günümüzde kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Perinatal bulaşı önlemede gebe kadınlara intravenöz olarak uygulanması önerilir.

Tenofovir, nefropati ve kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olabilir; ancak TAF, daha düşük plazma tenofovir konsantrasyonlarına ulaştığı için TDF'ye kıyasla daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkilidir³⁶. TAF 'ın TDF'e göre birçok avantajı olmasına rağmen yapılan çalışmalarda TAF'ın daha fazla kilo alımı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur³⁷. TAF alan hastalarda, TDF alanlara kıyasla, LDL (Low Density Lipoprotein, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein) ve HDL (High Density Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein), kolesterol ile trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanırken, toplam kolesterol/HDL oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır³⁸. Hem günde bir kez oral yoldan kullanılması hem de potensi nedeniyle TDF, günümüzde tedavi naif hastalarda kombine tedavilerde en çok tercih edilen ajanlardan biridir.

2.7.4.2 Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTİ)

Bu grup içerisindeki ilaçlar herhangi bir fosforilasyona uğramadan viral enzim RT ile doğrudan etkileşir ve enzimin etkisini azaltır. İlk jenerasyon grubunda efavirenz ve nevirapin yer alırken, ikinci jenerasyon grubunda rilpivirin, etravirin ve doravirin yer alır. İlk nesildeki ajanlar daha düşük direnç bariyerine sahiptir. NRTİ'lerin aksine NNRTİ'ler HIV-2'ye karşı etkili değildir.

En yaygın olarak tercih edilen efavirenz ve rilpivirin nörolojik ve psikiyatrik advers etkilere sebep olabilir.

2.7.5. İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri (INSTİ)

Viral DNA'nın konakçı hücre genomuna entegrasyonunu sağlayan integras enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Böylece HIV replikasyonu integras aşamasında sonlandırılır. HIV-1 ve HIV-2 ye karşı etkilidir. Bu ilaç grubu içerisinde raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) ve biktgravir (BIC) yer alır. Günümüzde bir çok ülkede integras inhibitörleri, iki nükleosid analogu ile kombine halde üçüncü ajan olarak kullanılması önerilmektedir. İlk kuşak grubunda yer alan raltegravir ve elvitegravir arasında yer alan yüksek çapraz direnç riski nedeniyle ardışık kullanılması önerilmemektedir.

Cabotegravir (CAB), tedavide uzun etkili enjektele uygulanabilen integras inhibitörü olarak yerini almıştır. Rilpivirin ile kombine halinde uygulanmaktadır³⁹.

Biktegravir, Şubat 2018'de tedavi naif veya ilaç değişimi düşünülen viral HIV RNA düzeyi baskılanmış hastalar için onay almıştır. Tenofovir alafenamid ve emtristabin ile formülize edilmiş tek tabletli rejimi iyi tolere edilmektedir.

Dolutegravire karşı direnç, virolojik başarısızlık durumunda bile çok nadirdir⁴⁰. Daha önce tedavi görmemiş olanlarda günde bir kez oral yoldan alınır ve iyi tolere edilir. Fakat integras inhibitörleriyle önceden tedavi alan ve integras direnci şüphelenen durumlarda günde iki kez kullanılır. Birçok avantajına rağmen dolutegravir alanlarda diğer INSTİ'lere kıyasla daha fazla uykusuzluk ve baş dönmesi gibi merkezi sinir sistem yan etkileri gözlemlenmiştir⁴¹.

Elvitegravir, oral yoldan günde bir kez alınır ve bir farmakolojik yardımcı ajan cobisistat ile beraber verilmelidir. Cobisistat'ın güçlü bir CYP3A4 olduğu göz önüne alındığında elvitegravirli kombinasyon rejimleri ilaç-ilaç etkileşimi açısından daha risklidir. Cobisistat bunun yanı sıra tübüler sekresyonda inhibisyona neden olarak plazma kreatin seviyesinde artışa yol açabilir³⁰.

Raltegravir, 2007 yılında kullanıma sunulan ilk integras inhibitörüdür. Dolayısıyla integras inhibitörlerinden hakkında en fazla veri toplanan ajandır. İlaç-ilaç etkileşimi diğer INSTİ'lere kıyasla oldukça düşüktür. En önemli dezavantajı düşük olan direnç bariyeridir. 400 mg'lık tablet formu günde 2 kez diğer ART'lerle kombine şekilde kullanılır.

2.7.6. Proteaz İnhibitörleri (PI)

Viral matürasyon sürecinde HIV ile enfekte hücrelerde Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini yarışmalı olarak inhibe eder ve böylece bulaşıcı olmayan olgunlaşmamış virionların üretilmesine neden olur. Hem HIV-1 hem HIV-2'ye karşı etkilidirler. Atazanavir, lopinavir ve darunavir bu grupta yer alır. Ayrıca nadiren kullanılan indinavir, fosamprenavir, nelfinavir, sakinavir, tipranavir yine PI'lerdendir.

Bu ilaç sınıfı raltegravir ve elvitegravir ile kıyas edildiğinde daha yüksek bir genetik bariyere sahiptir. PI'ler iki nükleozid ile kombine şekilde kullanılırken ritonavir veya cobisistat gibi güçlendirici bir ajana ihtiyaç duyarlar. En önemli yan etkileri insülin direnci ve diyabet ile hiperlipidemidir⁴².

2.8. İnflamasyon

2.8.1. Kronik İnflamasyon

İnflamasyon, konağı bakteri, virüs, toksin gibi zararlı etkenlerden korumak ve hasarlı dokuları onarmak için immün sistemin oluşturduğu kapsamlı bir fizyolojik süreçtir. Etken ortadan kaldırıldığı zaman inflamatuvar sürecin sona ermesi beklenen yanıttır. İmmün sistemin yeterince düzgün bir yanıt oluşturamadığı durumlarda uyarıcı ajanlar varlığını sürdürür ve inflamasyon süreci devam eder. Kronik inflamasyon durumunda immün toleransta bozulma sonucunda doku ve organ tahribatı, hücresel fizyolojinin bozulması ve sonuç olarak farklı klinik tablolarla karşılaşılır.

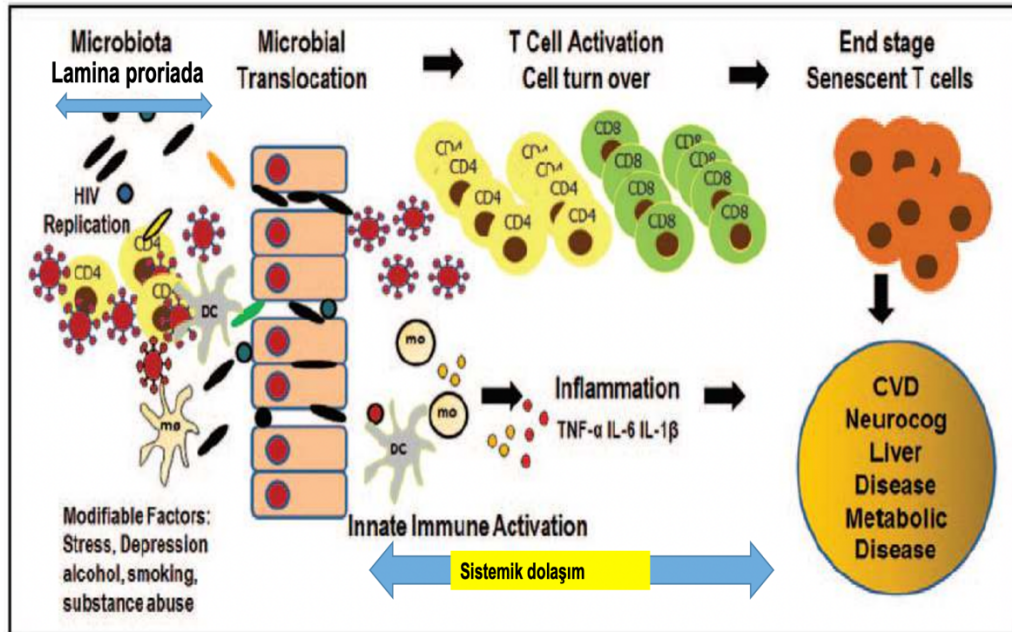
Akut inflamasyon durumunda hasarlı bölgede vazodilatasyon ve bölgeye kan akımında lokal artış gerçekleşir. Bunun neticesinde bölgeye nötrofillerin göçü başlar ve diapedez yolu ile damar dışına çıkan nötrofiller inflamasyon sürecine yardımcı olur. Akut inflamasyonda asıl olarak nötrofiller süreçte yer alırken, inflamasyonun uzun sürmesi halinde T lenfositler ve diğer lenfositler, makrofajlar devreye girer. Sonuç olarak kronik inflamasyon süreci birçok lökosit alt tipinde yapısal, işlevsel ve sayısal farklılaşmaya yol açar. Bu değişiklikler içerisinde nötrofil ve monosit aktivasyonu, CD4 hücre kusuru, apoptosis, CD8 ve B hücre aktivasyonu yer alır. İlerleyici ve yaşa bağlı hastalıkların temelinde uzun süreli immünaktivasyon ve yüksek seviyede pro-enflamatuvar sitokin salınımı varsayılmaktadır⁴³.

2.8.2. HIV ve İnflamasyon

HIV ile yaşayan ve tedavi alan bireylerde her ne kadar plazmada HIV RNA düzeyi baskılansa da HIV negatif kişilere oranla daha fazla kronik hastalıkların meydana gelindiği bilinmektedir. Bu durum ART'nin immün aktivasyonu yeterince baskılayamamasından kaynaklanmaktadır. Bunun yanı sıra HIV ile yaşayan bireylerde diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kardiovasküler hastalıklar gibi ek komorbiditeler daha erken yaşta ortaya çıkar. Bu durumun nedeni olarak ise HIV ile yaşayan bireylerde kronik inflamasyona bağlı olarak telomer boylarının HIV negatif olanlardan daha kısa olması ve bunun getirdiği erken ve hızlı yaşlanmadır⁴⁴.

HIV ile yaşayan bireylerde kronik inflamasyonun patogeneğinde gastrointestinal sistem barsak duvar yapısında bulunan CD4+ T hücrelerin azalması ve buna bağlı olarak barsak hücreleri arasında bulunan tight-junction yapılarının bozulması sebep gösterilmiştir⁴⁵.

Sonuç olarak mukozal bariyer bozulur, barsak geçirgenliği artar ve transmural geçişle kana karışan mikroorganizmalara ait ürünler inflamasyonu başlatır ve devam ettirir. ART ise bu geçirgenliğin artışı ve inflamasyonu yeterince engelleyemez. Ayrıca mukozal bütünlüğün bozulması ile beraber kronik mikrobiyal translokasyon sonucu disbiyoz oluşur. Disbiyoz sonucu barsak florası immün aktivasyona yatkın hale gelir. Kan dolaşımına geçen bakteriyel lipopolisakkaritler sCD14 ile bağlandıktan sonra lipopolisakkarid (LPS)/sCD14 kompleksini oluşturur. Bu yapı ise TLR4 (Toll - Like Receptor, Tool - Benzeri Reseptör 4)'ün aktifleşmesine sonuç olarak ise makrofajlar aracılığıyla birçok inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Sürekli düşük düzeyli IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ise kronik inflamasyona yol açar. Adaptiv immün sistemin sürekli uyarısı sonrası CD4 T lenfositlerin klonal ekspansiyonu, apoptozu ve lenfopenisi olur. CD8 T lenfositlerin sürekli uyarılması ve artışı ile CD4/CD8 sayısı düşer. (Şekil 10)



Şekil 10. HIV mikrobiyal translokasyon sonrası immün aktivasyon süreci⁴⁶

HIV enfeksiyonu çeşitli dokularda latent rezervuar haldedir. Plazmada HIV RNA düzeyi baskılansa dahi latent rezervuar minimal seviyede replikasyonunu devam ettirir. Santral sinir sistemi, lenfoid dokular, ürogenital sistem ve barsak mukozasında aktif olarak düşük düzeyde replikasyonunu devam ettirir.

Viral ve bakteriyel koenfeksiyonlar da HIV’de inflamasyona katkı sağlar. HIV enfeksiyonuna bağlı azalan CD4 sayısı yeterli miktarda kalsa dahi diğer enfeksiyonların ortaya çıkması beklenebilir. Örneğin herpes simpleks virüsleri (HSV-1 ve HSV-2), varicella zoster virüsü (suçiçeği ve zona nedeni) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler, HIV gibi doğrudan CD4 hücrelerini hedeflemese de, bağışıklık aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını tetiklerler⁴⁷.

HIV negatif genel popülasyonda, inflamasyonun rolü en açık şekilde kardiyovasküler hastalık (KVH) için gösterilmiştir. HIV ile yaşayan bireylerde hem immün aktivasyon hem de HIV ile ilişkili ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörleri KVH riskini artırır. Aterosklerozun sadece arterlerde kolesterol birikmesi meselesi olmadığı, daha çok aktif bir inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu günümüzde bilinmektedir. HIV proteinleri, hücre sinyal yollarını değiştirerek doğrudan endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilir; inflamasyonla artan CRP ayrıca endotel fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir⁴⁸. Endotel düzeyinde lipitler oksitlenirken, başta makrofajlar olmak üzere bağışıklık hücrelerinin bölgeye göçü başlar ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sinyaller salınır. LDL kolesterol, arter duvarlarında birikip inflamatuvar yanıtı tetiklerken, HDL kolesterol, LDL’yi arterlerden uzaklaştırır ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir.

