



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**HIV-1 İLE ENFEKTE BİREYLERDE İNTERLÖKİN-6,
SİSTATİN C, D-DİMER DÜZEYLERİNİN ANKSİYETE VE
DEPRESYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melike Nur Kültür

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**HIV-1 İLE ENFEKTE BİREYLERDE İNTERLÖKİN-6,
SİSTATİN C, D-DİMER DÜZEYLERİNİN ANKSİYETE VE
DEPRESYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melike Nur Kültür

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gönül Şengöz**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimde mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşıp bana yol gösteren, sürekli araştırmaya ve yeni bilgiler edinmeye teşvik eden tutumu ile her zaman desteğini hissettiğim ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın hocam Doç. Gönül ŞENGÖZ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, kendimi mesleki açıdan geliştirmem için hastane dışında da desteklerini benden esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU'na,

Tezimin hazırlanmasında ve ihtiyaç duyduğum her anda destek ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Betül ÇOPUR'a

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki tecrübeleri ve bilgi birikimleri ile eğitimime katkıda bulunmanın yanısıra birçok konuda da beni destekleyen ve geliştiren Uzm. Dr. Esra ZERDALI, Uzm. Dr. İnci YILMAZ NAKİR'e

Asistanlığımın son zamanlarında beraber çalıştığım ve bilgilerinden yaralandığım Uzm. Dr. Serkan SÜRME, Uzm. Dr. Görkem GÜÇLÜ'ye

Asistanlık sürecimi keyifli hale geririp, yılların beraber nasıl çabuk geçtiğini farketmediğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığım değerli hemşire, laborant, sekreter ve personellere,

Yaşamımın her anında beni sonsuz destekleyen, varlığından dolayı hayatta her zaman 1-0 önde olduğumu düşündüğüm, çalışma azmini ve hiçbir zaman pes etmemeyi bana öğreten babam Muzaffer ÖZÇELİK'e, her olayda ve şartta sahip olduğu koşulsuz iyi niyeti ile takdir ettiğim ve beni her zaman kendi ayakları üzerinde durabilen, çağdaş bir kadın olarak yetiştiren annem Perihan ÖZÇELİK'e

Doğumuyla kendi dünyamızın hep bahar olmasını sağlayan mutluluk kaynağımız, iyikimiz olan sevgili oğlum Kemal Arel'e

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. HIV'İN ÖZELLİKLERİ	3
2.2.1. HIV Moleküler Yapısı	3
2.2.2. HIV Replikasyonu	4
2.3. HIV ENFEKSİYONU PATOGEZİ	5
2.4. HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ	5
2.5. KLİNİK SINIFLAMA	7
2.5.1. Akut HIV Enfeksiyonu	7
2.5.2. Kronik HIV Enfeksiyonu	7
2.6. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ	7
2.6.1. Revers Transkriptaz İnhibitörleri	8
1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri	8
2. Non-nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri	8
2.6.2. Proteaz İnhibitörleri	8
2.6.3. İntegraz İnhibitörleri	8
2.6.4. CCR5 Ko-reseptör Antagonisti	8
2.6.5. Füzyon İnhibitörü	8
2.6.6. Bağlanma Sonrası İnhibitörü	8

2.7. TEDAVİ TAKİBİ	8
2.8. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE İNFLAMASYON	9
2.9.HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	10
2.10. İNTERLÖKİN-6	10
2.11. SİSTATİN C	11
2.12. D-DİMER	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ	13
3.2. ÇALIŞMA İÇİN BELİRLENEN LABORATUVAR TETKİKLERİ	14
3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER	15
3.3.1. Beck Depresyon Envanteri	15
3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri	16
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	16
4. BULGULAR	18
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	18
4.2.HASTALARIN KOENFEKSİYON VE KOMORBİDİTE DURUMLARI	19
4.3. BECK DEPRESYON VE BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ PUANINA GÖRE SINIFLAMA	20
4.4. DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ETKİSİ	21
4.5. HASTALARIN TANIDAKİ HIV ENFEKSİYON DERESESİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE ETKİSİ	23
4.6. İNFLAMATUAR PARAMETRELER VE D-DİMER'İN YAŞLA KARŞILAŞTIRILMASI	25
4.7. SİGARA, ALKOL VE KEYİF VERİCİ MADDE KULLANIMININ IL-6 , D-DİMER VE SİSTATİN C DÜZEYLERİNE ETKİSİ	25
4.8. DEPRESYON VE ANKSİYETEYLE IL-6, D-DİMER, SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ	27
4.9. DEPRESYON VE ANKSİYETE DURUMUNA SİFİLİZİN ETKİSİ	29
4.10. DEPRESYON VE ANKSİYETENİN HEMOGRAM VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ	30

4.11. DEPRESYON VE ANKSİYETENİN İMMÜNOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ.....	34
4.12. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDEKİ KOMORBİDİTE VE KOENFEKSİYON DURUMLARININ KOENFEKSİYON VE KOMORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ.....	36
4.13. DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE ANTİRETROVİRAL TEDAVİ ÇEŞİDİNİN ETKİSİ.....	37
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immun Deficiency Syndrom
ART	: Antiretroviral tedavi
BKİ	: Beden kitle indeksi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C-reaktif protein
DAMPs	: Damage-associated molecular patterns
DEXA	: Dual Energy X-ray Absorptiometry
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA	: Deoksi-ribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Eğri altında kalan alan
FDA	: Food and Drug Administration
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: High-density lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HiYB	: HIV ile yaşayan birey

IL-6	: İnterlökin-6
LDL	: Low-density lipoprotein
NNRTI	: Nonnüleozid revers transkriptaz inhibitörü
NRTI	: Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörü
RBC	: Red Blood Cell
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic)
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Revers Transkriptaz
sT4	: Serbest T4
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TLR	: Toll like receptor
TPHA	: Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
WBC	: White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Türkiye’de son beş yıldaki HIV(+) ve AIDS olguları ile Ölüm Sayıları (2018-2022*).....	3
Tablo 2. CDC HIV enfeksiyonu evrelemesi, 2014.....	5
Tablo 3. AIDS tanımlayıcı bulgular ve hastalıklar.....	6
Tablo 4. Sosyodemografik bulgular.....	19
Tablo 5. Hastaların Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre sınıflandırılması.....	20
Tablo 6. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplardaki sosyodemografik özellikler.....	22
Tablo 7. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplarda tanı anındaki HIV enfeksiyon düzeyi.....	24
Tablo 8. IL-6, D-dimer, sistatin C, CRP ve sedimantasyonun yaşla karşılaştırılması...25	25
Tablo 9. Sigara, alkol, keyif verici madde kullanımının IL-6, D-dimer ve sistatin C ile ilişkisi.....	26
Tablo 10. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri.....	28
Tablo 11. Hafif, orta, şiddetli düzey depresyonu olanlarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri.....	28
Tablo 12. Hafif, orta, şiddetli düzey anksiyetesi olanlarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri.....	29
Tablo 13. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda sifiliz durumu.....	29

Tablo 14. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda hemogram ve biyokimyasal parametrelerin düzeyi.....	30
Tablo 15. Depresyonu olan ve olmayan hastalarda CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı.....	34
Tablo 16. Anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı.....	34
Tablo 17. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda komorbidite ve koenfeksiyon durumu.....	36
Tablo 18. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda antiretroviral tedavi çeşidi.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Monosit düzeyinin anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi32
- Şekil 2.** Eozinofil düzeyinin anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi33
- Şekil 3.** CD4/CD8 T lenfosit oranının anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi35



ÖZET

Amaç

Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerde (HİYB) depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların HIV ile enfekte olmayan bireylere göre daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu çalışmada HIV-1 ile enfekte bireylerde interlökin-6 (IL-6), sistatin C, D-dimer düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Tanımlayıcı/kesitsel olarak tasarlanan çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne 15 Mayıs-15 Kasım 2022 arasında başvuran HİYB'lerden son bir yıldır HIV RNA <50 kopya/ml ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) >60 ml/min/1.73 m² olanlar dahil edildi. Hastalara Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandı ve aynı gün kandan IL-6, sistatin C ve D-dimer düzeyleri ile hemogram, biyokimya ve immünolojik parametrelere bakıldı. İstatistiksel analizde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 147 hastanın yaş ortalaması 41.9±10.2 (21-70) olup, 136 (%92.5)'si erkekti. Hastaların 79(%53.7)'unda depresyon, 68(%46.3)'inde anksiyete tespit edildi. Depresyonu olan grupta, depresyonu olmayanlara göre HIV enfeksiyonu tanı anındaki HIV RNA düzeyi >500 bin kopya/ml üzerinde olanların (p= 0.029) ve beden kitle indeksine (BKİ) göre fazla kilolu hastaların oranı (p=0.042) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Anksiyetesi olan grupta CD4/CD8 T lenfosit oranı (p= 0.023), sigara kullanımı (p=0.037), monosit (p= 0.033) ve eozinofil (p=0.002) değerleri anlamlı derecede yüksek saptanırken, sifiliz görülme oranı ise anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.012). Tek değişkenli analizde HİYB'lerde IL-6 (p= 0.316), sistatin C (p=0.479), D-dimer (p=0.645) ile depresyon olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. Yine bu

parametreler ile anksiyete arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.551$, $p=0.770$, $p=0.438$, sırasıyla).

Sonuç

Çalışmamızda en az bir yıldır virolojik baskılanma sağlanan HIV-1 ile enfekte bireylerde IL-6, sistatin C ve D-dimer ile anksiyete ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. HİYB'lerde yeni gelişen depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik sorunlar farkedilemezse, bu durum hastaların antiretroviral tedavilerini (ART) aksatmalarına ve riskli cinsel davranışlarının artmasına sebep olabilir. HİYB'lerdeki ruhsal durumlarla biyokimyasal ve immünolojik parametrelerin ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler

Anksiyete, D-dimer, Depresyon, HIV, IL-6, Sistatin C

ABSTRACT

Aim

Psychiatric disorders such as depression and anxiety are more common in people living with HIV (PLWH) than non-HIV infected people. It was aimed to investigate the relationship between interleukin-6 (IL-6), cystatin C, D-dimer levels with depression and anxiety in PLWH.

Materials and Methods

PLWH followers in the Haseki Training and Research Hospital/Infectious Diseases Outpatient Clinic who have HIV RNA<50 copies/ml for the last one year and glomerular filtration rate >60 ml/min/1.73 m² and came the clinic between 15 May and 15 November 2022 are included in this descriptive/cross-sectional study. Beck Depression and Beck Anxiety Inventories were applied to the patients and blood IL-6, cystatin C and D-dimer levels, complete blood count, biochemical and immunological parameters were measured on the same day.

Results

The mean age of 147 patients included in the study was 41.9±10.2 years (21-70), 136 (92.5%) were male. Depression was detected in 79 (53.7%) patients and anxiety was detected in 68 (46.3%) patients. In the depressed group, the ratio of patients with HIV RNA>500.000 copies/ml at the time of diagnosis of HIV infection (p=0.029) and overweight patients (p=0.042) were statistically significantly higher than those without depression. While CD4/CD8 ratio (p=0.023), smoking (p=0.037), monocytes (p=0.033) and eosinofil (p=0.002) values were found to be significantly higher in the anxiety group, the incidence of syphilis was found to be significantly lower (p=0.012). There was no statistical difference between the groups with and without depression with IL-6 (p=0.316), cystatin C (p=0.479), D-dimer (p=0.645) in PLWH. Again no significant relationship was found between these parameters with anxiety (p=0.551, p=0.770, p=0.438, respectively).

Conclusion

In our study, no significant relationship was found between IL-6, cystatin C and D-dimer with anxiety and depression in PLWH. If psychiatric conditions, especially newly developing depression and anxiety in PLWH, are not noticed, it may cause patients to delay their antiretroviral treatments and increase their risky sexual behaviours. There is a need for studies investigating the relationship between mental states in PLWH with biochemical and immunological parameters.

Keywords

Anxiety, Cystatin C, D-dimer, Depression, HIV, IL-6



1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV enfeksiyonu günümüzde kronik bir hastalık kabul edilmektedir. Düzenli ART alan ve ciddi immünoşüpresif duruma neden olabilecek ek hastalığı bulunmayan HİYB'lerin beklenen yaşam süresi seronegatif bireylerle benzerdir (1,2). HİYB'lerde komorbitelerin daha erken tanısının konularak tedavi edilip kontrol altına alınması yaşam sürelerinin ve kalitelerinin daha iyi olmasını sağlayacaktır.

HIV 1981'den günümüze tüm dünya geneline yayılmış durumdadır. 2021 yılı sonunda yapılan istatistiklere göre 38.4 milyon yetişkin ve 1.7 milyon çocuk (<15 yaş) HIV ile yaşamaktadır (3).

HİYB'lerde seronegatif bireylere göre nöropsikiyatrik hastalıklar daha sık görülmektedir. Bu durum, sosyal izolasyona ve çeşitli haklardan mahkum bırakılmaya kişisel tepkiler başta olmak üzere virüsün direk etkisi, önceden var olan psikiyatrik ve kişilik bozuklukları, afektif bozukluklar, alkol ve madde bağımlılığı gibi birçok faktörle ilişkilidir. HIV'in kendisi de doğrudan nöropsikiyatrik bozukluğa sebep olduğundan HİYB'ler tedaviye uyum sağlamada güçlük yaşayabilmektedir (4). HİYB'lerde psikiyatrik hastalıkların tanımlanması ve tedavi edilmesi ile bu hastaların ART kullanım uyumunun arttığı görülmüştür. Örneğin psikiyatri poliklinik hizmeti verilen HIV ile enfekte ve AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalarının olduğu hastanede yapılan bir kohort çalışmasında (n=549), psikiyatrik bozukluğa bağlı tedavi gören hastalarda en az altı ay boyunca ART kullanım olasılığı, tedavi almayanlara göre iki kat daha fazla bulunmuştur (5).

HİYB'lerde en sık görülen psikiyatrik bozukluk majör depresyondur. HIV ile enfekte veya AIDS'li hastalarda görülen majör depresyon %15-40 arasında görülmekte ve bu oran seronegatif bireylerde görülme sıklığının üzerindedir (6). Depresyon ve anksiyete teşhisi kliniklerde atlanabilmektedir. Bu da hastaların tedavi almasını geciktirip HIV/AIDS epidemisinde önemli bir sorun haline gelmiştir (7). Özellikle HİYB'lerde depresyon toplumda HIV bulaşının artmasında risk faktörü olarak kabul edilmektedir (5,8).

HİYB'lerde proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer ve sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C birçok komorbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (9, 10). Artmış IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeylerinin HİYB'lerde kronik inflamasyona bağlı birçok komorbiditede anlamlı bulunmasına rağmen depresyonu ve anksiyeteyi öngörmeyle ilgili çalışmalar çok az olup Türkiye'den ise bununla ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Bu üç molekülün HİYB'lerin ruhsal durumlarıyla ilişkisinin gösterilmesi ile depresyon ve anksiyete tanısının erken konulması sonucunda HİYB'lerin yaşam kalitesinin artacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda HIV RNA düzeyi en az bir yıldır 50 kopya/ml altında olan, düzenli ART alan, kronik böbrek yetmezliği ve bilinen psikiyatrik bozukluk ile antidepresan, anksiyolitik veya antipsikotik kullanımı olmayan HIV-1 ile enfekte bireylerde IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeylerinin depresyon ve anksiyeteye ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

AIDS ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1981'de erkeklerle seks yapan erkeklerde (MSM) görülmüştür (11,12). HIV enfeksiyonu zamanla 20. yüzyılın en kötü pandemisi haline gelmiştir (13). 1981 yılından bu yana pandemi tüm dünyaya yayılmış durumdadır.

2021 yılının sonunda dünyada 38.4 milyon yetişkin ve 1.7 milyon çocuk HIV/AIDS ile yaşadığı bilinmektedir (3). 2021 yılı içerisinde 1.5 milyon yetişkin ve 160.000 çocuk yeni tanı almıştır. Yine aynı yıl içerisinde dünya genelinde 552.000 yetişkin ve 98.000 çocuk AIDS'den ölmüştür (14,15).

Ülkemizde ilk olgu 1985 yılında görülmüş olup 15 Kasım 2022 tarihi itibarıyla 34.453 HİYB ve 2.177 AIDS vakası vardır. HIV ile enfekte kişilerin %81.4'ü erkek, %18.6'sı kadınlardan oluşmaktadır. 01 Ocak-15 Kasım 2022 tarihleri arasında 70'i AIDS vakası olmak üzere toplamda 2971 kişi HIV enfeksiyonu tanısı almıştır. Son 5 yılda Türkiye'den bildirilen yeni tanı HIV ile enfekte vaka ve ölüm sayıları Tablo 1'de belirtilmiştir (16).

Tablo 1. Türkiye'de son 5 yıldaki HIV(+) ve AIDS olguları ile ölüm sayıları (2018-2022*)

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

*15 Kasım 2022 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilip bildiri yapılan vakalar

2.2. HIV'İN ÖZELLİKLERİ

2.2.1. HIV Moleküler Yapısı

HIV, *Retroviridae* ailesinden *Lentivirus* cinsinde sınıflandırılır. HIV-1'in ilk kez 1981 yılında ortaya çıkmasından sonra 1985 yılında Batı Afrika'da yeni bir alt tip izole edilerek buna HIV-2 adı verilmiştir (17).

HIV genomu birbirine eş, iki adet tek iplikli ribonükleik asitten (RNA) meydana gelir. HIV-1 ve HIV-2 için 5'-3' yönünde sırası ile *gag* (grup antijeni), *pol* (polimeraz) ve *env*'den (zarf) oluşan yapısal gen bölgeleri aynıdır. Bu genler yapısal proteinlerden olan matriks, kapsid, nükleokapsid ve p6'yı; viral enzimlerden proteaz, reverse transkriptaz (RT) ve integrası; zarf proteinlerinden olan gp120 ve gp40'ın kodlanmasından sorumludur (18). HIV-1 ve HIV-2 genomu diğer regülatör ve aksesuar genlerle farklılaşmıştır. Regülatör proteinler Tat ve Rev iken, aksesuar proteinler Vif, Vpu/Vpx, Vpr ve Nef'tir. Vpu sadece HIV-1'de bulunur. Vpx ise HIV-2'de bulunmaktadır (19).