2.8.3. HIV’de İnflamasyon ve ART

ART aracılığıyla önemli derecede viral süpresyon sağlanırken birçok immün aktivasyon özellikle hastalığın ileri dönemlerinde devam ettirilir^{49,50}. ART’ye erken başlamak (enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde), ART’nin birkaç yıl ertelenmesine kıyasla daha düşük bir immün aktivasyon seviyesi ile ilişkilidir^{51, 52}. Bununla birlikte, HIV enfeksiyonunun ilk birkaç haftasında başlatılan erken ART bile doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunun birkaç yolağını tamamen etkisizleştirmekte başarısız kalmıştır⁵³. Aynı zamanda tedavi edilmemiş ileri enfeksiyonda immün aktivasyon yolağının progresyon gösterdiği ve bazı geri

döndürülemez aşamalarının çok erken safhalarda meydana geldiği öne sürülmüştür. Tersine, hiperkoagülabilité (yani D-dimer yükselmeleri) ve bazı adaptif bağışıklık kusurları, çok erken ART ile neredeyse tamamen normale dönebilmiştir⁵⁴.

HIV ile yaşayan bireylerde ART aracılığıyla viral süpresyonu sağlamakla tamamen bir başarı elde edilemez. Aynı zamanda latent rezervuarı hedef alan ve inflamasyonu azaltabilecek yeni uygulama ve önlemlere de ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takipli, 01.07.2013 ve 30.10.2022 tarihleri arasında HIV tanısı alan, belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre 149 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya 30.10.2022 tarihine kadar yeni tanı almış ve 12. ay tedavisini tamamlamış olan HIV pozitif bireyler dahil edilmiştir. Çalışma hastane elektronik dosya sistemi olan Nucleus'tan taranarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Tedavinin 0. ve 12. aylarında kullanılan antiretroviral tedavi rejimine bağlı olarak inflamasyon parametrelerindeki değişim saptandı.

Kullanılan parametrelerimiz tam kan sayımında;

- SII: Systemic Immune-Inflammation Index (Sistemik İnflamatuvar İndeks)
=Nötrofil Sayısı x Platelet Sayısı /Lenfosit Sayısı
- SIRI : Systemic Inflammatory Response Index (Sistemik İmmun Yanıt İndeksi) = Nötrofil Sayısı x Monosit Sayısı /Lenfosit Sayısı
- NLR : Neutrophil-Lymphocyte Ratio (Nötrofil Lenfosit Oranı)= Nötrofil Sayısı /Lenfosit Sayısı
- PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio (Platelet Lenfosit Oranı)= Platelet Sayısı/Lenfosit Sayısı
- PCT: Plateletkrit= Platelet Sayısı x MPV /10.000
- MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

Bunun yanı sıra hastaların kanında hemoglobin, lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil, trombosit sayısı ile CRP (C-Reaktif Protein) ve ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) değerleri retrospektif olarak taranıp kayıt edildi. HIV hasta takibinde kan tetkiki olarak istenen CD4 Sayısı, CD8 Sayısı ve CD4/CD8 oranındaki değişim ile yine kan tetkiği olarak takipte istenen lipid profilleri LDL/HDL oranındaki değişim de tercih edilen tedaviye bağlı olarak bu 1 yıllık takip süresi içerisinde kayıt edildi.

Antiretroviral tedavi rejimlerinden;

- ABC/3TC/DTG (abakavir+lamivudin+dolutegravir) kullanan 26 kişi,
- TAF/FTC/BIC (tenofovir alafenamid ,emtrisitabin,biktegravir) kullanan 32 kişi,

- TAF/FTC/c/EVG (tenofovir alafenamid, emtrisitabine, kobisistat, elvitegravir) kullanan 34 kişi,
- TDF/FTC/c/EVG (tenofovir disoproksil fumarat, emtrisitabine, kobisistat, elvitegravir) kullanan 29 kişi,
- TDF/FTC/DTG (tenofovir disoproksil fumarat +emtrisitabin, dolutegravir) kullanan 28 kişi kayıt edildi.

Hastalara ait tedavi başlangıcındaki değerleri ve tedavi sırasındaki 12.ay değerleri incelendi, karşılaştırmalar yapıldı ve veriler istatiski olarak incelendi. Elde edilen bu sonuçlarla farklı antiretroviral tedaviler sonrası kronik inflamasyon parametrelerindeki değişimler incelenerek HIV pozitif bireylerin hastalık takibinde faydalı olup olmayacağı değerlendirildi.

3.1.Etik Kurul Onayı

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26/10/2022 tarihinde 2022/702 sayılı onay almıştır .

3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

1. Mersin üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünde HIV tanısı almak.
2. 01.07.2013 - 30.10.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvurmuş olmak
3. 18 yaşından büyük olmak
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olmaması

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Mersin üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları HIV tanısı almamak.
2. 01.07.2013 - 30.10.2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvurmuş olmamak
3. 18 yaşından küçük olmak
4. Çalışmaya alınacak hastalarda tam kan sayımını etkileyecek hematolojik veya onkolojik hastalık olması

3.4. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin Normal Dağılıma uygun olup olmadığını Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin Ortalama±Standart Sapma Minimum- Maksimum değerleri verilmiştir. Kategorik olan değişken için ise sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. İki bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında Paired - t testinden yararlanılmıştır. 2'den fazla grup karşılaştırmasında Varyans Analizi (ANOVA) uygulanırken,bağımlı değişkenlerin zamana göre değişimlerinin anlamlı olup olmadığını incelemek için Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA yöntemi uygulanmış ve ölçümler arasındaki gruplarda zamana göre farklılık olanların ise Çoklu karşılaştırma yöntemlerinden olan LSD yöntemi uygulanarak hangi ölçümlerde fark olduğu incelenmiştir. Analizler Statistica v.13.3.1 programı ile yapılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamıza çalışma süresince dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 149 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 131'i erkek (%87,9), 18'i (%12,1) kadındı. Hastaların 34'ü (%22,8) TAF/FTC/c/EVG (tenofovir alafenamid, emtrisitabine, kobisistat, elvitegravir) tedavi rejimi alan grupta idi. Diğer antiretroviral tedavilerin dağılımı Tablo 5.'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve tedavi gruplarına göre sınıflandırılması

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	131 (87,9)
Kadın	18 (12,1)
Antiretroviral Tedavi Rejimi, n (%)	
TAF+ FTC +C +EVG	34 (22,8)
TAF+ FTC +BIC	32 (21,5)
TDF+ FTC +C +EVG	29 (19,5)
TDF+ FTC +DTG	28 (18,8)
ABC+ 3TC +DTG	26 (17,4)

ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, **TAF/FTC/BIC:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin, Biktegravir, **TAF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/DTG:** Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

5 farklı tedavi grubu içerisindeki yaş ortalamaları benzerdi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,569$) (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş değişkeninin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri

ART rejimi	Yaş Ort±S.sapma (Min-Maks)	p
ABC+3TC+DTG (n=26)	35,8±11,2 (21-58)	0,569
TAF+FTC+BIC (n=32)	38,5±13,7 (19-62)	
TAF+FTC+c+EVG (n=34)	34,5±11,7 (22-65)	
TDF+FTC+c+EVG (n=29)	37,5±8,9 (25-61)	
TDF+FTC+DTG (n=28)	38,4±9,5 (22-58)	

ART: Antiretroviral Tedavi, **ABC/3TC/DTG:** Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, **TAF/FTC/BIC:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin, Biktegravir, **TAF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/DTG:** Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

Çalışma grubundaki hastaların ilk başvurudaki ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim araştırıldı (Tablo 7). 1 yıllık tedavi sonrası virolojik başarı 149 hastanın 147'sinde (%98,7) elde edildi.

Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında sırasıyla CD4+ T hücre sayısı ($p < 0,001$), ESH (Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ($p=0,06$), Hb ($p < 0,001$), Wbc ($p < 0,01$), Neut ($p < 0,01$), Lenf ($p < 0,01$), Plt ($p < 0,01$), Mpv ($p=0,039$), PCT ($p < 0,01$), PLR ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 7. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametrelerin ve hemogram değerlerinin değişim istatistiği

Parametreler (n)	Başvuru sırasında	Tedavinin 12. ayında	p
	Ort±S.sapm (Min-Maks)	Ort±S.sapma (Min-Maks)	
CD4 (149)	440±263 (8-1264)	738±345 (0,39-1948)	<0,001
CD8 (149)	1203±702 (40-5857)	1107±664 (296-7092)	0,170
CD4/CD8 (149)	0,45±0,35 (0,005-1,65)	0,8±0,45 (0,14-2,53)	<0,001
CRP (34)	2,8±3,9 (0,3-19,8)	2,2±2,1 (0,3-10,4)	0,365
ESH (34)	15,4±22,6 (2-99)	6,88±11,32 (0-68)	0,006
LDL/HDL (73)	2,68±1,03 (0,43-5,76)	2,71±0,87 (0,45-4,38)	0,792
HB (149)	14,6±1,64 (9,1-17,7)	15,07±1,42 (10,1-17,6)	<0,001
WBC (149)	6,12±2,03 (2,77-13,34)	7,12±1,9 (3,56-13,37)	<0,001
NEUT (149)	3,39±1,54 (0,48-10,50)	4,04±1,52 (1,53-10,44)	<0,001
LENF (149)	2,04±0,96 (0,38-7,60)	2,29±0,65 (1,10-4,74)	<0,001
MONO (149)	0,51±0,25 (0,16-2,76)	0,62±0,71 (0,23-9)	0,078
PLT (149)	225±72 (0,4-524)	253±64 (5-466)	<0,001
MPV (149)	10,26±1,07 (7,6-12,7)	10,39±0,91 (8,4-12,7)	0,039
PCT (149)	0,23±0,07 (0,00-0,57)	0,26±0,06 (0,005-0,55)	<0,001
SII (149)	443±322 (0,39-2262)	478±269 (9,4-1847)	0,205
SIRI (149)	1,01±0,88 (0,11-6,68)	1,20±1,61 (0,21-18,94)	0,185
NLR (149)	1,95±1,30 (0,24-9,54)	1,87±0,88 (0,70-6,32)	0,437
PLR (149)	128±60 (0,15-349)	116±36 (3,3-233)	0,003

CRP:C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HB: Hemoglobin, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NEUT: Nötrofil Sayısı, LENF: Lenfosit Sayısı, MONO: Monosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platelekrit, SII: Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, SIRI: Sistemik Immün Yanıt İndeksi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

Farklı tedavi rejimlerine göre başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim ayrı ayrı ART rejimlerine tedavi gruplarına göre araştırıldı (Tablo 8,9,10,11,12).

1.) **ABC+ 3TC+ DTG** tedavi rejimi alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim istatistikleri karşılaştırıldığında sırasıyla CD4+ T hücre sayısı ($p < 0,001$), Wbc ($p=0,034$), PCT ($p=0,034$), PLR ($p=0,033$) anlamlı bulunmuştur (Tablo 8)

Tablo 8. ABC+ 3TC+ DTG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Başvuru sırasında	Tedavinin 12. ayında	
		Ort±S.S (Min-Maks)	Ort±S.S (Min-Maks)	p
ABC+ 3TC+ DTG	CD4 (n=26)	359±184 (32-786)	698±309 (292-168)	<0,001
	CD8 (n=26)	1407±1069 (322-5857)	1142±438 (471-2092)	0,204
	LDL/HDL (n=13)	2,84±0,61 (1,96-3,4)	2,98±0,91 (1,76-4,39)	0,494
	HB (n=26)	14,8±1,6 (10,2-16,9)	15,1±1,33 (11,6-17)	0,131
	WBC (n=26)	6,21±1,81 (2,78-10,69)	7,17±2,01 (3,79-11,6)	0,034
	NEUT (n=26)	3,46±1,29 (1,77-7,68)	4±1,59 (1,53-7,8)	0,149
	LENF (n=26)	2,06±1,17 (0,38-6,77)	2,3±0,56 (1,49-3,81)	0,206
	MONO (n=26)	0,49±0,11 (0,31-0,69)	0,91±1,66 (0,37-9)	0,201
	PLT (n=26)	215±66 (101-399)	233±62 (151-406)	0,087
	MPV (n=26)	10,44±1,01 (8,80-12,6)	10,64±0,89 (9,1-12,7)	0,070
	PCT (n=26)	0,22±0,06 (0,11-0,39)	0,25±0,05 (0,16-0,41)	0,034
	Sİİ (n=26)	429±217 (82-909)	411±186 (144-940)	0,741
	SİRİ (n=26)	1,06±0,79 (0,21-4,14)	1,78±3,55 (0,28-18,94)	0,322
	NLR (n=26)	2,13±1,35 (0,41-7,39)	1,77±0,67 (0,7-3,6)	0,245
	PLR (n=26)	129±66 (29-324)	103±22 (63-142)	0,033

ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HB: Hemoglobin, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NEUT: Nötrofil Sayısı, LENF: Lenfosit Sayısı, MONO: Monosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platelekrit, Sİİ: Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, SİRİ: Sistemik Immün Yanıt İndeksi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