2.2.2. HIV Replikasyonu

HIV'in yaşam döngüsü virüsün hücreye tutunmasından başlayarak provirüsün hedef hücrenin kromozomuna integrasyonuna (konak deoksiribonükleik asit'ten (DNA) katılma) kadar geçen erken dönem ile viral genlerin transkripsiyonunu, translasyonunu, modifikasyonunu ve yeni virionların oluşup salınmasını oluşturan geç dönemden oluşur (20).

HIV'in hücreye tutunması kendi gp120 ile hedef hücrenin yüzeyindeki CD4+ T lenfosit glikoproteini arasındaki etkileşim ile olur. HIV hedef hücreye girmek için bazı ek reseptörlere (koreseptör) de ihtiyaç gösterir. Bu koreseptörler CCR5 veya CXCR4 molekülleridir. Makrofaj ve monositleri kullanan HIV izolatları (M-tropik) CCR5'i, T lenfositlerde üreyenler (T-tropik) CXCR4 molekülünü koreseptör olarak kullanırlar. Gp120 hedef hücreye bağlandıktan sonra füzyon proteini gp41'de konformasyonel değişiklik olur. Bu değişiklik sonrası viral zarfla füzyon gerçekleşip, virüs hücre sitoplazmasına girer. Virüs hedef hücre sitoplazmasında genomik RNA'dan RT enzimiyle proviral DNA ve preintegrasyon kompleksi oluşturur. Hücre çekirdeğine ulaşan proviral DNA hücre kromozomuna integre edilir (21). İntegrasyon sonrası hücresel faktörler integre DNA'daki LTR bölgesine bağlanarak RNA polimeraz II ile proviral transkripsiyonu başlatır ve sonrasında viral genomik RNA sentez edilir. Translasyondan sonra viral proteinler, enzimler, genomik RNA, bazı moleküller plazma membranından tomurcuklanarak olgunlaşmamış virionu oluşturur. Hücre dışında virüsün maturasyonu tamamlanır (22).

2.3. HIV ENFEKSİYONU PATOGENEZİ

HIV, vücuda alındıktan sonra ilk replikasyon, bölgesel lenf nodlarında gerçekleşir. HIV ile enfekte T lenfositlerinin veya virionların kan dolaşımına geçmesi ile gastrointestinal sistem, dalak ve kemik iliğinde sekonder amplifikasyon, duyarlı hücrelerde de masif enfeksiyon olur (23).

HIV-1'in mukozal bariyeri aşıttıktan sonra virüsün yayılımının hemen başlamadığı, bunun nedeninin de konakçı savunması ile virüsün yayılımının kontrol edildiği bir pencere döneminin varlığı olduğu düşünülmektedir (24). HIV-1 için CD4+ T lenfosit üzerinde bulunan önemli kemoreseptörler CCR5 ve CXCR4'tür. CXCR4 tropik virüsler genelde hastalığın geç aşamasında ortaya çıkmaktadır ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (25).

CD4+ T lenfositler doğal immün yanıtın başlamasını sağlayan sitokinleri salgılar. Enfeksiyonun akut fazında dendritik hücreler, makrofajlar, proliferen olan CD8+ T lenfositleri mononükleoz benzeri sendrom oluşturur. Enfekte hücreleri CD8+ T lenfositler öldürür, lenf düğümlerindeki virolojik replikasyon devam ettiği için CD4+ T lenfosit seviyesi azalır (26).

2.4. HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ

HIV enfeksiyonu evrelemesi ilk tanı anındaki CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile klinik tabloya bakılarak yapılır. Sınıflama sistemi The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 2014 yılında yapılmıştır (Tablo 2) (27).

Tablo 2. HIV enfeksiyonu evrelemesi, CDC 2014

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	-
1	yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\% 14-28$
3 (AIDS)	var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\% 14$
Bilinmiyor	veri yok	veri yok

***Evre 0:** Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar.

Evre 1: Primer HIV enfeksiyonu olarak değerlendirilir. Akut HIV enfeksiyonu ve serokonversiyonla beraber immun yenilenmenin sağlanmaya başladığı erken dönemi kapsar.

Evre 2: Persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem olarak da bilinen kronik HIV enfeksiyonunu gösterir.

Evre 3: Virüsün vücuda alınmasından ortalama 8-10 yıl sonra ortaya çıkan CDC'ye göre genelde kategori C sınıfı hastalıkların eşlik ettiği ileri evre hastalık/AIDS dönemini temsil eder (Tablo 3).

Tablo 3. AIDS tanımlayıcı bulgular ve hastalıklar (28)

Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidiyaz	Burkitt lenfoması
Özofagal kandidiyaz	İmmunoblastik lenfoma
Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs enfeksiyonları	Primer santral sinir sistemi lenfoması
Görme kaybıyla seyreden sitomegalovirüs retiniti	Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu
HIV ile ilişkili ansefalopati	Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon
Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özofajit	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP)
Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz	Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni
Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz	Progresif multifokal lökoansefalopati
Kaposi sarkomu	Tekrarlayan <i>Salmonella</i> sepsisi
Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz	Tüberküloz
Ekstrapulmoner kriptokokkoz	Tükenmişlik sendromu
Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	İnvazif serviks karsinomu

2.5. KLİNİK SINIFLAMA

2.5.1. Akut HIV Enfeksiyonu

Virüsün vücuda alınmasından sonra genelde 2-4 haftalık bir inkübasyon döneminden sonra mononükleoz benzeri bir tabloyla karakterizedir. Ayırt edici bir bulgusu olmadığından ve çoğunlukla hafif bir kliniğe neden olmasından dolayı HIV enfeksiyonunun akla gelmesi zor olabilir. Akut HIV enfeksiyonu döneminde hastalar bilmeden hastalığı bulaştırdığı için tanınması büyük önem taşır

2.5.2. Kronik HIV Enfeksiyonu

Kronik HIV enfeksiyonu 4 kategoriden oluşmaktadır (29). Bunlar:

1. Asemptomatik enfeksiyon

2. Erken semptomatik HIV enfeksiyonu

3. AIDS (CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ veya AIDS tanımlayıcı hastalık olması)

4. İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³)

Asemptomatik dönemde çoğunlukla belirti yokken, bazen persistan jeneralize lenadenopati de gözlenebilir. Erken semptomatik dönemde ciddi bir immün baskılanma olmadan, çoğu zaman deri ve mukozaları tutan klinik tablolar gözlenebilir. AIDS döneminde daha çok fırsatçı enfeksiyonlar (kategori C sınıfı) görülür (Tablo 3). İleri HIV enfeksiyonu, CD4+ T lenfosit sayılarının iyice düştüğü ve daha çok fırsatçı enfeksiyonların gözleendiği dönemdir (28).

2.6. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Günümüzde “Highly Active Antiretroviral Therapy” (HAART) denilen ilaçlarla HIV enfeksiyonunun kontrolü sağlanmıştır (30). Tüm güncel rehberler HIV RNA ve CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak tüm hastalara tedavi önermektedir. Tedavi rejimi seçilirken hastanın HIV/Hepatit B virüs (HBV), HIV/Hepatit C virüs (HCV) koenfeksiyon durumu, HLA-B*5701 sonucu, komorbiditeleri ve ilaç-ilaç etkileşimleri, HIV RNA ve CD4+ T lenfosit sayısı göz önünde bulundurulmalıdır.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından onay alan ART'ler altı grupta toplanmıştır.

2.6.1. Revers Transkriptaz İnhibitörleri

1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI): Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenafovir aleanamid (TAF), emtrisitabin (FTC), abakavir (ABC), lamivudin (3TC), zidovudin (ZDV), didanozin (DDI), stavudine (D4T), zalsitabin (DDC)

2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI): Efavirenz (EFV), nevirapin (NVP), etravirin (ETV), rilpivirin (RPV), delavirdine (DLV), doravirin (DOR)

2.6.2. Proteaz İnhibitörleri

Darunavir (DRV), indinavir (IDV), ritonavir (RTV), lopinavir (LPV/r), atazanavir (ATV), fosamprenavir (f-APV), sakonavir (SQV), nelfinavir (NFV), tipranavir (TPV)

2.6.3. İntegrasyon İnhibitörleri

Raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG), biktgravir (BIC), kabatogravir (CAB)

2.6.4. CCR5 Ko-reseptör Antagonisti:

Maravirok (MRV)

2.6.5. Füzyon İnhibitörü

Enfurvirtide (ENF)

2.6.6. Bağlanma Sonrası İnhibitörü

Ibalizumab

2.7. TEDAVİ TAKİBİ

HİYB'ler ilk tanı anından itibaren düzeli olarak takip edilmesi gerekir. Tedaviye uyum desteklenmeli, viral baskılanma ve immünolojik başarı kontrol edilmelidir.

2.8. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE İNFLAMASYON

Günümüzde ART ile HIV/AIDS enfeksiyonu ölümcül olmaktan çıkıp kronik ve kontrol edilebilir hastalık kategorisinde yer almaya başlamıştır (31). Etkili ART ile HIV RNA negatifliğine ve yüksek CD4+ T lenfosit sayısı sahip olan HİYB'lerin yaşam ömürlerinin seronegatif bireylerle aynı olduğu kabul edilmektedir (32).

Yaşlanan HİYB'lerde AIDS dışı olaylar önemli bir konu haline gelmiştir. AIDS dışı olayların temelini kronik inflamasyon oluşturmaktadır. ART ile HIV'in replikasyonu kontrol altına alınsa da vücutta rezervuar hücreler tarafından viral partiküllerin sürekli üretimi kronik immün aktivasyon/inflamasyonun devam etmesine neden olmaktadır (33,34). Bunun sonucunda etkili ART alan hastaların sadece %30'unda CD4+ T lenfosit sayısında belirgin bir artış görülmektedir. Bu kronik inflamasyon, nörokognitif hastalıklara, koroner arter hastalığına, kronik karaciğer/böbrek yetmezliğine, metabolik sendroma, osteoporoza ve HIV ile ilişkili olmayan kanserlere neden olmaktadır (35).

ART'ye rağmen HIV-1'in vücutta rezervuar olarak kalması immün aktivasyonun ve inflamasyonun en önemli nedenidir (36). Bununla birlikte HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve inflamasyon, sistematik ve uzun vadeli bir süreçtir ve birçok faktör ve mekanizma da söz konusudur (34). Örneğin: HIV-1 yapısal proteinlerinden olan p17, p24, gp4; toll like receptor (TLR) 2 ve bunun heterodimerleri aracılığıyla pathogen-associated molecular pattern (PAMP) sinyali olarak işlev görür ve Nuclear Factor- Kappa B (NF κ B) sinyal yoluyla önemli ölçüde artmış immün aktivasyona yol açar (37). Ayrıca NF κ B'nin nükleer translokasyonu da IL-6 ve IL-8'in aşırı ekspresyonuna sebep olur (38). Benzer şekilde HIV-1 single-stranded RNA (ssRNA), plasmasitoid dentritik hücrelerde model tanıma reseptörleri TLR-7 ve TLR-9 ile etkileşime girer ve IFN- α üretimini indükler ve böylece kronik inflamasyona yol açar (39).

TLR1-10, lipopolisakkarit, peptidoglikan, virüs ve nükleik asit gibi çoklu PAMP'ları tanıyabilen, yüzeyde veya çeşitli immün hücrelerin içinde yer alan model tanıma reseptörleridir (40). HIV ssRNA ve double-stranded RNA (dsRNA) HIV'in kendi yaşam siklusunda meydana gelirler ve intrasellüler TLR'ler tarafından

farkedilirler. TLR7, HIV ssRNA'yı tanıyarak T hücrelerinin yıkımına ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar (41). TLR3'ün HIV dsRNA'yı tanınmasının neden olduğu aktivasyonun, HIV ile ilişkili kan beyin bariyeri ve nörolojik işlev bozukluğu ile ilişkisi bulunmuştur (42). Ayrıca etkili bir ART tedavisinden sonra bile HİYB'lerin yarısında görülen HIV ile ilişkili nörokognitif hastalığın NF κ B'nin aktivasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (38).

HIV'e karşı etkili bir tedavi alan HİYB'lerde bile IL-6, C-reaktif protein (CRP), sistatin C ve D-dimer'in yüksek kaldığı gösterilmiştir (43). HİYB'lerde özellikle kan IL-6, D-dimer ve CRP düzeylerinin mortaliteyi de öngördüğü anlaşılmıştır (44). Bu yüzden HİYB'lerde sadece viral baskılanma değil, inflamasyonun da baskılanması önemlidir (34).

2.9. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

HİYB'lerde psikiyatrik hastalıklar seronegatif bireylere göre daha fazla görülmesi ile birlikte, HİYB'lerin içinde ART kullanmayanlarda bu problemler daha fazladır (6,45). Depresyon HIV/AIDS hastalarında en sık görülen psikiyatrik hastalıktır. HIV ile enfekte veya AIDS'li hastalarda majör depresyon %15-40 arasında görülmektedir (6). Bazı ART'lerin kendisi de yan etki olarak depresif semptomlara neden olmaktadır (46,47). Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, alkol/madde bağımlılığı da HİYB'lerde en sık görülen diğer psikiyatrik bozukluklardır (48).

2.10. İNTERLÖKİN-6

IL-6 B hücre farklılaşma faktörü olup enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, hemoteopoez ve onkogeneizde rol oynayan pro-inflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca anti-inflamatuvar etkilere de sahiptir (49). Vücutta IL-6 enfeksiyon ve doku yaralanması gibi çevresel stres faktörlerinden sonra hızlı bir şekilde üretilir (50). IL-6 üretildiği yerden kan yoluyla karaciğere giderek CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobulin ve α 1-antikimotripsinin hızlıca üretilmesini sağlar (51). Bunun yanı sıra IL-6'nın sürekli ve düzensiz bir şekilde sentezi kronik inflamasyon

ile ilişkilidir (52). Ayrıca IL-6, CD4+ T lenfositlerin farklılaşmasına neden olarak doğal ve kazanılmış bağışıklık arasındaki ilişkide rol oynar (53). IL-6 makrofajları ve osteoklastları aktive eder ve hepatik akut faz yanıtının önemli bir aracısıdır ve vascular endothelial growth factor (VEGF) ve metalloproteinaz üretimini destekler (54). IL-6, IL-1 gibi sistemik ve lokal inflamasyon için önemli bir sitokindir. Ateş, yorgunluk, anoreksiya gibi semptomlarla ilişkilidir.

HIV enfeksiyonunda kronik inflamasyon için en çok araştırılan konulardan biri de DAMPs (Damage-associated molecular patterns)'dir (53). DAMPs doğrudan veya dolaylı olarak enflamasyonda ölen hücrelerden salınır. Bu sistemi de aktive eden yine IL-6'dır (42). IL-6'nın viral baskılanma sağlanan HİYB'lerde de seronegatiflere göre daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (43). HIV ile enfekte hastalarda IL-6 düzeyinin yüksekliği anemi, kanser, kardiyovasküler hastalık, ölümlerle ilişkilendirilmiştir (55-57). HIV RNA'nın yüksek olduğu HİYB'lerde IL-6 düzeyi daha yüksek olduğu görülürken, CD4+ T lenfosit sayısının yüksek olduğu hastalarda ise IL-6 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (58).

2.11. SİSTATİN C

Sistatin C düşük molekül ağırlıklı bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Vücut kas kitlesi ve yüzey ölçümünden etkilenmediği için kreatinine göre GFH'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir testtir. Ayrıca yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik göstermez (59). Sistatin C klinik öncesi böbrek yetmezliği için bir biyobelirteç olarak bulunmuşsa da yüksek düzeyde olması yaşlı erişkinlerde kardiyovasküler hastalık ile ilişkilendirilmiş olup, erken mortalitenin de habercisi olarak görülmüştür (60,61).

Sistatinler, makrofajlar ve mikroglialar tarafından da salgılanır ve nörodüzenleyici cevapta rol oynar (62). Yüksek sistatin C düzeyi sağlıklı yaşlı erişkinlerde bilişsel performansın düşüşü ile ilişkili bulunmuştur (63).

2.12. D-DİMER

D-dimer bir fibrin yıkım ürünüdür. Normal plazma D-dimer seviyesi <500 ng/mL FEU olarak kabul edilmektedir. Daha üst değerlerin saptanması geçirilmiş

veya devam eden intravasküler koagülasyon ve fibrinolizisi düşündürür. Klinik takipte en çok venöz tromboemboli ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) takibinde kullanılır (64).

Tedavi almayan HİYB'lerde yüksek HIV RNA ve düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile D-dimer düzeyinin yüksekliği arasında ve IL-6, sistatin C, CRP düzeylerinin yüksekliği ile D-dimer arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Özellikle HIV ile enfekte erkeklerde yaşlılıkla beraber D-dimer düzeylerinin de yükseldiği görülmüştür (58).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

Bu tez Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 06.04.2022 tarihinde 53-2022 nolu karar ile onaylanmıştır. Çalışmamız HIV-1 ile enfekte bireylerde IL-6, Sistatin C, D-dimer düzeylerinin anksiyete ve depresyon ile ilişkisini araştıran tek merkezli, tanımlayıcı/kesitsel bir araştırmadır.

Çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne düzenli takibe gelen, çalışma kriterlerine uyan 147 hasta onam alınarak dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Son bir yıldır HIV RNA <50 kopya/ml olması
- GFH >60 ml/min/1.73 m² olan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Antidepresan, anksiyolitik ve antipsikotik ilaç kullananlar
- Bilinen kronik böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar
- Tam idrar tahlilinde hematüri ve proteinüri olanlar
- Eşlik eden enfeksiyon varlığı
- Malignite tanısı olanlar
- Arteryel ve/veya venöz tromboembolizm tanısı varlığı
- Gebelik

Hastaların doğum tarihi, eğitim, medeni ve çalışma durumları, cinsel yönelimleri, boy ve kilo ölçüleri, kronik hastalıkları ile sigara, alkol, madde kullanımları kendilerine soruldu. Tanı yılı, tanı anındaki HIV RNA düzeyi ve CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı, ilk ART başlanma zamanı, çalışmaya dahil olduğu andaki kullandığı ART ve süresi hakkındaki bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Hastalara Beck Depresyon ve Beck Anksiyete

Envanteri'nin uygulandığı gün aynı zamanda kandan HIV RNA, CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı, hemogram, sedimantasyon, Venereal Disease Research Laborator (VDRL), Treponema pallidum Hemagglutination Assay (TPHA), açlık glukozu, lipid profili, kreatinin, B12, folat, thyroid stimulating hormone (TSH), serbest T4 (sT4), D-dimer istendi. IL-6 ve sistatin C sonradan çalışılacağı için bir adet fazladan biyokimya tüpüne de kan alındı. Osteoporoz taraması için de yaşa bakılmaksızın Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) testi istendi.

3.2. ÇALIŞMA İÇİN BELİRLENEN LABORATUVAR TETKİKLERİ

Çalışmaya katılan her hastadan biyokimya tüpüne alınan kan IL-6 ve sistatin C analizi yapılmadan önce oda sıcaklığında dakikada 4000 devir ile 10 dakika santrifüj edilmiştir ve hastaların serumları ayrılıp -80°C'de saklanmıştır. Örnekler analizin yapılacağı gün tekrar oda sıcaklığına getirilmiştir ve daha sonra serum insan IL-6 (ELK Biotechnology, Wuhan City, China, Ref. No: 20357315204) ve sistatin C (ELK Biotechnology, Wuhan City, China, Ref. No: 20357315025) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak üretici talimatlarına uygun şekilde serum örneklerinin analizi gerçekleştirilmiştir. Serum örnekleri seyreltilmemiştir ve standartlar seri olarak IL-6 için 500 pg/ml'lik başlangıç konsantrasyonundan 7,82 pg/ml'ye, sistatin C için 100 ng/ml'lik başlangıç konsantrasyonundan 1,57 ng/ml'ye kitler için sağlanan örnek seyrelticiler kullanılarak seyreltilmiştir. Her iki parametre için üreticinin belirlediği analiz protokolü uygulandıktan sonra ELISA mikropalak okuyucu (BioTek® ELx800) kullanılarak 450 nm'de optik dansite ölçümü yapılmıştır. Testler için analiz içi varyasyon katsayısı <math>< \%8</math> ve analizler arası varyasyon katsayısı <math>< \%10</math>dur.

Bu çalışmadaki hastalara ait biyokimyasal parametreler, tam kan sayımı, sedimantasyon, D-dimer, VDRL ve TPHA Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, biyokimya laboratuvarında analiz edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan glikozu enzimatik yöntemle, serum total kolesterol, low density lipoprotein (LDL) ve high density lipoptotein (HDL) parametreleri enzimatik kolorimetrik yöntemle, serum CRP immunotürbidimetrik

yöntemle ve serum kreatinin kinetik kolorimetrik Jaffe yöntemiyle, anti-HIV, Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve anti-HCV parametreleri elektrokemilüminesans immunolojik analiz yöntemi ile ölçüm yapan kitlerin kullanıldığı Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) otoanalizöründe gerçekleştirilmiştir. Tahmini GFH, CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Tam kan sayımı parametreleri Mindray BC 6800 Plus (Mindray Medical International, Shenzhen, Çin) otoanalizörü kullanılarak analiz edilmiştir. Sedimantasyon ölçümü için Test 1 (Alifax Spa, Padova, İtalya) analizörü kullanılmıştır. Hastalardan alınan örneklerden VDRL lateks aglütinasyon yöntemiyle, TPHA indirekt hemaglütinasyon yöntemiyle bakılmıştır. D-dimer parametresi immunotürbidimetrik yöntem kullanan Innovance D-dimer (Siemens Medical Solutions) kiti ile BCS ® XP System (Siemens, Münih, Almanya) analizöründe ölçülmüştür.

B12, folat, TSH ve sT4 parametreleri elektrokemilüminesans immunolojik analiz yöntemi ile ölçüm yapan kitlerin kullanıldığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında bulunan Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) otoanalizöründe analiz edilmiştir. Ayrıca yine bu hastanede hastalara ait HIV RNA analizi nükleer amplifikasyon yöntemi ile Cobas 6800 (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) otoanalizöründe ve immün yetmezlik paneli (CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ve CD8+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi) akım sitometri yöntemiyle BD FACSLyric™ (BD Biosciences, New Jersey, ABD) analizöründe gerçekleştirilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.3.1. Beck Depresyon Envanteri

Depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri kullanıldı. Bu ölçek, 21 maddeden ve her bir madde 0-3 arasında puan alan 4 cümleden oluşmaktadır. Kişiden uygulama günü de dahil son bir hafta içerisinde kendini nasıl hissettiğini ifade eden en iyi cümleyi işaretlenmesi istenir. Test bitiminde her bir maddenin puanı toplanarak toplam skor belirlenir. Buna göre; hafif (10-16 puan), orta (17-29), şiddetli (30-63) düzey depresyon olarak sınıflandırılır. Beck Depresyon Envanteri örneği EK 1’de gösterilmiştir.

3.3.2. Beck Anksiyete Envanteri

Anksiyeteyi değerlendirmek için Beck Anksiyete Envanteri kullanıldı. Bu ölçek 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısında "hiç"(0 puan), "hafif derecede"(1), "orta derecede" (2), "ciddi derecede" (3) diye sınıflanan 4 seçenek bulunmaktadır. Toplam skora göre hafif (8-15 puan), orta (16-25), şiddetli düzey (26-63) anksiyete olarak sınıflandırılır. Beck Anksiyete Envanteri örneği EK 2’de gösterilmiştir.

Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Envanteri hastalar tarafından okunup yanıtlandı. Toplam skorları yüksek olan hastalar psikiyatri polikliniğine de yönlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

HIV-1 ile enfekte bireylerde kandan IL-6, D-dimer, sistatin C düzeyleri ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği skorları arasında orta etki büyüklüğünün (effect size=0,3) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olması öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0.05 %95 Power’da örneklem büyüklüğü 111 olarak G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplardaki oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırması Student t test ile koşul sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları gruplarda normal dağılım koşulu sağlandığında One-Way ANOVA testi ile koşul sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandığı sırada kandan bakılan monosit, eozinofil ve CD4/CD8 T lenfosit oranının anksiyeteyi tahmin etmesine yönelik Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan (EAA) ve bu alanın %95 güven aralığı belirlendi. EAA>0.500 olan

değişkenlerin anksiyeteyi belirlemede belirli bir duyarlılığa ve özgülüğe sahip olduğu görüldü. Ayrıca bu değişkenler için pozitif ve negatif tahmin etme değeri de hesaplandı.



4. BULGULAR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 15 Mayıs- 15 Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran hastalardan çalışmanın koşullarına uyan ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan 147 HİYB çalışmamıza dahil edildi.

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 41.9 ± 10.2 (21-70) olup 11 (%7.5)'i kadın, 136 (%92.5)'si erkekti. Çalışmada medeni duruma göre en çok bekar (n=74, %50.3) olanlar yer alırken, ikinci sıklıkta evli (n=63, %42.9) ve en az da boşanmış (n=10, % 6.8) olan hastaların yer aldığı görüldü. Hastaların 70 (%47.6)'i ilköğretim ve altı, 42 (%28.6)'si lise, 4 (%2.7)'ü ön lisans, 26 (%17.7)'si üniversite, 5 (%3.4)'i yüksek lisans veya doktora mezunuydu. Bir işte çalışanlar 122 (%83.0) kişi, işsiz olan 19 (%12.9) kişi, emekli olan da 6 (%4.1) kişi idi.

Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandığı sırasında hastalara cinsel yönelimleri sorulduğunda, 103 (%70.1) kişi heteroseksüel, 31 (%21.1) kişi homoseksüel, 13 (%8.8) kişi de biseksüel olduklarını ifade etti. Hastaların en çok 30-45 yaş aralığında HIV enfeksiyonu tanısı aldığı görüldü (n=76, %51.7). HIV enfeksiyonu tanısından beri geçen süre 61 (%41.5) hastada 5 yıldan kısarken 86 (%58.5) hastada 5 yıl ve üzerindeydi.

Çalışmaya katılan hastalardan 72 (%49.9)'si sigara içmezken, 75 (%51.0)'i sigara içmekteydi. Toplamda 102 (%69.4) hasta alkol kullanmazken, 45 (%30.6) hasta her gün ile ayda 1-2 defa olan sıklıklarda alkol kullanmaktaydı. Hastaların 9 (%6.1)'unda keyif verici madde kullanımı vardı. Çalışmaya katılanların çoğunluğunu BKİ'ye göre fazla kilolu hastaların oluşturduğu görüldü (n=61, %41.4) (Tablo 4).