2.) **TAF+ FTC+ BIC** tedavi rejimi alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim istatistikleri karşılaştırıldığında sırasıyla CD4+ T hücre sayısı (**p <0,001**), Hb (**p =0,0035**), Wbc (**p<0,01**), Neut (**p=0,007**), Lenf (**p<0,001**), Mono (**p=0,004**), Plt (**p=0,014**), PCT (**p=0,003**), PLR (**p=0,036**) anlamlı bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. TAF+ FTC+ BIC alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Başvuru sırasında	Tedavinin 12. ayında	
		Ort±S.S (Min-Maks)	Ort±S.S (Min-Maks)	p
TAF+ FTC+ BIC	CD4 (n=32)	470±289 (29-1264)	770±387 (0,39-1785)	<0,001
	CD8 (n=32)	975±366 (278-1654)	1153±1145 (381-7092)	0,405
	LDL/HDL (n=25)	2,75±1,29 (0,52-5,76)	2,40±0,93 (0,45-4,05)	0,176
	HB (n=32)	14,16±1,88 (9,1-17,7)	14,78±1,76 (10,1-17,6)	0,035
	WBC (n=32)	5,61±2,03 (2,77-13,34)	7,07±1,99 (3,68-12,77)	0,001
	NEUT (n=32)	3,13±1,38 (1,22-8,51)	4,01±1,48 (1,53-7,84)	0,007
	LENF (n=32)	1,84±0,59 (0,61-3,19)	2,31±0,68 (1,10-4,74)	<0,001
	MONO (n=32)	0,46±0,18 (0,16-1)	0,56±0,2 (0,26-1,02)	0,004
	PLT (n=32)	216±64 (0,4-321)	241±44 (143-343)	0,014
	MPV (n=32)	10,38±0,77 (8,8-11,8)	10,53±0,92 (8,4-12,5)	0,163
	PCT (n=32)	0,22±0,07 (0-0,33)	0,25±0,04 (0,14-0,32)	0,003
	Sİİ (n=32)	399±210 (0,39-866)	455±28 (149-1626)	0,239
	SİRİ (n=32)	0,85±0,53 (0,13-2,73)	1,09±0,87 (0,21-4,36)	0,101
	NLR (n=32)	1,78±0,70 (0,83-3,16)	1,85±1,02 (0,81-6,32)	0,693
	PLR (n=32)	131±59 (0,1-349)	112±36 (54-234)	0,036

TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HB: Hemoglobin, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NEUT: Nötrofil Sayısı, LENF: Lenfosit Sayısı, MONO: Monosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platelekrit, Sİİ: Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, SİRİ: Sistemik Immün Yanıt İndeksi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

3.) **TAF+ FTC+ C+ EVG** tedavi rejimi alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim istatistikleri karşılaştırıldığında sırasıyla CD4+ T hücre sayısı (**p <0,001**), CD8+ T Hücre sayısı (**p<0,011**), LDL/HDL (**p<0,002**), Hb (**p <0,002**), Wbc (**p<0,036**), Neut (**p<0,016**), Plt (**p<0,001**), PCT (**p<0,001**) anlamlı bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. TAF + FTC+ C + EVG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12.ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Başvuru sırasında	Tedavinin 12.ayında	
		Ort±S.S (Min-Maks)	Ort±S.S (Min-Maks)	p
TAF+ FTC+c+ EVG	CD4 (n=34)	491±207 (77-909)	716±303 (191-1948)	<0,001
	CD8 (n=34)	1348±705 (405-2934)	1028±464 (296-2701)	0,011
	LDL/HDL (n=14)	2,56±1,01 (0,43-4,45)	2,96±0,63 (2,12-3,91)	0,002
	HB (n=34)	14,65±1,35 (10,20-16,60)	15,13±1,26 (11,30-16,90)	0,002
	WBC (n=34)	6,34±1,73 (3,44-10,05)	7,07±1,75 (4,53-13,37)	0,036
	NEUT (n=34)	3,41±1,31 (1,67-6,71)	4,05±1,38 (1,72-8,08)	0,016
	LENF (n=34)	2,29±1,28 (1,12-7,60)	2,36±0,66 (1,39-4,48)	0,834
	MONO (n=34)	0,50±0,12 (0,26-0,77)	0,55±0,18 (0,32-1,10)	0,136
	PLT (n=34)	227±57 (120-388)	264±55 (176-402)	<0,001
	MPV (n=34)	10,14±0,99 (8,30-12,20)	10,01±0,79 (8,70-11,90)	0,185
	PCT (n=34)	0,23±0,05 (0,12-0,33)	0,26±0,05 (0,15-0,37)	<0,001
	SII (n=34)	423±295 (41-1293)	498±216 (124-1004)	0,133
	SIRI (n=34)	0,94±0,79 (0,11-4,11)	1,06±0,64 (0,24-3,57)	0,483
	NLR (n=34)	1,81±1,08 (0,24-5,41)	1,88±0,74 (0,70-3,96)	0,706
	PLR (n=34)	119±51 (25-231)	121±30 (71-209)	0,739

TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtricitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **LDL/HDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **HB:** Hemoglobin, **WBC:** Toplam Lökosit Sayısı, **NEUT:** Nötrofil Sayısı, **LENF:** Lenfosit Sayısı, **MONO:** Monosit Sayısı, **PLT:** Trombosit Sayısı, **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi, **PCT:** Platelekrit, **SII:** Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, **SIRI:** Sistemik Immün Yanıt İndeksi **NLR:** Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLR:** Trombosit Lenfosit Oranı

4.) **TDF+ FTC+ c+ EVG** tedavi rejimi alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim istatistikleri karşılaştırıldığında sırasıyla CD4 T hücre sayısı (**p <0,001**), Lenf (**p<0,029**), Plt (**p<0,019**), Mpv (**p=0,003**), PCT (**p=0,002**) anlamlı bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. TDF + FTC+ C + EVG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Başvuru sırasında	Tedavinin 12. ayında	
		Ort±S.S (Min-Maks)	Ort±S.S (Min-Maks)	p
TDF+ FTC+C+ EVG	CD4 (n=29)	509±298 (33-1123)	806±335 (183-1614)	<0,001
	CD8 (n=29)	1147±570 (40-3223)	1016±391 (529-2106)	0,057
	LDL/HDL (n=18)	2,37±0,62 (1,28-3,69)	2,72±0,79 (1,21-4,2)	0,066
	HB (n=29)	15,21±1,55 (10,7-17,7)	15,27±1,49 (10,2-17,5)	0,795
	WBC (n=29)	6,56±2,12 (3,46-12,4)	7,01±1,69 (4,30-12,46)	0,201
	NEUT (n=29)	3,79±1,92 (1,60-10,5)	3,95±1,24 (2,10-7,08)	0,663
	LENF (n=29)	2,03±0,64 (1,07-3,70)	2,26±0,65 (1,19-3,95)	0,029
	MONO (n=29)	0,60±0,46 (0,27-2,76)	0,58±0,19 (0,30-1,14)	0,804
	PLT (n=29)	242±99 (8,6-524)	272±86 (5-459)	0,019
	MPV (n=29)	9,59±1,2 (7,6-12,2)	10,23±0,95 (8,5-12,1)	0,003
	PCT (n=29)	0,23±0,1 (0,01-0,57)	0,28±0,09 (0,01-0,55)	0,002
	SII (n=29)	542±474 (8,1-2262)	507±257 (9,4-1117)	0,662
	SIRI (n=29)	1,23±1,22 (0,21-6,68)	1,10±0,59 (0,33-2,83)	0,571
	NLR (n=29)	2,15±1,69 (0,50-9,54)	1,88±0,86 (0,95-4,56)	0,378
	PLR (n=29)	128±57 (4,1-250)	125±42 (3,3-229)	0,678

Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HB: Hemogloblin, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NEUT: Nötrofil Sayısı, LENF: Lenfosit Sayısı, MONO: Monosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platelekrit, SII: Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, SIRI: Sistemik Immün Yanıt İndeksi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

5.) TDF+ FTC+ DTG tedavi rejimi alan hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayındaki inflamatuvar parametreleri ve hemogram değerlerindeki değişim istatistikleri karşılaştırıldığında sırasıyla CD4 T hücre sayısı (p <0,001), Hb (p <0,001), Wbc (p=0,011), Neut (p=0,020), Lenf (p=0,018), Plt (p=0,027), PCT (p=0,033), PLR (p=0,046) anlamlı bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. TDF+ FTC+DTG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

		Başvuru sırasında	Tedavinin 12. ayında	
		Ort±S.S (Min-Maks)	Ort±S.S (Min-Maks)	p
TDF+ FTC+ DTG	CD4 (n=28)	349±290 (8-1195)	695±391 (203-1707)	<0,001
	CD8 (n=28)	1155±642 (237-2892)	1209±529 (374-2654)	0,666
	LDL/HDL (n=13)	2,67±1,27 (1,19-5,40)	2,78±0,96 (1,15-4,37)	0,374
	HB (n=28)	14,25±1,67 (11,3-17)	15,09±1,23 (13,04-17,2)	0,001
	WBC (n=28)	5,89±2,41 (3,11-13,05)	7,28±2,24 (3,56-13,3)	0,011
	NEUT (n=28)	3,16±1,74 (0,48-9,32)	4,21±1,95 (1,77-10,44)	0,020
	LENF (n=28)	1,95±0,92 (0,56-4,01)	2,33±0,75 (1,36-4,25)	0,018
	MONO (n=28)	0,53±0,22 (0,27-1,16)	0,55±0,17 (0,23-0,96)	0,736
	PLT (n=28)	222±70 (118-395)	251±66 (123-466)	0,027
	MPV (n=28)	10,79±1,01 (9-12,7)	10,61±0,9 (9-12,5)	0,106
	PCT (n=28)	0,24±0,06 (0,15-0,43)	0,26±0,07 (0,14-0,48)	0,033
	SII (n=28)	429±349 (93-1596)	511±370 (156-1847)	0,268
	SIRI (n=28)	1,01±0,94 (0,19-4,93)	1,07±0,71 (0,29-3,44)	0,730
	NLR (n=28)	1,94±1,59 (0,41-8,58)	1,95±1,09 (0,70-5,73)	0,962
	PLR (n=28)	134±54 (37-268)	117±43 (49-206)	0,046

TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir, LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HB: Hemogloblin, WBC: Toplam Lökosit Sayısı, NEUT: Nötrofil Sayısı, LENF: Lenfosit Sayısı, MONO: Monosit Sayısı, PLT: Trombosit Sayısı, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Platelekrit, SII: Sistemik Immün İnflamatuvar İndeksi, SIRI: Sistemik Immün Yanıt İndeksi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

Tedavi grupları içerisinde inflamatuvar parametreler ve hemogram değerler tedavi alan gruplar arasında ve 0. ve 12. aylarda zamana bağlı olarak tek tek araştırıldı.

0.ve 12. Aylardaki ortalama CD4 T hücre sayısındaki değişim araştırıldığında tüm tedavi gruplarında zamana göre CD4 ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 13).

0. ve 12.aydaki CD4 T hücre sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,163$).

Tablo 13. CD4 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
CD4	0.Ay	358±184 (32-786)	471±289 (29-1264)	491±207 (77-909)	510±298 (33-1123)	349±290 (8,4-1195)	0,056
	12.Ay	697±308 (292-1681)	770±387 (0,4-1785)	716±303 (191-1948)	806±335 (183-1614)	695±391 (203-1707)	0,679
	P time	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	P time x group	0,163					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay CD8 T hücre sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında tedavi grupları arasında yalnızca TAF+ FTC+c+ EVG alan grupta zamana göre CD8 ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,011$) (Tablo 14).

0. ve 12.aydaki CD8 T hücre sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,159$).

Tablo 14. CD8 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
CD8	0.Ay	1407±1069 (322-5857)	975±366 (278-1654)	1348±705 (405-2934)	1147±570 (40-3223)	1155±642 (237-2892)	0,117
	12.Ay	1142±438 (471-2092)	1153±1144 (381-7092)	1028±464 (296-2701)	1017±391 (529-2106)	1209±529 (374-2654)	0,756
	P time	0,204	0,405	0,011	0,057	0,666	
	P time x group	0,159					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0.ve 12. Aylardaki ortalama CD4/CD8 oranlarındaki değişim araştırıldığında tüm tedavi gruplarında zamana göre CD4/CD8 ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 15).

0. ve 12.aydaki CD4/CD8 oranı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,402$).

Tablo 15. CD4/ CD8 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
CD4/ CD8	0.Ay	0,30±0,18 (0,08-0,82)	0,51±0,32) (0,03-1,31)	0,46±0,34) (0,07-1,65)	0,56±0,40) (0,05-1,52)	(0,40±0,44) (0,005-1,64)	0,059
	12.Ay	0,70±0,40 (0,24-1,97)	0,91±0,45 (0,19-2)	0,83±0,43 (0,14-1,97)	0,91±0,53 (0,19-2,53)	0,67±0,44 (0,14-1,43)	0,143
	P time	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	P time x group	0,402					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay LDL/HDL oranları arasındaki değişim araştırıldığında tedavi grupları arasında yalnızca TAF+ FTC+c+EVG alan grupta zamana göre LDL/HDL ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,002$) (Tablo 16).

0. ve 12.aydaki LDL/HDL oranlarındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,056$).

Tablo 16. LDL/HDL oranının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=13)	TAF+FTC+ BIC (n=24)	TAF+FTC+c+ +EVG (n =13)	TDF+FTC+c+ EVG (n=15)	TDF+FTC+ DTG(n=11)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
LDL/ HDL	0.Ay	2,84±0,61 (1,96-3,95)	2,75±1,29 (0,52-5,76)	2,56±1,01 (0,43-4,45)	2,37±0,62 (1,28-3,69)	2,67±1,27 (1,19-5,40)	0,725
	12.Ay	2,97±0,91 (1,76-4,39)	2,40±0,93 (0,45-4,05)	2,99±0,63 (2,12-3,91)	2,72±0,80 (1,21-4,20)	2,78±0,96 (1,15-4,37)	0,240
	P time	0,494	0,176	0,002	0,066	0,374	
	P time x group	0,056					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

LDL/HDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay Hb ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla TAF+FTC+BIC ($p=0,035$), TAF+FTC+c+EVG ($p=0,002$) ve TDF+FTC+DTG ($p=0,001$) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 17).

0. ve 12.aydaki Hb ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,207).