Tablo 4. Sosyodemografik Bulgular

	Toplam			Toplam	
	n=147	%		n=147	%
Yaş			Çalışma durumu		
<33	30	20.4	İşsiz	19	12.9
33-44	63	42.9	Çalışıyor	122	83.0
≥45	54	36.7	Emekli	6	4.1
Tanı yaşı			Kaç yıldır HIV ile enfekte		
18-29	40	27.2	<5 yıl	61	41.5
30-45	76	51.7	≥ 5yıl	86	58.5
≥45	31	21.1	Sigara kullanımı		
Cinsiyet			Hayır	72	49.0
Erkek	136	92.5	Evet	75	51.0
Kadın	11	7.5	Alkol kullanımı		
Medeni durum			Hayır	102	69.4
Evlü	63	42.9	Ayda 1-2 gün	6	4.1
Bekar	74	50.3	Haftada 1-2 gün	6	4.1
Boşanmış	10	6.8	Haftada 3-4 gün	13	8.8
Cinsel Yönelim			Her gün	20	13.6
Heteroseksüel	103	70.1	Madde kullanımı		
Homoseksüel	31	21.1	Hayır	138	93.9
Biseksüel	13	8.8	Evet	9	6.1
Eğitim durumu			Beden Kitle İndeksi		
İlkokul ve altı	70	47.6	Zayıf (<18.5)	2	1.4
Lise	42	28.6	Normal kilolu (18.5-24.9)	72	49.0
Ön lisans	4	2.7	Fazla kilolu (25.0-29.9)	61	41.4
Üniversite	26	17.7	Obez (≥30.0)	12	8.2
Yüksek Lisans/doktora	5	3.4			

4.2. HASTALARIN KOENFEKSİYON VE KOMORBİDİTE DURUMLARI

Çalışmaya dahil olan HİYB'lerin 6 (%4.1)'sında aynı zamanda kronik hepatit B enfeksiyonu vardı. Hastalarda anti-HCV pozitifliği gözlenmedi.

Hastaların 10 (%6.8)'unda hipertansiyon, 6 (%4.1)'sında diyabetes mellitus, 14 (%9.5)'ünde osteoporoz, 48 (%32.6)'inde dislipidemi, 2 (%1.4)'sinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 7 (%4.8)'sinde koroner arter hastalığı ve 1 (%0.7)'inde konjestif kalp yetmezliği bulunmaktaydı.

4.3. BECK DEPRESYON VE BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ PUANLARINA GÖRE SINIFLAMA

Katılımcıların Beck Depresyon Ölçeği ortalama puanı 12.3 ± 9.8 (0-46) iken Beck Anksiyete Ölçeği ortalama puanı 9.2 ± 8.9 (0-45) idi. Beck Depresyon Ölçeği'ne göre 68 (%46.3) hastanın depresyonu yoktu. HİYB'lerin 39 (%26.5)'unun hafif, 29 (%19.7)'unun orta, 11 (%7.5)'inin şiddetli depresyonu vardı. Beck Anksiyete Ölçeği sonucuna göre ise 79 (%53.7) hastanın anksiyetesi yoktu. HİYB'lerin 41 (%27.9)'inin hafif, 16 (%10.9)'sının orta, 11 (%7.5)'inin şiddetli anksiyetesi mevcuttu. Hastaların Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği toplam puanına göre sınıflaması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği puanına göre sınıflandırılması

Beck depresyon puanı Ort.±SD (Min-Maks)		12.3±9.8 (0-46)
		n (%)
Beck depresyon sınıflaması	Normal (0-9)	68 (46.3)
	Hafif (10-16)	39 (26.5)
	Orta (17-29)	29 (19.7)
	Şiddetli (30-63)	11 (7.5)
Beck anksiyete puanı Ort.±SD (Min-Maks)		9.2±8.9 (0-45)
		n (%)
Beck anksiyete sınıflaması	Normal (0-7)	79 (53.7)
	Hafif (8-15)	41 (27.9)
	Orta (16-25)	16 (10.9)
	Şiddetli (26-63)	11 (7.5)

4.4. DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN ETKİSİ

Hastaların sosyodemografik özellikleriyle Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği sonuçlarına göre depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında, anksiyetesi olan grupta sigara kullananların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (41 (%60.3) ve 34 (%43.0), $p=0.037$) (Tablo 7).

Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayanlar yaş, tanı yaşı, cinsiyet, medeni durum, cinsel yönelim, eğitim durumu, çalışma durumu, HIV ile enfekte olduğu süre, alkol ve keyif verici madde kullanımına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 7).

Depresyonu olan grupta fazla kilolu (BKİ: 25.0-29.9) hastaların oranı depresyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (40 (%65.6) ve 21 (%34.4), $p=0.042$). Anksiyetesi olan ve olmayan hastalar BKİ'ye göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.380$) (Tablo 6).

Tablo 6. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplardaki sosyodemografik özellikler

	Depresyon yok	Depresyon var	p	Anksiyete yok	Anksiyete var	p
Yaş, yıl, ortalama ±SD (Min-Maks)	41.1±9.6 (24-70)	42.6±10.7 (21-65)	0.305 [#]	42.9±10.2 (24-70)	40.8±10.1 (21-65)	0.244 [#]
	n=68 (%)	n=79 (%)		n=79 (%)	n=68 (%)	
<33	13 (19.1)	17 (21.5)	0.821*	14 (17.7)	16 (23.5)	0.519*
33-44	31 (45.6)	32 (40.5)		33 (41.8)	30 (44.1)	
≥45	24 (35.3)	30 (38.0)		32 (40.5)	22 (32.4)	
Tanı yaşı						
18-30	17 (42.5)	23 (57.5)	0.233*	19 (47.5)	21 (52.5)	0.628*
30-45	40 (52.6)	36 (47.4)		42 (55.3)	34 (44.7)	
≥45	11 (35.5)	20 (64.5)		18 (58.1)	13 (41.9)	
Cinsiyet						
Erkek	62 (91.2)	74 (93.7)	0.567*	73 (92.4)	63 (92.6)	0.956*
Kadın	6 (8.8)	5 (6.3)		6 (7.6)	5 (7.4)	
Medeni durum						
Evli	31 (45.6)	32 (40.5)	0.526*	36 (45.6)	27 (39.7)	0.771*
Bekar	34 (50.0)	40 (50.6)		38 (48.1)	36 (52.9)	
Boşanmış	3 (4.4)	7 (8.9)		5 (6.3)	5 (7.4)	
Cinsel Yönelim						
Heteroseksüel	51 (49.5)	52 (50.2)	0.382*	61 (59.2)	42 (40.8)	0.122*
Homoseksüel	13 (41.9)	18 (58.1)		13 (41.9)	18 (58.1)	
Biseksüel	4 (30.8)	9 (69.2)		5 (38.5)	8 (61.5)	
Eğitim durumu						
İlkokul	29 (42.6)	41 (51.9)	0.671*	38 (48.1)	32 (47.1)	0.913*
Lise	21 (30.9)	21 (26.6)		22 (27.8)	20 (29.4)	
Ön lisans	3 (4.4)	1 (1.3)		3 (3.8)	1 (1.5)	

Üniversite	13 (19.1)	13 (16.5)		14 (17.7)	12 (17.6)	
Yüksek Lisans/Doktora	2 (2.9)	3 (3.8)		2 (2.5)	3 (4.4)	
Çalışma Durumu						
İşsiz	4 (5.9)	15 (19.0)	0.060*	8 (10.1)	11 (16.2)	0.230*
Çalışıyor	61 (89.7)	61 (77.2)		66 (83.5)	56 (82.4)	
Emekli	3 (4.4)	3 (3.8)		5 (6.3)	1 (1.5)	
Kaç yıldır HIV ile enfekte						
<5 yıl	33 (48.5)	28 (35.4)	0.108*	35 (44.3)	26 (38.2)	0.457*
≥ 5yıl	35 (51.5)	51 (64.6)		44 (55.7)	42 (61.8)	
Sigara kullanımı						
Hayır	32 (47.1)	40 (50.6)	0.666*	45 (57.0)	27 (39.7)	0.037*
Evet	36 (52.9)	39 (49.4)		34 (43.0)	41 (60.3)	
Alkol kullanımı						
Hayır	50 (73.5)	52 (65.8)	0.554*	62 (78.5)	40 (58.8)	0.124*
Ayda 1-2 gün	1 (1.5)	5 (6.3)		2 (2.5)	4 (5.9)	
Haftada 1-2 gün	2 (2.9)	4 (5.1)		3 (3.8)	3 (4.4)	
Haftada 3-4 gün	5 (7.4)	8 (10.1)		5 (6.3)	8 (11.8)	
Her gün	10 (14.7)	10 (12.7)		7 (8.9)	13 (19.1)	
Keyif verici madde kullanımı						
Hayır	64 (94.1)	74 (93.7)	1,000*	75 (94.9)	63 (92.6)	0.733*
Evet	4 (5.9)	5 (6.3)		4 (5.1)	5 (7.4)	
Beden Kitle İndeksi						
Zayıf (<18.5)	0	2 (100)	0.042*	0 (0.0)	2 (100)	0.380*
Normal kilolu (18.5-24.9)	40 (55,6)	32 (44,4)		38 (52.8)	34 (47.2)	
Fazla kilolu (25.0-29.9)	21 (34.4)	40 (65.6)		35 (57.4)	26 (42.6)	
Obez (≥30.0)	6 (50.0)	6 (50.0)		5 (41.7)	7 (58.3)	

*Ki Kare Testi #Mann Whitney U Test

4.5. HASTALARIN TANIDAKİ HIV ENFEKSİYON DERECEİNİN DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE ETKİSİ

Depresyonu olan grupta tanı anındaki HIV RNA düzeyi >500 bin kopya/ml üzerinde olanların oranı depresyonu olmayanlarınkine göre istatistiksel olarak

anlamli derecede yuksek saptandi (60 (%75.9) ve 40 (%58.8), p= 0.029). Anksiyetesi olan ve olmayan hastalar tani anindaki HIV RNA duzeyleri ile karstilasitirildiginda gruplar arastnda istatistiksel bir fark bulunmadi (p=0.500).

CD4+ T lenfosit sayisi, CD4+ T lenfosit yuzdesi, CD4/CD8 T lenfosit oranı depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplar arastnda karstilasitirildiginda istatistiksel bir fark saptanmadi (Tablo 7).

Tablo 7. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplarda tani anindaki HIV enfeksiyon duzeyi

	Depresyon yok n=68 (%)	Depresyon var n=79 (%)	p	Anksiyete yok n=79 (%)	Anksiyete var n=68 (%)	p
HIVRNA (kopya/ml)						
<100.000 kopya/ml	10 (14.7)	3 (3.8)	0.029	9 (11.4)	4 (5.9)	0.500
100.000-500.000 kopya/ml	18 (26.5)	16 (20.3)		18 (22.8)	16 (23.5)	
≥500.000 kopya/ml	40 (58.8)	60 (75.9)		52 (65.8)	48 (70.6)	
CD4+T lenfosit sayisi						
<200 hücre/mm ³	13 (19.1)	15 (19.0)	0.378	17 (21.5)	11 (16.2)	0.670
200-499 hücre/mm ³	31 (45.6)	44 (55.7)		40 (50.6)	35 (51.5)	
≥500 hücre/mm ³	24 (35.3)	20 (25.3)		22 (27.8)	22 (32.4)	
CD4+T lenfosit yuzdesi						
<% 14	21 (30.9)	18 (22.8)	0.536	23 (29.1)	16 (23.5)	0.740
% 14-28	31 (45.6)	41 (51.9)		37 (46.8)	35 (51.5)	
≥%29	16 (23.5)	20 (25.3)		19 (24.1)	17 (25.0)	
CD4/CD8						
<1	62 (91.2)	71 (89.9)	0.788	72 (91.1)	61 (89.7)	0.768
≥1	6 (8.8)	8 (10.1)		7 (8.9)	7 (10.3)	

4.6. İNFLAMATUAR PARAMETRELER VE D-DİMER'İN YAŞLA KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulanırken yaşa göre <33 yaş, 33-44 yaş ve ≥45 yaş olarak üç gruba ayrıldı. Yaş grupları arasında IL-6 (p=0.318), D-dimer (p=0.344), sistatin C (p=0.393), CRP (p=0.293) ve sedimentasyon (p=0.793) değerleri karşılaştırılığında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. IL-6, D-dimer, sistatin C, CRP ve sedimentasyonun yaşla karşılaştırılması

	<33 yaş	33-44 yaş	≥45 yaş	p
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	
IL-6 (pg/ml)	6.1±5.4 4.3 (0,44-24.7)	8.1±6.9 6.08 (0.22-35.65)	9.7±13.1 5.05 (0.18-90.03)	0.318 [#]
D-dimer (ug/L FEU)	289.6±184.7 215 (169-975)	322.1±242.8 259 (169-1513)	342.1±247.4 270 (169-1590)	0.344 [#]
Sistatin-C (ng/ml)	16.0±5.5 15.1 (7.7-30.6)	16.5±5.4 16,9 (6.13-28.4)	17.6±6.4 16.4 (6.35-40.3)	0.393*
CRP (mg/L)	4.0±7.5 1.4 (0.4-35)	3.2±4.8 1.9 (0.3-35.8)	3.0±2.5 2.15 (0.3-12.1)	0.293 [#]
Sedimentasyon (mm/saat)	10.6±21.4 3.5 (2-104)	7.9±9.5 4 (2-60)	7.6±8.1 5.5 (2-37)	0.793 [#]

*One-Way ANOVA [#]Kruskal Wallis Testi

4.7. SİGARA, ALKOL VE KEYİF VERİCİ MADDE KULLANIMININ IL-6, D-DİMER VE SİSTATİN C DÜZEYLERİNE ETKİSİ

IL-6, D-dimer ve sistatin C değerlerinin sigara, alkol ve keyif verici madde kullanımıyla ilişkisi araştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Sigara, alkol, keyif verici madde kullanımının IL-6, D-dimer ve sistatin C ile ilişkisi

	IL-6 (pg/ml)	D-dimer (ug/L FEU)	Sistatin C (ng/ml)
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)
Sigara			
Hayır	9.1±12.1 5.6 (0.2-90)	345.5±283.9 270 (169-1590)	17.6±6.0 16.4 (6.1-40.3)
Evet	7.4±6.0 4.9 (0.2-28.2)	301.1±170.4 266 (169-1093)	16.0±5.5 15.7 (6.4-30.6)
P	0.707[#]	0.476[#]	0.088[*]
Alkol			
Hiç	8.6±10.9 4.8 (0.2-90)	324.8±250.0 263.5 (169-1590)	16.9±5.9 16.1 (6.1-40.3)
Ayda1-2 gün	9.7±7.7 7.2 (1-20.1)	379.3±303.4 247.5 (169-948)	14.0±3.7 15 (8,1-18,5)
Haftada1-2gün	9.0±3.5 7.9 (4.9-14.8)	413.7±341.2 292.5 (199-1093)	20.2±7.4 18,6 (11-30.6)
Haftada3-4gün	7.3±3.6 5.6 (3.9-12.9)	296.7±149.6 254 (169-740)	14.8±4.9 14.7 (8-22.5)
Her gün	6.6±5.7 5.8 (0.8-24.7)	285.8±107.0 272 (170-601)	17.4±5.2 17.1 (7.7-28.9)
P	0.391^{##}	0.913^{##}	0.257^{**}
Keyif verici madde			
Hayır	8.3±9.7 5.4 (0.2-90)	321.4±237.0 262.5 (169-1590)	16.9±5.9 16.1 (6.1-40.3)
Evet	8.1±6.7 7.5 (0.8-18.3)	345.2±174.8 272 (169-740)	16.0±3.8 15.7 (9.6-23.3)
P	0.878[#]	0.278[#]	0.646[*]

*Student t Test **One-Way ANOVA [#]Mann Whitney U Test ^{##}Kruskal Wallis Test

4.8. DEPRESYON VE ANKSİYETEYLE IL-6, D-DİMER, SİSTATİN C DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

IL-6 düzeyi depresyonu olan grupta depresyonu olmayanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (6.08 pg/ml (0.18-90.03) ve 5.05 pg/ml (0.22-35.65), p=0.316). Anksiyetesi olan ve olmayan grupta ise IL-6 düzeyleri benzer saptandı. (5.4 pg/ml (0.2-90) ve 5.4 pg/ml (0.4-35.7), p=0.551) (Tablo 11).

D-dimer düzeyi depresyonu olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (268 ug/L FEU (169-1513) ve 270 ug/L FEU (169-1590) p=0.645). D-dimer düzeyi anksiyetesi olan hastalarda anksiyetesi olmayanlarınkinden daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (270 ug/L FEU (169-1513) ve 259 ug/L FEU (169-1590), p=0.438). (Tablo 11).

Sistatin C düzeyleri depresyonu olan hastalarda daha düşük saptanmasına rağmen depresyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmedi (16.5±6.0 ng/ml ve 17.2±5.5 ng/ml, p=0.479). Anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda sistatin C düzeyleri benzer bulundu (16.7±6.0 ng/ml ve 16.9±5.6 ng/ml, p=0.770) (Tablo 10).

IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri hafif, orta ve şiddetli düzey depresyonu olan hasta grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0.607, p=0.597, p=0.542, sırasıyla) (Tablo 11).

IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri hafif, orta ve şiddetli düzey anksiyetesi olan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktu (p=0.083, p=0.818, p=0.085, sırasıyla) (Tablo 12).