Tablo 17. Hemogloblin değerlerinin tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	
		orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	P grup
HB	0.Ay	14,8±1,6 (10,2-16,9)	14,1±1,9 (9,1-17,7)	14,6±1,3 (10,2-16,6)	15,2±1,5 (10,7-17,7)	14,2±1,7 (11,3-17)	0,092
	12.Ay	15,1±1,3 (11,6-17)	14,8±1,8 (10,1-17,6)	15,1±1,2 (11,3-16,9)	15,3±1,5 (10,2-17,5)	15,1±1,2 (13,0-17,2)	0,757
	P time	0,131	0,035	0,002	0,795	0,001	
	P time x group	0,207					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

HB: Hemogloblin, **ABC/3TC/DTG:** Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, **TAF/FTC/BIC:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, **TAF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/DTG:** Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay Wbc sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla ABC+ 3TC+ DTG (**P=0,034**), TAF+FTC+BIC (**p=0,001**),TAF+ FTC+c+ EVG(**p=0,036**), TDF+FTC+DTG (**p=0,011**) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (Tablo 18)

0. ve 12.aydaki Wbc sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,476)

Tablo 18. Toplam lökosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG (n=28)	
		orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	orttss (min-max)	P grup
WBC	0.Ay	6,2±1,8 (2,8-10,9)	5,6±2 (2,8-13,3)	6,3±1,7 (3,4-10)	6,6±2,1 (3,5-12,4)	5,9±2,4 (3,1-13)	0,383
	12.Ay	7,2±2 (3,8-11,6)	7,1±2 (3,7-12,8)	7,1±1,7 (4,5-13,4)	7±1,7 (4,3-12,5)	7,3±2,2 (3,6-13,3)	0,986
	P time	0,034	0,001	0,036	0,201	0,011	
	P time x group	0,476					

P grup:One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

WBC: Toplam Lökosit Sayısı, **ABC/3TC/DTG:** Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, **TAF/FTC/BIC:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, **TAF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/c/EVG:** Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, **TDF/FTC/DTG:** Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay NEUT sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla TAF+FTC+BIC (**p=0,007**), TAF+FTC+c+EVG(**p=0,016**), TDF+FTC+DTG (**p=0,020**) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 19).

0. ve 12.aydaki NEUT sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,709$).

Tablo 19. Nötrofil sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG (n=34)	TDF+FTC+c+EVG (n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
NEUT	0.Ay	3,46±1,29 (1,77-7,68)	3,13±1,39 (1,22-8,51)	3,41±1,31 (1,67-6,71)	3,79±1,92 (1,60-10,50)	3,16±1,74 (0,48-9,32)	0,476
	12.Ay	4,01±1,59 (1,53-7,80)	4,01±1,48 (1,53-7,84)	4,05±1,38 (1,72-8,08)	3,95±1,24 (2,10-7,08)	4,21±1,95 (1,77-10,44)	0,978
	P time	0,149	0,007	0,016	0,663	0,020	
	P time x group	0,709					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

NEUT: Nötrofil Sayısı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin, Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay Lenfosit sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla TAF+FTC+BIC ($p<0,001$), TDF+FTC+c+EVG ($p=0,029$), TDF+FTC+DTG ($p=0,018$) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 20).

0. ve 12.aydaki Lenfosit sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,459$).

Tablo 20. Lenfosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG(n=34)	TDF+FTC+c+EVG(n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	P grup
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	
LENF	0.Ay	2,1±1,2 (0,4-6,8)	1,8±0,6 (0,6-3,2)	2,3±1,3 (1,1-7,6)	2±0,6 (1,1-3,7)	1,9±0,9 (0,6-4,0)	0,405
	12.Ay	2,3±0,6 (1,5-3,8)	2,3±0,7 (1,1-4,7)	2,4±0,7 (1,4-4,5)	2,3±0,6 (1,2-3,9)	2,3±0,7 (1,4-4,2)	0,993
	P time	0,206	<0,001	0,834	0,029	0,018	
	P time x group	0,459					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

LENF: Lenfosit Sayısı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin, Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay Monosit sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında tedavi grupları arasında yalnızca TAF+ FTC+ BIC alan grupta zamana göre anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,004$) (Tablo 21).

0. ve 12.aydaki Monosit sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,182$).

Tablo 21. Monosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG (n =34)	TDF+FTC+c+EVG(n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
MONO	0.Ay	0,49±0,11 (0,31-0,69)	0,46±0,18 (0,16-1,00)	0,50±0,12 (0,26-0,77)	0,60±0,46 (0,27-2,76)	0,53±0,23 (0,27-1,16)	0,258
	12.Ay	0,91±1,66 (0,37-9)	0,56±0,20 (0,26-1,02)	0,55±0,18 (0,32-1,1)	0,58±0,19 (0,30-1,14)	0,55±0,17 (0,23-0,96)	0,250
	P time	0,201	0,004	0,136	0,804	0,736	
	P time x group	0,182					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

MONO: Monosit Sayısı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay Platelet sayısı ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla ABC+ 3TC+ DTG (**P=0,021**), TAF+FTC+BIC (**p=0,017**),TAF+ FTC+c+ EVG(**p<0,001**), TDF+ FTC+c+ EVG(**p=0,015**), TDF+FTC+DTG (**p=0,018**) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 22).

0. ve 12.aydaki Platelet sayısı ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,738).

Tablo 22. Trombosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG (n =34)	TDF+FTC+c+EVG (n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
PLT	0.Ay	215±66 (101-399)	216±64 (0,4-321)	227±57 (120-388)	242±99 (8,6-524)	222±70 (118-395)	0,619
	12.Ay	232±62 (151-406)	242±43 (143-343)	264±55 (176-402)	272±86 (5-459)	251±66 (123-466)	0,116
	P time	0,021	0,017	<0,001	0,015	0,018	
	P time x group	0,738					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

PLT: Trombosit Sayısı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

Tedavi grupları MPV ortalamaları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında sırasıyla tedavi başlangıcında (0.ayda) (**p<0,001**) ve tedavinin 12. ayında (**p=0,024**) MPV ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 23).

0 ve 12. Ay MPV ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında tedavi grupları arasında yalnızca TDF+ FTC+ c+ EVG alan grupta zamana göre anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,003**).

0. ve 12.aydaki MPV ortalamasındaki değişimler gruplar arasında farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Tablo 23. MPV ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC(n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
MPV	0.Ay	10,4±1 (8,8-12,6)	10,4±0,8 (8,8-11,8)	10,1±1 (8,3-12,2)	9,6±1,2 (7,6-12,2)	10,8±1 (9-12,7)	<0,001
	12.Ay	10,6±0,9 (9,1-12,7)	10,5±0,9 (8,4-12,5)	10±0,8 (8,7-11,9)	10,2±0,9 (8,5-12,1)	10,6±0,9 (9-12,5)	0,024
	P time	0,070	0,163	0,185	0,003	0,106	
	P time x group	<0,001					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay PCT ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla ABC+ 3TC+ DTG ($P=0,034$), TAF+FTC+BIC ($p=0,003$),TAF+ FTC+c+ EVG($p<0,001$), TDF+ FTC+c+ EVG($p=0,002$), TDF+FTC+DTG ($p=0,033$) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 24).

0. ve 12.aydaki PCT ortalamasındaki değişimler ise gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,720$).

Tablo 24. Plateletkrit ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=329)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
PCT	0.Ay	0,22±0,06 (0,11-0,39)	0,23±0,06 (0,00-0,33)	0,23±0,05 (0,12-0,33)	0,23±0,10 (0,01-0,57)	0,24±0,07 (0,15-0,43)	0,926
	12.Ay	0,25±0,06 (0,17-0,42)	0,25±0,04 (0,14-0,32)	0,26±0,05 (0,15-0,37)	0,28±0,09 (0,01-0,55)	0,26±0,07 (0,14-0,48)	0,389
	P time	0,034	0,003	<0,001	0,002	0,033	
	P time x group	0,720					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

PCT: Plateletkrit, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ayda tedavi gruplarında SII ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 25)

0. ve 12.aydaki SII ortalamasındaki değişimler gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,848$).

Tablo 25. SII ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+D TG (n=26)	TAF+FTC+ BIC((n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+ DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
SII	0.Ay	429±217 (82-909)	399±210 (0,39-866)	423±295 (41-1294)	542±474 (8,1-2262)	429±349 (93-1596)	0,469
	12.Ay	411±186 (145-940)	456±289 (149-1626)	498±212 (124-1004)	507±258 (9,4-1117)	511±370 (156-1847)	0,601
	P time	0,741	0,239	0,133	0,662	0,268	
	P time x group	0,848					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA
 SII: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeks, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ayda tedavi gruplarında SII ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). (Tablo 26)

0. ve 12.aydaki SII ortalamasındaki değişimler gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,595$).

Tablo 26. SII ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+ DTG (n=26)	TAF+FTC+ BIC (n=32)	TAF+FTC+c+ EVG (n =34)	TDF+FTC+c+ EVG (n=29)	TDF+FTC+D TG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
SII	0.Ay	1,06±0,79 (0,21-4,14)	0,85±0,53 (0,13-2,73)	0,94±0,79 (0,11-4,11)	1,23±1,22 (0,21-6,68)	1,01±0,94 (0,19-4,93)	0,549
	12.Ay	1,78±3,55 (0,28-18,95)	1,09±0,87 (0,21-4,36)	1,05±0,64 (0,24-3,57)	1,09±0,59 (0,33-2,83)	1,07±0,71 (0,29-3,44)	0,404
	P time	0,322	0,101	0,483	0,571	0,730	
	P time x group	0,595					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

SII: Sistemik İmmun Yanıt İndeks, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproskil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ayda tedavi gruplarında NLR ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 27).

0. ve 12.aydaki NLR ortalamasındaki değişimler gruplar arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,880$).

Tablo 27. NLR ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG (n =34)	TDF+FTC+c+EVG (n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
NLR	0.Ay	2,13±1,35 (0,41-7,39)	1,78±0,69 (0,83-3,16)	1,81±1,08 (0,24-5,41)	2,15±1,69 (0,50-6,45)	1,94±1,59 (0,41-8,58)	0,727
	12.Ay	1,77±0,67 (0,70-3,60)	1,85±1,02 (0,81-6,32)	1,88±0,74 (0,70-3,96)	1,88±0,86 (0,95-4,56)	1,95±1,08 (0,70-5,73)	0,967
	P time	0,245	0,693	0,706	0,378	0,962	
	P time x group	0,880					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

0 ve 12. Ay PLR ortalamaları arasındaki değişim araştırıldığında sırasıyla ABC+ 3TC+ DTG (**P=0,033**), TAF+FTC+BIC (**p=0,036**), TDF+FTC+DTG (**p=0,046**) alan gruplarda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 28).

0. ve 12.aydaki PLR ortalamasındaki değişimler gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p=0,266).

Tablo 28. PLR ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması

		ABC+3TC+DTG (n=26)	TAF+FTC+BIC (n=32)	TAF+FTC+c+EVG (n =34)	TDF+FTC+c+EVG (n=29)	TDF+FTC+DTG(n=28)	
		ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	ort±ss (min-max)	P grup
PLR	0.Ay	129±66 (29-324)	131±59 (0,15-349)	119±51 (25-231)	129±57 (4,1-250)	134±54 (37-268)	0,873
	12.Ay	103±22 (63-142)	112±36 (54-234)	121±30 (71-209)	125±43 (3,3-229)	117±43 (49-206)	0,179
	P time	0,033	0,036	0,739	0,678	0,046	
	P time x group	0,266					

P grup: One-way ANOVA, P time & P timexgroup: Repeated Measurements ANOVA

PLR: Trombosit Lenfosit Oranı, ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir, TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabin ,Biktegravir, TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir, TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoproksil Fumarat, Emtrisitabin, Dolutegravir

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda, son 10 yıl içerisinde hastanemizde yeni tanı konulan ve farklı antiretroviral rejimlerle tedavi edilen tüm hastalarda, 1 yılın sonunda etkili bir şekilde %98.7 oranında viral yanıt alındığı görüldü. Tedavinin birinci yılının sonunda tüm hastalarda, CD4 hücre sayısında artış ve kan parametrelerinde düzelme olduğu izlendi. Ek olarak 1 yıllık tedavi sonrasında irdelenen inflamatuvar parametrelerden sedimentasyon değerinde de azalma saptanırken, PCT ve MPV'de artış ve PLR değerindeki azalma anlamlı bulundu.

Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) kullanıma girmesi ile HIV ile yaşayan bireylerde HIV viral yükü her ne kadar önemli ölçüde baskılansa da HAART alan bireyler, AIDS ile ilişkili olmayan ciddi morbiditeler, AIDS tanımlayıcı kanserler ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından HIV ile enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek risklerle karşı karşıyadır⁵⁵. Bu risklerin etyolojisi belirsizliğini korusa da, kronik immün aktivasyona neden olan enflamatuvar süreçlerin rolü önemlidir⁵⁶. ART'ye rağmen HIV rezervuarının kalıcılığı, HIV ile ilişkili immün aktivasyonun ve inflamasyonun önemli bir nedenidir⁵⁷. Enflamatuvar süreçlerde HIV ile indüklenen aktivasyon, muhtemelen mikrobiyal translokasyonu içeren birçok yolla oluşur⁴⁵.

ART'ye erken başlamak (enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde), ART'nin birkaç yıl ertelenmesine kıyasla daha düşük bir immün aktivasyon seviyesi ile ilişkilidir^{51, 52}. Bununla birlikte, HIV enfeksiyonunun ilk birkaç haftasında başlatılan erken ART bile doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunun birkaç yolağını tamamen etkisizleştirmekte başarısız kalmıştır⁵³. Aynı zamanda tedavi edilmemiş ileri enfeksiyonda immün aktivasyon yolağının progresyon gösterdiği ve bazı geri döndürülemez aşamalarının çok erken safhalarda meydana geldiği öne sürülmüştür. Tersine, hiperkoagülabilite (yani d-dimer yükselmeleri) ve bazı adaptif bağışıklık kusurları, çok erken ART ile neredeyse tamamen normale dönebilmiştir⁵⁴.

Kronik inflamasyon pek çok lökosit alt tipinde yapısal, işlevsel ve sayısal farklılaşmaya neden olmaktadır. Bu değişiklikler arasında nötrofil ve monosit aktivasyonu, CD4 T hücre kusuru, apoptosis, CD8 ve B hücre aktivasyonu yer almaktadır⁵⁸. Son yıllarda, nötrofil-lenfosit oranı (Neutrophil to Lymphocyte

Ratio,NLR), lenfosit-monosit oranı (Lymphocyte to Monocyte Ratio, LMR) ve trombosit-lenfosit oranı (Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (Systemic inflammation response index, SIRI) gibi bazı sistemik inflamasyon belirteçleri, çeşitli benign ve malign sistemik hastalıklarda prognoz ve mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak bulunmuştur.

Tam kan sayımı, tüm HIV/AIDS hastalarında rutin olarak istenen bir laboratuvar testtir. Tam kan sayımından elde edilen NLR ve PLR, hem KV hem de KV olmayan hastalıklar için sistemik inflamasyonun göstergesi olan ve üzerinde son yıllarda en çok durulan iki biyobelirteçtir.

NLR'nin doğal (nötrofiller) ve adaptif (lenfositler) bağışıklık sistemi arasındaki dengeyi yansıttığına inanılır. PLR hem agregasyon hem de inflamasyon yollarıyla ilişkilidir. Bu belirteçler, birçok hastalık için insidans ve mortalitenin öngörücüleri olarak tanımlanmıştır. NLR ile ölçülen kronik düşük dereceli inflamasyonun hipertansiyon, metabolik sendrom ve osteoporoz gibi çeşitli hastalık veya sendromlarla ilişkili olduğu bulunmuştur^{59,60,61}. Ayrıca NLR, kardiyovasküler hastalık ve malignite, sistemik enfeksiyon veya enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar için önemli bir prognostik faktördür^{59, 62}. Ayrıca PLR, miyokard enfarktüsü hastalarında⁶³ olumsuz kardiyovasküler sonuç ve mortalite ile çeşitli maligniteleri olan kişilerde ölümcül sonuçlarla^{64, 65} ilişkilendirilmiştir.

Bununla birlikte, şimdiye kadar hastalık insidansı ve mortalitenin öngörücüleri olarak NLR ve PLR'nin "yüksek" ve "düşük" değerlerini tanımlamak için kesin bir sınır belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerin ART alan HIV ile enfekte hastalarda tedavi başlangıcı ve tedavinin 12. ayındaki değişim istatistiğini araştırdık. NLR değişimi, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanmazken, PLR'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı. (**p=0,003**) PLR'deki azalma, ART sonrası kronik inflamasyon sürecinin azalmaya başladığını gösteren ve tam kan sayımı analizinden hastalığın şiddetini ve morbidite riskini tahmin etmemizi sağlayan bir belirteç olarak değerlendirilmiştir.

EA Şahin ve ark. nın farklı antiretroviral rejimlerle tedavi edilen HIV pozitif bireylerin 2 yıllık takibi sırasında inflamatuvar parametrelerdeki değişimi analiz etmeyi amaçlayan 205 kişilik çalışmasında PLR'nin ART altında 2 yıl boyunca sabit kaldığı ve seviyelerinin ART rejimlerinden etkilenmediği gösterilmiştir⁶⁶.

HIV ile enfekte kişilerde NLR ve PLR'nin ölüm riski ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan *Rafetti ve ark.* larının yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında 8230 hasta ortalama 3,9 yıllık takibe alınmış ve çalışma sonucunda belirlenen değer aralığının altındaki ve üstündeki PLR değerleri U şeklinde, belirli değer üstündeki NLR değerleri ise doğru orantılı şekilde CD4 sayısından bağımsız olarak "tüm nedenlere bağlı" ölüm riskiyle ilişkili olduğu bulundu⁶⁶.

3766 HIV-pozitif hastanın retrospektif bir kohort çalışması, yüksek NLR'nin geleneksel kardiovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH riskinin bir göstergesi olduğunu gösterdi⁶⁷. NLR ve KVH riski arasındaki ilişki için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür⁶⁸. Nötrofillerin damar endoteline migrasyonu sonrası, proinflamatuvar ve aterojenik süreç başlatılır ve bu sürecin aktivasyonu plak rüptürü ile ilişkilidir⁶⁹. Öte yandan, mekanizma hala bilinmemekle birlikte, düşük lenfosit sayıları koroner arter hastalarında ve kararsız anjina hastalarında kendi başına daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir⁷⁰.

SIRI, monosit, nötrofil ve lenfosit sayılarına dayalı kronik düşük dereceli inflamasyon için daha kapsamlı bir belirteçtir⁷¹. Nötrofiller ve monositler doğuştan gelen bağışıklık sistemine aitken, lenfositler adaptif bağışıklık sisteminde görev alır. Nötrofiller, patojen mikroorganizmaları fagositoz yoluyla ve kendi antimikrobiyal proteinlerini degranülasyon ile serbest bırakarak bağışıklık sisteminde rol oynar. Enflamasyon seviyesini azaltmak için diğer doğal ve adaptif bağışıklık hücreleriyle (doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri gibi) etkileşime girer. Aynı zamanda nötrofiller reaktif oksijen türleri oluşturup, endotel disfonksiyonuna ve dolayısıyla inflamasyon sürecine katkıda bulunur.

Lenfositler HIV virüsünün ana hedef hücreleridir. Aktive edilmiş lenfositler sitokinler salgılayarak enflamasyonu indükleyebilir ve vasküler endotele zarar verebilir. Enflamatuvar monositler olarak da bilinen ara monositler, güçlü bir proinflamatuvar etkiye sahiptir ve kalıcı sistemik enflamasyona yol açan enflamasyon faktörlerini salgılayabilen vasküler endotele zarar verebilir. Monositler, patojenlerin fagositozunu indükleyerek, sitokin salarak ve antijen sunarak vücudun bağışıklık savunmasına katkıda bulunur. HIV'in kendisi monosit sayısını azaltabilir ve enflamatuvar monosit oranını artırabilir^{72,73}. Uzun süreli düzenli ART bile düzensiz monosit alt kümelerini tamamen düzeltemez. HIV ile

yaşayan bireylerde sürekli olarak düşük inflamasyon seviyeleri, artan nötrofil seviyelerine ve azalan monosit ile lenfosit seviyelerine yol açar, bu da yüksek SIRI (sistemik immün inflamasyon indeksi) değerine dönüşür. Bu nedenle SIRI, HIV’de inflamasyon durumunu değerlendirmek için tam kan sayımında kullanılabilecek yararlı göstergelerden biridir.

Çalışmamızda 1 yıllık tedavi sürecinde SIRI inflamasyon parametresindeki değişim HIV pozitif bireylerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,005$). *OU- Yang ve ark.* nın yaptığı retrospektif bir çalışmada HIV tanısıyla beraber hipertansiyonu olan 327 hasta grubu ile hipertansiyon tanısı olmayan 228 HIV tanılı hasta grubu karşılaştırılmış ve SIRI değerlerinin hipertansiyonu olan grupta belirgin şekilde yüksek saptandığı gösterilmiştir⁷⁴. Bizim çalışmamızda kronik hastalıklardan yalnızca HIV hastalığı olanlar dahil edilmiş, hipertansiyonu olanlar dahil edilmemiştir. Çalışmalar arasındaki farklı istatistik bulguları çalışmada ek komorbidi olan hastaların alınıp alınmamasına göre değişkenlik gösterebilir. SIRI daha önce malignite, romatoid artrit, ankilozan spondilit hastalarında hastalık aktivitesi ve sistemik immün enflamasyonunu yansıtabilecek yararlı bir biyobelirteç olarak çeşitli çalışmalarda yer almıştır^{75,71}. Şu ana kadarki literatür bilgisine dayanarak HIV hastalarında ART tedavisi sürecinde SIRI’nın inflamasyon belirteci olarak olabileceğine dair bir çalışma yayımlanmamıştır.

SII (Systemic Immune Inflammation Index), yeni bir sistemik inflamatuvar indeks olup tam kan sayımında nötrofil, lenfosit ve platelet sayımından elde edilmektedir^{76,77}. Sistemik inflamasyon ve pıhtılaşma kaskadı arasındaki dengeyi yansıttığına inanılmaktadır⁷⁷. HIV RNA replikasyonu da endotelial aktivasyon, sistemik inflamasyon ve pıhtılaşma kaskadı ile ilgili biyobelirteçlerin seviyeleri arasında korelasyon gösterir. SII, derin ven trombozu, iskemik inme ve bir takım nörolojik bozukluklar için prognostik bir faktördür⁷⁷. Çalışmamızda SII 1 yıllık tedavi takibi sonucunda incelenmiş ve tedavi sonrası SII düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p>0,005$). Tedavi grupları arasında da bir inflamasyon belirteci olarak SIRI ve SII değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV) trombosit aktivitesini ve boyutunu tahmin etmek için tam kan sayımından elde edilen ve genelde trombositopeninin değerlendirilmesinde yardımcı olan basit bir belirteçtir.

Olgunlaşmamış trombositlerin boyutu yaşlanmış trombositlerinkinden daha büyüktür. Daha büyük trombositler daha aktiftir, daha fazla protrombotik ajan içerir ve kümelenme olasılığı daha yüksektir⁷⁸. Aktif enflamatuvar durumlarda, iltihaplanma bölgelerinde daha büyük trombositlerin göçünü ve parçalanmasını içeren mekanizmalar nedeniyle MPV azalır. Buna karşılık, enflamatuvar sürecin aktif olmadığı koşullarda, büyük, genç trombositlerin parçalanmasındaki bir düşüş, MPV'nin yükselmesine neden olur⁷⁹. MPV, subklinik aterosklerozun belirteci olarak kabul edilmektedir⁸⁰. Son zamanlarda, genel popülasyonda MPV artışının miyokard enfarktüsü⁸¹ ve periferik arter hastalığı⁸⁰ için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ; ayrıca inme veya akut koroner sendromda daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonu, artmış trombotik olay riskleri ile ilişkili kronik bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir^{82,83 ,80}. Aktive edilmiş trombositler hem enflamasyonda hem de trombozda önemli bir rol oynar^{84 ,78} ve bu da kardiovasküler hastalıkların oluşumuna yol açar⁸⁰. HIV ile enfekte hastalarda kardiyovasküler olayların daha yüksek olduğu bilindiğinden, MPV ile HIV enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalıştık.

Çalışmamızda HIV pozitif bireylerde düzenli ART kullanımı sonrası MPV düzeylerinde artış görülmüştür (**p=0,039**). *Mena ve ark.* nın çalışmasında MPV, tedavi edilmemiş asemptomatik HIV enfeksiyonu sırasında önemli ölçüde artmıştır . *EA Şahin ve ark.* HIV pozitif bireylerde tedavi öncesi MPV düzeyinin ortalama değerlerin üzerinde olduğunu göstermiştir⁶⁶. *NK Bentounes ve ark.*'nın çalışmasında ise HIV pozitif tedavi naif bireyler, HIV negatif olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPV oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur⁸⁵. Bu çalışmaların hepsinde MPV sonucunu etkileyebilecek AIDS ile ilişkili hastalık, klinik KVB, antiplatelet, antihipertansif, lipolipidemik veya antidiyabetik ilaç kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Düşük dereceli enflamatuvar durumlarda, enflamatuvar sitokinler, dolaşımdaki büyük genç trombositlerin artmasına neden olan trombopoiesi indükler. Bununla birlikte, yüksek dereceli enflamatuvar hastalıklarda, büyük trombositlerin inflamatuvar bölgenin vasküler segmentlerinde tüketilmesi ve sekestrasyonuna bağlı olarak daha düşük bir MPV ile sonuçlanır ⁷⁹. Çalışmamızda ART sonrası HIV pozitif hastalarımızın hızlı bir şekilde yüksek enflamatuvar durumun baskılanması MPV artışıdaki mekanizmanın temel nedeni olabilir.

Plateletkrit (PCT) trombosit kütlesini değerlendiren ve trombosit aktivitesi hakkında fikir veren tam kan sayımından elde edilen hematolojik belirteçtir. Yüzde olarak $PCT = \text{trombosit sayısı} \times MPV / 10.000$ formülüne göre hesaplanır. Artmış PCT ve NLR değerleri, bozulmuş anjiyografik reperfüzyonun belirleyicileri olarak bildirilmiştir ve ST elevasyonu miyokard enfarktüsü olan hastalarda uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir^{86,87}. Çalışmamızda MPV'nin artmasının yanı sıra trombositopeni tablosunda gerileme ile beraber PCT değerlerinde tedavinin birinci yılındaki artış istatistiksel olarak belirgin bir şekilde anlamlı saptanmıştır (**p<0,001**). Çalışma sonuçlarımız literatürle benzerdi. *NK Bentounes ve ark.*'nin çalışmasında da HIV pozitif tedavi naif bireyler, HIV negatif olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCT anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁸⁵. *EA Şahin ve ark.* 194 HIV pozitif bireyde 2 yıllık tedavi sonrası ortalama PCT düzeyinde artış olduğunu ortaya koymuştur⁶⁶. Literatürde HIV hastalığı ile HIV olmayan kronik enflamatuvar hastalıklarda PCT için farklı değerlendirme sonuçlarının olması nedeni ile bu biyobelirteçle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

CD4/CD8 oranı bağımsız olarak subklinik ateroskleroz ile ilişkilidir⁸⁸. Bu da sonuç olarak immün aktivasyon ve immün yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir⁸⁹. ART ile tedavi edilen HIV ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışmada, düşük CD4/CD8 oranı, AIDS dışı morbidite ve mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir⁹⁰. Çalışmamızda CD4/CD8 oranı düzenli ART alımı sonrası tüm tedavi gruplarında tedavinin birinci yılında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (**p<0,001**). Tedavi grupları arasında ise bir inflamasyon belirteci olarak CD4/CD8 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(p=0,402).

HIV'in erken enfeksiyon sırasında CD4+ T hücrelerini tüketmesi, bağırsak bütünlüğünün bozulmasından ve dolayısıyla kronik immün aktivasyonundan sorumlu tutulmuştur^{89,91}. Bağırsak bütünlüğünün bozulmasının, normalde mukozada bol miktarda bulunan ve kommensal bakterilere karşı bağışıklıkta rol oynadığı bilinen bir hücre türü olan CD4+ Th17 hücrelerinin immün aktivasyon seviyesi ve tükenmesi ile iyi bir korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur⁸⁹. Çalışmamızda CD4 sayısı açısından tüm gruplar tedavi başlangıcında benzerdi ve ART sonrası tüm tedavi gruplarında CD4 seviyesi belirgin olarak artmış (**p<0,001**), tedavi grupları arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır(p=0,163). Bulgular ART ile beraber CD4+ T hücre sayısı ve

CD4/CD8 oranındaki artışla immün aktivasyonun önemli ölçüde baskılandığını ortaya koymaktadır.

HIV enfeksiyonu⁹² ve antiretroviral tedavi^{93, 94} HDL ve LDL konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, tedavi edilen HIV hastalarındaki kalıcı enflamasyon, lipid disfonksiyonuna yol açar. Endotel düzeyinde lipidler inflamasyonla oksitlenirken, başta makrofajlar olmak üzere bağışıklık hücrelerinin bölgeye göçü başlar ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sinyaller salınır. Bu da potansiyel olarak kardiovasküler hastalıkların daha da sık oluşmasına yol açar. Kardiyovasküler bir olayın meydana gelme olasılığı yalnızca aterojenik lipoproteinler tarafından değil, aterojenik ve ateroprotektif lipoproteinler arasındaki denge tarafından belirlenebilir⁹⁵. LDL kolesterol, arter duvarlarında birikip inflamatuvar yanıtı tetiklerken, HDL kolesterol, LDL'yi arterlerden uzaklaştırır ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Birkaç araştırmacı, bu partiküller arasındaki oranın kardiyovasküler hastalık riskini izole edilmiş lipoprotein alt fraksiyonlarından daha iyi tahmin ettiğini göstermiştir⁹⁶. LDL-C/HDL-C oranı, koroner ateroskleroz belirteci olarak kullanılmıştır⁹⁷. Major kardiyovasküler olaylardaki sıklığın LDL ile HDL seviyeleri arasındaki bağlantısını araştıran çok merkezli geniş çaplı bir araştırmada LDL/HDL oranı anlamlı şekilde major kardiyovasküler olaylarla pozitif olarak korele bulunmuştur⁹⁸. Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL) seviyeleri, HIV ile enfekte bireylerde, HIV ile enfekte olmayan bireylere kıyasla daha yüksektir ve oxLDL seviyeleri, monosit aktivasyon belirteçleri ile ilişkili saptanmıştır⁹⁹. HIV+ kişilerde ayrıca oxLDL düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı arasında bir ilişki bildirilmiştir⁹⁷. Çalışmamız 1 yıllık ART tedavisi sonrası LDL/HDL oranının yükseldiğini ortaya koymakta iken artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,792$). Etkili ART sonrası inflamasyonun azalmasıyla LDL/HDL oranında da azalma beklenirken LDL/HDL oranındaki artışın temelinde kullanılan ART rejimlerindeki dislipidemiye yol açan ajanlar olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun lipid seviyelerini arttırdığı, oksidasyonlarına sebep olduğu ve bu okside lipid türlerinin inflamatuvar süreçleri sürdürdüğü bu çift yönlü ilişki ile bağlantılı mekanizmalar daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Akut ve kronik enfeksiyonlar sırasında enflamasyon belirteçleri olarak akut faz proteinlerinin seviyeleri genellikle belirgin şekilde yükselir¹⁰⁰. Bu artış,

genellikle enfeksiyöz sebeplere bağlı enflamatuvar durumların önemli bir göstergesi olarak kabul edilen ve bir akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) için özellikle belirgindir. CRP seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonlar ve doku nekrozu tarafından indüklenen proinflamatuvar sitokinler interlökin 1 ve 6 ekspresyonuna bağlı olarak yükselir. CRP konsantrasyonlarındaki küçük artışların bile kardiyovasküler hastalık¹⁰¹ ve muhtemelen kolon kanseri riskinin arttırdığı gösterilmiştir¹⁰². CRP konsantrasyonu ile HIV arasındaki ilişki ise hala belirsizdir. ART ile veya ART olmaksızın HIV enfeksiyonunda CRP konsantrasyonlarına ilişkin veriler sınırlıdır^{103,104,105,106,107,108,109,110}.

Çalışmamızda ART alan HIV pozitif bireylerde 1 yıllık tedavi sonucunda CRP düzeylerinde azalma saptanırken istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0,365$). Tedavi almamış HIV enfeksiyonu olan bir popülasyonda, CRP seviyesinin nispeten düşük olduğu gösterilmiştir (medyan <4 mg/L). Çalışmamızda tedavi ile CRP düzeyinde belirgin bir azalma olmaması ve tedavi almamış HIV pozitif bireylerde CRP düzeylerinin düşük saptandığı bu çalışma HIV enfeksiyonunun yüksek derecede inflamatuvar bir hastalık olmadığını bize düşündürmektedir¹⁰⁵. EA Şahin ve ark.nın HIV pozitif bireylerde ART öncesi ve sonrası inflamasyon parametrelerin incelendiği bir çalışmada CRP düzeylerinde tedavinin ikinci yılında belirgin bir artış saptanmadı⁶⁶. Daha önceki çalışmalarda düşük CRP düzeylerinin, HIV ile enfekte bireylerde daha uzun sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir^(103,104,105). Ayrıca, HIV ile yaşayan bireylerde fırsatçı enfeksiyonların izlenmesinde CRP düzeyinin ölçülmesinin ucuz ve faydalı bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür¹⁰⁶.

Tedavisiz hastaların CRP düzeylerini incelemeyi amaçlayan çok merkezli bir kohort çalışmasında CRP seviyeleri, CD4 lenfosit sayıları ve HIV RNA seviyelerinden bağımsız olarak HIV hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, AIDS'e ilerlemeden bağımsız olarak, HIV ile enfekte kişilerde zaman içinde CRP'de önemli bir artış olmuştur¹⁰⁷.

Baltimore/Washington DC'deki 474 HIV ile enfekte yetişkin arasında CRP konsantrasyonu $>2,3$ mg/l olanların klinik AIDS geliştirme olasılığı CRP $\leq 1,2$ mg/l olanlara göre önemli ölçüde daha yüksekti¹⁰⁸. Ek olarak, bir enflamatuvar süreç, HIV hastalığının ilerlemesini etkileyebilecek olan vitamin ve mineral konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Yüksek CRP

konsantrasyonlarının HIV pozitif^{109, 110} yetişkinlerde çeşitli vitamin ve minerallerin tükenmiş depoları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Araştırmamızdaki doğal bir zorluk, HIV enfeksiyonunun neden olduğu bağışıklığı baskılanmış durum ile subklinik veya belirgin düşük seviyeli enfeksiyonlar arasındaki zamansal ilişkinin yeterince araştırılamamasıdır. CRP yükselmelerinin araya giren bu tür enfeksiyöz süreçlerden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (erythrocyte sedimentation rate, ESR), hem diğer kronik inflamatuvar durumlarda¹¹¹, hem de kalp yetmezliği hastalarında¹¹², başta interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α olmak üzere sitokinlerle iyi korelasyon gösteren immün aktivasyonu yansıtan yararlı bir belirteçtir. Aterosklerozda inflamatuvar süreçte endotel hasarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir¹¹³. HIV'li bir kişinin değerlendirilmesinde kabul edilen bilgi, ESR'nin yararlı bir test olmadığıdır. Başlangıçta hastalık progresyonunun bir göstergesi olarak düşünülmesine rağmen^{114,115}, daha sonraki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş¹¹⁶, artan ESR ile birlikte CD4 hücre sayısında yalnızca ihmal edilebilir bir düşüş olduğu gösterilmiştir¹¹⁷. Son yıllarda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak morbidite üzerine etkisi olan ESR'ye daha fazla dikkat etmek mantıklı görünmektedir^{118, 119}. Çalışmamızda ART sonrası ESR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmış olup bir inflamasyon belirteci olarak tam kan sayımından elde edilebilen ucuz ve faydalı bir belirteç olabileceği ortaya konmuştur (**p=0,006**).

Araştırmamız içerisinde ART sonrası 12. ayda tam kan sayımında bakılan parametrelerden hemoglobin, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı ve trombosit sayısı da araştırılmıştır. Tedavi alan hastalarda beyaz küre, lenfosit ve nötrofil sayılarında istatistiksel olarak artış gözlenmiştir. Aynı zamanda hemoglobin ve trombosit sayısı düzeyinde de istatistiksel olarak artış saptanmıştır. Tüm bu parametrelerin normal kabul edilen değerler arasında artış gösterdiği akıldan çıkarılmamalıdır. Tüm bu görülen artışların ön planda HIV RNA düzeyinin baskılanması ve metabolik dengenin sağlanması, iştah düzeyinde artış ile beraber nütrisyonunda iyileşme ve demir başta olmak üzere eksik olan element eksikliklerinin tamamlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde yer

alan bir çalışmada ART sonrası tedavi alan hastalarda anemi geliştiği gözlenmiş, ancak ilaç kullanımına bağlı olabileceği düşünülmemiştir¹²⁰.

Araştırmamızda ART başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametreler tedavi grubundan bağımsız olarak karşılaştırıldıktan sonra tek tek tedavi grupları düzeyinde karşılaştırmalar yapıldı.

NLR, yalnızca ABC+3TG+DTG ile TDF+FTC+c+DTG alan gruplarda azaldı. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken, gruplar arasında da istatistiksel bir farklılık saptanmadı. *EA Şahin ve ark.* nın farklı antiretroviral rejimlerle tedavi edilen HIV pozitif bireylerin 2 yıllık takibi sırasında inflamatuvar parametrelerdeki değişimi analiz etmeyi amaçlayan çalışmasında NNRTI ve PI bazlı rejimlere kıyasla INSTI bazlı rejimler altında HIV ile yaşayan bireyler arasında NLR'de iyileşme belirlenirken, omurga tedavi gruplarından NRTI kombinasyonları olan karşılaştırmalarda NLR'de değişiklik saptanmadı⁶⁶.

Tedavi gruplarında NLR'deki değişiklikleri araştıran çalışmalar sınırlıdır. Miyelosupresif etkileri nedeniyle nötropeni ile ilişkili olan zidovudin içeren rejimlerin dışında, diğer ART rejimlerinin, başarılı viral baskılamayı takiben CD4+ T-lenfosit sayımlarında iyileşme ile HIV ile enfekte bireylerde nötropeniye çözdüğü genel olarak bildirilmiştir¹²¹. Bu ajanların çoğu için, HIV ile ilişkili nötropenin düzelmesi muhtemelen kemik iliği hematopoietik aktivitesinin geri kazanılmasıyla sağlanır¹²¹. Çalışmamızda tüm gruplarda nötropenide ve lenfopenide iyileşme görülürken, TAF+ FTC+ c+ EVG alan grup ile TDF + FTC+ c+ EVG alan grubun karşılaştırmasında TAF içeren rejimin TDF içeren rejime kıyasla nötropenide çok daha belirgin iyileşme sağladığı, lenfopenide ise TDF içeren rejimin belirgin bir şekilde iyileştirme göstermesi dikkat çekicidir. Literatürde TAF ve TDF (üçlü bir rejime dahil edildiğinde), monosit aktivasyonu ve sistemik inflamasyonun azaltılması üzerinde eşdeğer bir etkiye sahip gibi görünmektedir¹²².

PLR için yalnızca TAF+FTC+c+EVG grubunda artış saptandı. Farmakokinetik güçlendirici bir ajan olan Kobisistat almayan gruplarda PLR'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olup, diğer tedavi gruplarında olmaması Kobisistat'ın inflamatuvar belirteçler ve inflamasyon üzerindeki etkilerinin daha fazla incelenmesi gerektiğini bize düşündürmüştür.

Alvarez ve ark. abakavirin trombositler üzerindeki stimülasyonunu açıkça ortaya koyamasa da, abakavirin trombozda önemli bir süreç olarak kabul edilen trombositlerin endotelial hücrelere yapışmasına neden olduğunu ortaya koydular¹²³. Abakavir ile miyokard enfarktüsü gibi trombosit kaynaklı kardiyovasküler olayların artan insidansı arasında bağlantı kuran epidemiyolojik ve klinik gözlemler bu sayede açıklanabilmektedir¹²⁴. Bizim araştırmamızda ise abakavir içeren ART rejiminin kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir inflamasyon belirteci olan PLR'yi istatistiksel olarak en çok düşüren tedavi grubu olması nedeni ile abakavir kullanımının kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilgisiyle literatürde çelişmektedir.

Çalışmamızda MPV'nin düşük/yüksek inflamatuvar hastalık durumlarında ve hastalığın evrelerinde farklı seyrettiği bilindiğinden ve tedavi başlangıcında hastaların inflamasyon derecesi net olarak tahmin edilemediğinden farklı tedavi rejimleri sonrası MPV düzeylerinde farklı değişiklikler gözlemlendiğini tahmin ediyoruz. MPV'nin bir inflamasyon belirteci olarak değişimi ve kullanımı için çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Verilerimiz, abakavir içeren ART rejimlerinin koroner hastalık riskindeki artış nedeninin tedavi sonrası MPV yükselmesine bağlı olabileceğini belirten önceki çalışma ile uyumludur⁶⁶.

Bugüne kadar ART'lerin lipit profili üzerine etkisinden en çok proteaz inhibitörleri sorumlu tutulmuştur⁷². Günümüzde proteaz inhibitörlerinin hem kan şekeri hem lipit üzerindeki yan etkilerinden dolayı INSTI'ler sıklıkla tercih edilmektedir. Çalışmamızda tüm tedavi grupları 2 NRTI ile birlikte INSTI kullanmaktaydı. 1 yıllık tedavi sonrası LDL/HDL oranları karşılaştırıldığında yalnızca TAF+ FTC+BIC alan grupta oranda azalma görüldü. TAF ile TDF'in lipit profili üzerindeki etkisi çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur. TAF alan hastalarda, TDF alanlara kıyasla, LDL ve HDL kolesterol ile trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanırken toplam kolesterol/HDL oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır⁴². Yakın zamanda *Kileel ve ark.* tarafından 4500 hastanın incelendiği bir araştırmada LDL kolesterol artışının INSTI grubu ART ajanlarından ziyade TAF kullanımına bağlı olabileceği bildirilmiştir¹²⁵. Yine literatürde TAF'ın TDF kullananlara göre daha fazla LDL ve TG artışına neden olduğuna dair çeşitli araştırmalar bulunmaktadır^{126, 127}. *Squillace ve ark.* nın çalışmasında TDF'ten TAF'a geçiş sonrası LDL ve HDL kolesterol oranlarında

yükselme belirlenmiştir¹²⁸. Bu ilaçların lipit profili üzerindeki fizyopatolojik etkisi ise net olarak daha bulunamamıştır¹²⁵.

Çalışmamızda benzer şekilde ABC+3TC+DTG ile TAF+ FTC+BIC kullanan tedavi gruplarında 1 sene sonraki lipit değişikliklerini araştıran bir çalışmada TAF+FTC+BIC grubunda LDL/HDL oranındaki artış daha fazla idi¹²⁸ TAF+FTC+BIC içerikli tedavi grubunda ise LDL/HDL oranında azalma saptanması literatür bilgisi ile çelişmektedir. Fakat yine TAF+FTC+c+EVG içerikli tedavi grubunda diğer tedavi gruplarından farklı olarak LDL/HDL oranında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış saptanması literatür bilgisi ile uyushmaktadır. (**p=0,02**). Bu sonuçtan hareketle son yıllarda kullanıma giren integras inhibitörlerinden biktegravirin lipit profili ve subklinik enflamasyon üzerindeki olumlu etkisinin daha fazla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz. *EA Şahin ve Ark.nın* çalışmasında integras inhibitörü grublarından bağımsız olarak omurga tedavisine ek olarak INSTI ile PI veya NNRTI rejimi alan tedavi grupları LDL/HDL oranı açısından karşılaştırılmış ve INSTI bazlı tedavi rejimlerinin lipit profili üzerine çok daha olumlu etkilerinin olabileceği kanıtlanmıştır⁶⁶.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

HIV-1 rezervuarı, koenfeksiyonlar ve çeşitli enflamatuvar sinyaller gibi HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve inflamasyonun birçok patogenezi açıklığa kavuşturulmuş olsa da, bu HIV ile ilişkili immün aktivasyonu ve inflamasyonun tedavisi için, spesifik terapötik yaklaşımlar geliştirme ihtiyacını karşılamamaktadır. AIDS ile ilgili olmayan fakat inflamasyona bağlı gelişen durumlar da hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir. Günümüzde, HIV tedavisi için çok sayıda antiviral yaklaşım ve tedavi strateji önerilerine rağmen inflamasyonla ilgili net bir çözüme ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bir yandan, spesifik patogenezin veya bunların HIV ile ilişkili anormal immün aktivasyon/enflamasyona neden olan etkileşimlerinin ve etkili müdahale stratejilerinin daha iyi anlaşılması hala zorunludur. Öte yandan, HIV rezervuarı oluşmadan çok erken bir aşamada ilaç müdahalesi umut verici bir strateji olabilir.

HIV ile yaşayan bireylerde ART aracılığıyla viral süpresyonu sağlamakla tamamen bir başarı elde edilemez. Aynı zamanda latent rezervuarı hedef alan ve inflamasyonu azaltabilecek yeni uygulama ve önlemlere de ihtiyaç vardır.

Bu amaçla son yıllarda bir çok farklı inflamatuvar durumla seyreden kronik hastalıkların takibinde kullanılması önerilen basit ve hesaplanması kolay kronik inflamasyon belirteçlerinin, HIV pozitif bireylerin takibinde de kullanılabileceği gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control , Pneumocystis pneumonia Los Angeles. Mmwr 1981, 30, 250-252.
2. Centers for Disease Control , Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. Morb Mortal Wkly Rep 1981, 305.
3. Gallo R C, Sarin P S, Gelmann E, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220 (4599), 865-867.
4. UNAIDS, epidemiological estimates, <https://aidsinfo.unaids.org/>. 2022.
5. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar (İnternet) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>.
6. Şahin U. D, G. Ö, Ünal S, HIV Bulaş Yolları ve Hızları
7. Bennett J, Dolin R, Blaser M.J, Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book. Elsevier health sciences: 2019.
8. Lever A M, HIV: the virus. Medicine 2009, 37 (7), 313-316.
9. Turner B G, Summers M F, Structural biology of HIV. Journal of molecular biology 1999, 285 (1), 1-32.
10. Bukrinskaya A, HIV-1 assembly and maturation. Archives of virology 2004, 149, 1067-1082.
11. Alkhatib G, Berger E A, HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. European journal of medical research 2007, 12 (9), 375.
12. Genomic Organization, (İnternet) <https://web.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/HIV.html>.
13. Kahn J O, Walker B D, Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. New England Journal of Medicine 1998, 339 (1), 33-39.
14. HIV, O. S. o., <https://scienceofhiv.org/wp/wp-content/uploads/2021/>. 2021.
15. Sarafianos S G, Marchand B, Das K, et al. Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition. Journal of molecular biology 2009, 385 (3), 693-713.

16. Sulukan E E, Küçükoğlu K, Gül H İ, AIDS ve tedavisinde kullanılan ilaçlar. 2009.
17. ResearchGate, Effects of HIV-1 protease on cellular functions and their potential applications in antiretroviral therapy https://www.researchgate.net/figure/Life-cycle-of-the-HIV-1-Life-cycle-of-HIV-1-occurs-in-6-major-steps-1-adsorption-and_fig1_230841491 [accessed 16 Mar, 2023].
18. Fauci A S, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D, Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Annals of internal medicine* 1996, 124 (7), 654-663.
19. PE S, Uptodate, Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. . <http://www.uptodateonline.com>.
20. Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W, Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *New England Journal of Medicine* 1987, 317 (4).
21. Yarchoan R, Venzon D J, Pluda J M, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. *Annals of internal medicine* 1991, 115 (3), 184-189.
22. Selik R M, Mokotoff E D, Branson B, Owen S M, Whitmore S, Hall H I, Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report: Recommendations and reports* 2014, 63 (3), 1-10.
23. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh A A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys P D, on; Group, Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. *Plos one* 2022, 17 (8), e0272405.
24. Branson, B M, Owen S M, Wesolowski L G, et al. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. 2014.
25. Sağlık Bakanlığı Rehberi (Internet) , <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tani-tedavi-rehberi.html>. 2019.
26. Braitstein P, Brinkhof M, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet (London, England)* 2006, 367 (9513), 817-824.
27. Saag M S, Gandhi R T, Hoy J F, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society—USA panel. *Jama* 2020, 324 (16), 1651-1669.

28. Benedicto A, Fuster-Martínez I, Tosca J, et al. NNRTI and Liver Damage: Evidence of Their Association and the Mechanisms Involved. *Cells* 2021, 10, 1687.
29. FDA (Internet), <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>.
30. Pau A K, George J M, Antiretroviral therapy: current drugs. *Infectious Disease Clinics* 2014, 28 (3), 371-402.
31. Kitchen C M, Nuño M, Kitchen S G, Krogstad P, Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Ther Clin Risk Manag* 2008, 4 (2), 433-9.
32. FDA (Internet) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-hiv-treatment-patients-limited-treatment-options>.
33. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *New England Journal of Medicine* 2018, 379 (7), 645-654.
34. Anderson P L, Kakuda T N, Kawle S, Fletcher C V, Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *Aids* 2003, 17 (15), 2159-2168.
35. Marcus J L, Neugebauer R S, Leyden, Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2016, 71 (4), 413-419.
36. Ruane P J, DeJesus E, Berger D, Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1–positive adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013, 63 (4), 449-455.
37. Schafer J J, Sassa K N, O'Connor J R, et al. In Changes in body mass index and atherosclerotic disease risk score after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide, *Open forum infectious diseases*, Oxford University Press US: 2019; p ofz414.
38. Sax P E, Wohl D, Yin M T, Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet* 2015, 385 (9987), 2606-2615.
39. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H J, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from

- the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *The Lancet* 2013, 381 (9868), 735-743.
40. Oliveira M, Mesplede T, Quashie P K, et al. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. *Aids* 2014, 28 (6), 813-819.
41. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV medicine* 2017, 18 (1), 56-63.
42. Eastone J A, Decker C F, New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Annals of internal medicine* 1997, 127 (10), 948.
43. Highleyman L, Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA: bulletin of experimental treatments for AIDS: a publication of the San Francisco AIDS Foundation* 2010, 22 (2), 12-26.
44. Furman D, Campisi J, Verdin, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine* 2019, 25 (12), 1822-1832.
45. Brenchley J M, Price D A, Schacker T W, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature medicine* 2006, 12 (12), 1365-1371.
46. Desai S N, Landay A L, HIV and aging: role of the microbiome. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2018, 13 (1), 22-27.
47. Maidji E, Somsouk M, Rivera J M, Hunt P W, Stoddart C A, Replication of CMV in the gut of HIV-infected individuals and epithelial barrier dysfunction. *PLoS pathogens* 2017, 13 (2), e1006202.
48. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 2003, 17 (8), 1179-1193.
49. Hunt P W, Martin J N, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4⁺ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases* 2003, 187 (10), 1534-1543.
50. Schouten J, Wit F W, Stolte I G, Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2014, 59 (12), 1787-1797.

51. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. Antiretroviral therapy initiated within 6 months of HIV infection is associated with lower T-cell activation and smaller HIV reservoir size. *The Journal of infectious diseases* 2013, 208 (8), 1202-1211.
52. Burdo T H, Lentz M R, Autissier P, et al. Soluble CD163 made by monocyte/macrophages is a novel marker of HIV activity in early and chronic infection prior to and after anti-retroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2011, 204 (1), 154-163.
53. Uday N, Ananworanich J, Pinyakorn et al. Inflammation persists despite early initiation of ART in acute HIV infection, *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 2015; pp 23-26.
54. Lee S A, Sinclair E, Jain V, et al. Low proportions of CD28⁻ CD8⁺ T cells expressing CD57 can be reversed by early ART initiation and predict mortality in treated HIV infection. *The Journal of infectious diseases* 2014, 210 (3), 374-382.
55. Wada N, Jacobson L P, Cohen M, French A, Phair J, Muñoz A, Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008. *American journal of epidemiology* 2013, 177 (2), 116-125.
56. Lederman M M, Funderburg N T, Sekaly R P, Klatt N R, Hunt P W, Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection. *Advances in immunology* 2013, 119, 51-83.
57. Kruize Z, Kootstra N A, The role of macrophages in HIV-1 persistence and pathogenesis. *Frontiers in microbiology* 2019, 10, 2828.
58. İnkaya, A Ç, HIV Enfeksiyonu ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri* 2021, 1, 6-12.
59. Wang X, Zhang G, Jiang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014, 234 (1), 206-213.
60. Karaman M, Balta S, Cakar M, The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 2013, 35 (7), 516-522.

61. Öztürk Z. A, Yesil Y, Kuyumcu M E, et al. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Archives of gerontology and geriatrics* 2013, 57 (1), 81-85.
62. Balta S, Demirkol, S, Unlu M, Arslan Z, Celik T, Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *British journal of cancer* 2013, 109 (12), 3125-3126.
63. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn J T, Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2012, 34, 326-334.
64. Templeton A J, McNamara M G, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2014, 106 (6).
65. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E, Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PloS one* 2014, 9 (11), e112361.
66. Şahin E A, Mavi D, Kara E, et al. Integrase inhibitor-based regimens are related to favorable systemic inflammatory index and platecrit scores in people living with HIV (PLWH) up to 2 years. *Postgraduate Medicine* 2022, 134 (6), 635-640.
67. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Donato F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular disease incidence in HIV-infected patients: a population-based cohort study. *PLoS One* 2016, 11 (5), e0154900.
68. Liu X, Zhang Q, Wu H, et al. Blood neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of hypertension. *American journal of hypertension* 2015, 28 (11), 1339-1346.
69. Drechsler M, Megens R T, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O, Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation* 2010, 122 (18), 1837-1845.
70. Ommen, S R, Gibbons, R J, Hodge D O, Thomson S P, Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1997, 79 (6), 812-814.
71. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S, The predictive role of systemic inflammation response index (SIRI) in the prognosis of stroke patients. *Clinical interventions in aging* 2021, 1997-2007.

72. Knudsen A D, Bouazzi R, Afzal S, et al. Monocyte count and soluble markers of monocyte activation in people living with HIV and uninfected controls. *BMC Infectious Diseases* 2022, 22 (1), 1-9.
73. Chen P, Su B, Zhang T, et al. Perturbations of monocyte subsets and their association with T helper cell differentiation in acute and chronic HIV-1-infected patients. *Frontiers in immunology* 2017, 8, 272.
74. Ou-Yang H, Fu H.-Y, Luo Y, et al. Inflammation markers and the risk of hypertension in people living with HIV. *Frontiers in Immunology* 2023, 14, 1133640.
75. Xu Y, He H, Zang Y, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clinical Rheumatology* 2022, 41 (7), 1989-2000.
76. Hu B, Yang X R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2014, 20 (23), 6212-6222.
77. Yan Q, Ertao Z, Zhimei Z, et al. Systemic immune-inflammation index (SII): a more promising inflammation-based prognostic marker for patients with synchronic colorectal peritoneal carcinomatosis. *Journal of Cancer* 2020, 11 (18), 5264.
78. Rondina M T, Weyrich A S, Zimmerman G A, Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circulation research* 2013, 112 (11), 1506-1519.
79. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L P, Mikhailidis D D, Kitis G, Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design* 2011, 17 (1), 47-58.
80. Grunfeld Carl D, Wanke, Currier J, et al. In Fram Study. HIV Infection Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis Similar in Magnitude to Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors, 18th Conference on Retroviruses and opportunistic infections, 2011.
81. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard B, High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011, 9 (1), 49-56.
82. Cole J W, Pinto A N, Hebel J R, Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke* 2004, 35 (1), 51-56.

83. Stein J, Cotter B, Parker R, et al. In Antiretroviral therapy improves endothelial function in individuals with Human Immunodeficiency Virus infection: A prospective, Randomized Multicenter Trial (Adult AIDS Clinical Trials Group Study A5152s, Circulation, Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut st, Philadelphia, Pa 19106-3261 Usa: 2005; pp u293-u293.
84. Heckbert S, Lumley T, Holmes C, et al. Platelet count and the risk for thrombosis and death in the elderly. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2009, 7 (3), 399-405.
85. Nkambule B B, Davison G M, Ipp H, The evaluation of platelet indices and markers of inflammation, coagulation and disease progression in treatment-naïve, asymptomatic HIV-infected individuals. *International Journal of Laboratory Hematology* 2015, 37 (4), 450-458.
86. Celik T, Balta S, Ozturk C, et al. Predictors of no-reflow phenomenon in young patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2016, 67 (7), 683-689.
87. Uğur M, Ayhan E, Bozbay M, et al. The Independent Association Of Plateletcrit With Long-Term Outcomes In Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. 2014.
88. Lo J, Abbara S, Shturman L, et al. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. *AIDS (London, England)* 2010, 24 (2), 243.
89. Kaplan R C, Sinclair E, Landay A L, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *Journal of Infectious Diseases* 2011, 203 (4), 452-463.
90. Serrano-Villar S, Pérez-Elías M J, Dronda F, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PloS one* 2014, 9 (1), e85798.
91. Ruemmele F, Beaulieu J, Dionne S, et al. Lipopolysaccharide modulation of normal enterocyte turnover by toll-like receptors is mediated by endogenously produced tumour necrosis factor α . *Gut* 2002, 51 (6), 842-848.
92. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, 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), 1045-1052.

93. Lake J E, Currier J S, Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet infectious diseases* 2013, 13 (11), 964-975.

94. Group D S, Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 2007, 356 (17), 1723-1735.

95. Richmond W, When and how to measure lipids and their role in CHD risk prediction. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2003, 3 (3), 191-198.

96. Fernandez M L, Webb D, The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *Journal of the American College of Nutrition* 2008, 27 (1), 1-5.

97. Parra S, Coll B, Aragones G, et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV medicine* 2010, 11 (4), 225-231.

98. Barter P, Gotto A M, LaRosa J C, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New England journal of medicine* 2007, 357 (13), 1301-1310.

99. Zidar D A, Juchnowski S, Ferrari B, et al. Oxidized LDL levels are increased in HIV infection and may drive monocyte activation. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2015, 69 (2), 154.

100. Gabay C, Kushner I, Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine* 1999, 340 (6), 448-454.

101. Pearson T A, Mensah G A, Alexander R W, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *circulation* 2003, 107 (3), 499-511.

102. Erlinger T P, Platz E A, Rifai N, Helzlsouer K J, C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *Jama* 2004, 291 (5), 585-590.

103. Melchior J C, Niyongabo T, Henzel D, Durack-Bown I, Henri S.-C, Boulrier A, Malnutrition and wasting, immunodepression, and chronic inflammation as

independent predictors of survival in HIV-infected patients. *Nutrition* 1999, 15 (11-12), 865-869.

104. Süttmann U, Ockenga J, Selberg O, et al. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus–infected outpatients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1995, 8 (3), 239-246.

105. DeHovitz J A, Feldman J G, Holman S, Minkoff H, High sensitivity C-reactive protein and response to highly active antiretroviral therapy in women with HIV-1 infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006, 42 (3), 383-384.

106. Sandström S G, Eric, C-reactive protein levels in HIV complicated by opportunistic infections and infections with common bacterial pathogens. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1999, 31 (3), 229-234.

107. Lau B, Sharrett A R, Kingsley L A, C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Archives of internal medicine* 2006, 166 (1), 64-70.

108. Jahoor F, Gazzard B, Phillips G, et al. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 1999, 276 (6), E1092-E1098.

109. Storgaard M, Laursen A L, Andersen P L, The C-reactive protein responses in HIV-infected patients with pneumonia. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1993, 25 (3), 305-309.

110. Look M P, Rockstroh J K et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biological Trace Element Research* 1997, 56, 31-41.

111. Kaufmann J, Franke S, Kientsch-Engel, et al. Correlation of circulating interleukin 16 with proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001, 40 (4), 474-475.

112. Foster W, Carruthers D, Lip G Y, Blann A D, Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2010, 29, 437-442.

113. Patterson C C, Smith A E, Yarnell J W, The associations of interleukin-6 (IL-6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2010, 209 (2), 551-557.
114. Schwartländer B, Bek B, Skarabis H, et al. Improvement of the predictive value of CD4+ lymphocyte count by b2-microglobulin, immunoglobulin A and erythrocyte sedimentation rate. *Aids* 1993, 813-821.
115. Lefrere J, Salmon D, Doinel C, et al. Sedimentation rate as a predictive marker in HIV infection. *AIDS (London, England)* 1988, 2 (1), 63-64.
116. Ndakotsu M, Salawu L, Durosinmi M, Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV infected patients. *Nigerian Journal of Medicine* 2009, 18 (2).
117. Kapiga S H, Mwakagile D, Spiegelman D, et al. Predictors of CD4+ lymphocyte count among HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania. *East African medical journal* 2000, 77 (4).
118. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E, Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *European heart journal* 2003, 24 (7), 639-648.
119. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, et al. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *European heart journal* 2000, 21 (19), 1614-1620.
120. Benli A, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, et al. In Daha önce tedavi görmemiş HIV-pozitif hastalarda kullanılan antiretroviral tedavi rejimlerinin virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması, Presented at the Symposium on Antimicrobial Stewardship, 2016; p 8.
121. Madzime M, Rossouw T M, Theron A J, et al. Interactions of HIV and antiretroviral therapy with neutrophils and platelets. *Frontiers in Immunology* 2021, 12, 634386.
122. Funderburg N T, McComsey G A, Kulkarni M, et al. Equivalent decline in inflammation markers with tenofovir disoproxil fumarate vs. tenofovir alafenamide. *EBioMedicine* 2016, 13, 321-327.
123. Alvarez A, Rios-Navarro C, Blanch-Ruiz M A, et al. Abacavir induces platelet-endothelium interactions by interfering with purinergic signalling: a step from inflammation to thrombosis. *Antiviral Research* 2017, 141, 179-185.

124. Taylor K A, Smyth E, Rauzi F, et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *British Journal of Pharmacology* 2019, 176 (7), 879-889.
125. Kileel E M, Lo J, Malvestutto C, et al. In Assessment of obesity and cardiometabolic status by integrase inhibitor use in Reprieve: a propensity-weighted analysis of a multinational primary cardiovascular prevention cohort of people with human immunodeficiency virus, *Open forum infectious diseases*, Oxford University Press US: 2021; p ofab537.
126. Angione S A, Cherian S M, Özdener A E, review of the efficacy and safety of Genvoya®(Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the management of HIV-1 infection. *Journal of Pharmacy Practice* 2018, 31 (2), 216-221.
127. Pozniak A, Arribas J R, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016, 71 (5), 530.
128. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, et al. The effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate (TDF) to tenofovir alafenamide (TAF) on liver enzymes, glucose, and lipid profile. *Drug Design, Development and Therapy* 2020, 5515-5520.

8. KISALTMALAR VE SİMGELER

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

HIV: Human Immune Deficiency, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

RT: Revers Transkriptaz

CDC: Centers for Disease Control and Prevention, Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

UNAIDS : The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon testleri

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

WB: Western Blot

LIA: Line Immunoassay

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

RTİ: Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NRTİ: Nükleozid veya Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NNRTİ: Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

İNSTİ: İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri

PI: Proteaz İnhibitörleri

MVC: Maraviroc

TDF: Tenofovir Disoproksil Fumarat

TAF: Tenofovir Alafenamid

FTC: Emtrisitabin

3TC: Lamivudin

ABC: Abakavir

RAL: Raltegravir

EVG: Elvitegravir

DTG: Dolutegravir

BIC: Biktegravir

CAB: Cabotegravir

HLA-B*5701: Human leukocyte Antigen CLASS B*5701

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Low Density Lipoprotein, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL: High Density Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LPS: Lipopolisakkarid
TLR4: Toll - Like Receptor, Tool - Benzeri Reseptör 4
SII: Sistemik İmmun İnflamatuvar İndeks
SIRI: Sistemik İmmun Yanıt İndeks
NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı
PLR: Trombosit Lenfosit Oranı
PCT: Plateletkrit
MPV: Mean Platelet Volume, Ortalama Trombosit Hacmi
ABC/3TC/DTG: Abakavir+Lamivudin+Dolutegravir
TAF/FTC/BIC: Tenofovir Alafenamid ,Emtrisitabin,Biktegravir
TAF/FTC/c/EVG: Tenofovir Alafenamid, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir
TDF/FTC/c/EVG: Tenofovir Disoprosil Fumarat, Emtrisitabine, Kobisistat, Elvitegravir
TDF/FTC/DTG: Tenofovir Disoprosil Fumarat +Emtrisitabin, Dolutegravir
CRP: C-Reaktif Protein
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

9. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. HIV virion yapısı	11
Şekil 3. HIV genom yapısı.....	12
Şekil 4. HIV konakçı hücre entegrasyonu	13
Şekil 5. HIV replikasyon döngüsü	14
Şekil 6. Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun doğal seyri	14
Şekil 7. HIV enfeksiyonu evrelerine göre in vitro tanı metotların kullanımı	17
Şekil 8. Erişkinlerde ve 18 aydan büyük çocuklarda HIV tarama algoritması ...	19
Şekil 9. ART'lerin hedef bölgeleri	20
Şekil 10. FDA tarafından kullanımı onaylanan ART ajanları	21
Şekil 11. HIV mikrobiyal translokasyon sonrası immün aktivasyon süreci.....	26

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye’de 2018-2021 yıllarında HIV(+), AIDS ve toplam vaka sayısı ve ölüm sayısının dağılımı	10
Tablo 2. Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV evrelemesi, 2014... 16	16
Tablo 3. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV’in klinik kategorileri	16
Tablo 4. ELISA testleri ile yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik nedenleri	18
Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve tedavi gruplarına göre sınıflandırılması	32
Tablo 6. Yaş değişkeninin gruplara göre tanımlayıcı istatistikleri	32
Tablo 7. Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavinin 12.ayındaki inflamatuvar parametrelerin ve hemogram değerlerinin değişim istatistiği	33
Tablo 8. ABC+3TC+DTG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. TAF+FTC+BIC alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12. ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 10. TAF+FTC+c+EVG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12.ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 11. TDF+FTC+c+ EVG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12.ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 12. TDF+FTC+DTG alan grupta başvuru sırasında ve tedavinin 12.ayında inflamasyon parametreleri ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 13. CD4 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 14. CD8 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 15. CD4/ CD8 sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	38
Tablo 16. LDL/HDL oranının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	38
Tablo 17. Hemoglobin değerlerinin tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	39
Tablo 18. Toplam lökosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	39

Tablo 19. Nötrofil sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması ..	40
Tablo 20. Lenfosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması .	40
Tablo 21. Monosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması .	41
Tablo 22. Trombosit sayısının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	41
Tablo 23. MPV ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	42
Tablo 24. Plateletkrit ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	42
Tablo 25. SII ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	43
Tablo 26. SIRI ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	43
Tablo 27. NLR ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	44
Tablo 28. PLR ortalamalarının tedavi grupları ve zamana göre karşılaştırılması	44