Tablo 10. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri

Parametre-ler	Depresyon yok	Depresyon var	p	Anksiyete yok	Anksiyete var	p
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)		Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	
IL-6 (pg/ml)	7.50±7.19 5.05 (0.22-35.65)	8.91±11.12 6.08 (0.18-90.03)	0.316 [#]	8.2±7.1 5.4 (0.4-35.7)	8.3±11.8 5.4 (0.2-90)	0.551 [#]
D-dimer (ug/L FEU)	294.1±188.2 270 (169-1590)	347.6±264.7 268 (169-1513)	0.645 [#]	305.8±219.8 259 (169-1590)	342.7±248.2 270 (169-1513)	0.438 [#]
Sistatin C (ng/ml)	17.2±5.5 17 (6.4-36.6)	16.5±6.0 15.6 (6,1-40.3)	0.479*	16.9±5.6 16.5 (6.4-36.6)	16.7±6.0 15.7 (6.1-40.3)	0.770*

*Student t Test, [#]Mann Whitney U Test

Tablo 11. Hafif, orta, şiddetli düzey depresyonu olanlarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri

Parametreler	Hafif düzey depresyon	Orta düzey depresyon	Şiddetli düzey depresyon	P*
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	
IL-6 (pg/ml)	9.4±14.6 5.18 (0.18-90)	8.6±6.2 7.2 (1.4-23.8)	7.8±6.5 4.9 (0.4-19.5)	0.607
D-dimer (ug/L FEU)	391.7±294.3 270 (169-1180)	309.9±256.4 250 (169-1513)	290.4±134.9 225 (170-590)	0.597
Sistatin C (ng/ml)	16.4±7.1 15 (6.13-40.3)	16.7±4.1 16 (8.5-26.5)	16.4±6.4 15,6 (8.4-30.6)	0.542

*Kruskal Wallis

Tablo 12. Hafif, orta, şiddetli düzey anksiyetesi olanlarda IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri

Parametreler	Hafif düzey anksiyete	Orta düzey anksiyete	Şiddetli düzey anksiyete	
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	p*
IL-6 (pg/ml)	10.2±14.5 6.3 (0.2-90)	5.0±5.1 3.37 (0.2-16.4)	6.5±3.1 7 (2.9-12.1)	0.083
D-dimer (ug/L FEU)	332.7±210.5 270 (169-1180)	336.8±224.3 275 (169-975)	388.7±396.4 214 (169-1513)	0.813
Sistatin C (ng/ml)	17.4±6.1 15.8 (8.1-40.3)	13.8±4.6 13.7 (6.1-23.5)	18.1±6.6 17.2 (9.3-30.6)	0.085

*Kruskal Wallis

4.9. DEPRESYON VE ANKSİYETE DURUMUNA SİFİLİZİN ETKİSİ

Depresyonu olan ve olmayan hastalar VDRL ve TPHA sonuçlarına göre karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Anksiyetesi olan hastalarda sifiliz görülme oranı, anksiyetesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (7 (%10.3) ve 21 (%26.6), p=0.042). (Tablo 13).

Tablo 13. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda sifiliz durumu

	Depresyon yok n=68 (%)	Depresyon var n=79 (%)	p	Anksiyete yok n=79 (%)	Anksiyete var n=68 (%)	p
VDRL						
Pozitif	17 (25.0)	11 (13.9)	0.088	21 (26.6)	7 (10.3)	0.012
Negatif	51 (75.0)	68 (86.1)		58 (73.4)	61 (89.7)	
TPHA						
Pozitif	23 (33.8)	24 (30.4)	0.655	29 (36.7)	18 (26.5)	0.184
Negatif	45 (66.2)	55 (69.6)		50 (63.3)	50 (73.5)	

4.10. DEPRESYON VE ANKSİYETENİN HEMOGRAM VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Anksiyetesi olan grupta monosit değeri anksiyetesi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($0.48 \pm 0.12 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve $0.43 \pm 0.14 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, $p=0.033$). Depresyon için monosit düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0.573$).

Anksiyetesi olan grupta eozinofil değeri anksiyetesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($0.19 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($0.01-0.65$) ve $0.11 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($0-1.22$) $p=0.002$). Depresyon için eozinofil düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0.142$) (Tablo 15).

Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda WBC (white blood cell), lenfosit, lenfosit yüzdesi, nötrofil, bazofil, hemoglobin, hematokrit, RBC (red blood cell) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 15).

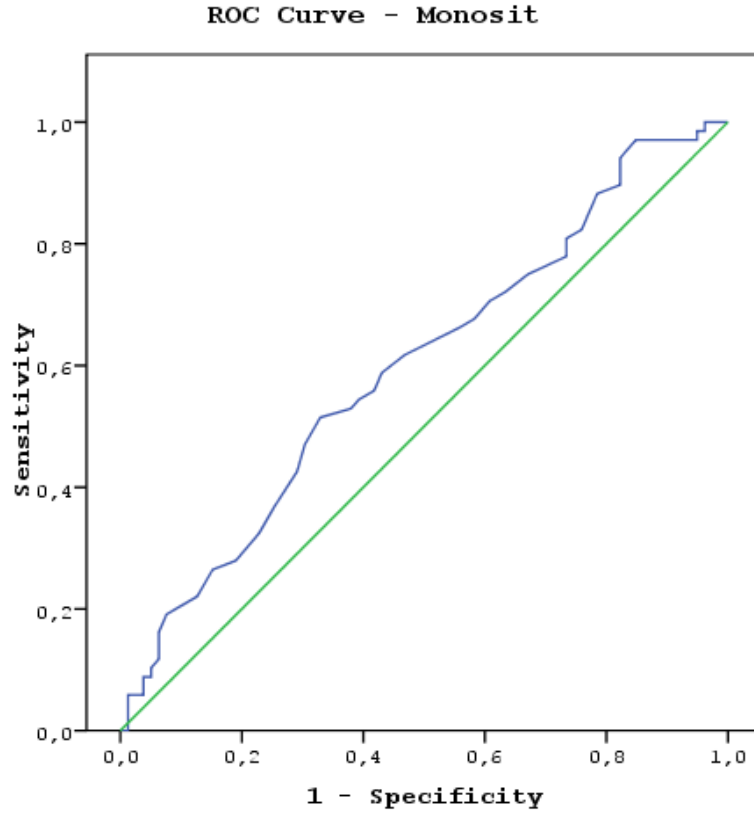
Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda biyokimyasal parametrelerden açlık glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, total/HDL kolesterol, B12, folat, TSH, sT4 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda hemogram ve biyokimyasal parametrelerin düzeyi

Parametreler	Depresyon yok	Depresyon var	p	Anksiyete yok	Anksiyete var	p
	Ort. \pm SD Ortanca (Min-Maks)	Ort. \pm SD Ortanca (Min-Maks)		Ort. \pm SD Ortanca (Min-Maks)	Ort. \pm SD Ortanca (Min-Maks)	
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	6.82 ± 1.76 6.46 (1.66-10.88)	6.86 ± 1.74 6.58 (3.07-11.6)	0.991 [#]	6.59 ± 1.57 6.4 (1.66-10.88)	7.14 ± 1.88 6.65 (3.07-11.6)	0.115 [#]
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2.16 ± 0.64 2.065 (0.44-4.17)	2.21 ± 0.61 2.19 0.83-3.71	0.656*	2.10 ± 0.62 2.06 (0.44-3.75)	2.29 ± 0.62 2.23 (1.17-4.17)	0.069*

(%)	32.3±7.46 31.15 (17.2-48.9)	31.6±7.05 31.4 (15.3-51.2)	0.560*	31.8±7.7 30.4 (15.3-48.9)	32.1±6.6 32,4 (18.5-51.2)	0.787*
Monosit (10 ³ uL)	0.45±0.15 0.43 (0.08-0.97)	0.46±0.12 0.45 (0.22-0.79)	0.573*	0.43±0.14 0.43 (0.08-0.97)	0.48±0.12 0.49 (0.22-0.8)	0.033*
Nötrofil (10 ³ uL)	4.03±1.30 4.015 (1.1-7.11)	4.80±5.30 4.05 (1.75-49.9)	0.348 [#]	3.97±1.19 4.01 (1.1-7.11)	5.00±5.70 4.16 (1.75-49.9)	0.135 [#]
Eozinofil (10 ³ uL)	0.18±0.18 0.115 (0-1.22)	0.19±0.15 0.17 (0.01-0.65)	0.142 [#]	0.16±0.17 0.11 (0-1.22)	0.21±0.15 0.19 (0.01-0.65)	0.002[#]
Bazofil (10 ³ /uL)	0.03±0.02 0.02 (0.01-0.08)	0.03±0.03 0.03 (0.01-0.28)	0.209 [#]	0.03±0.03 0.02 (0.01-0.28)	0.03±0.02 0.03 (0.01-0.1)	0.106 [#]
PLT (10 ³ /uL)	225.9±64.9 229 (64-405)	241.3±52. 0.0375 240 (130-348)	0.117*	228.1±64.7 224 (64-405)	241.5±50.8 241 (130-372)	0.172*
Hb (g/dL)	15.38±1.34 15.55 (11.3-19.9)	14.93±1.55 15.1 (7.7-17.2)	0.106 [#]	15.3±1.3 15.2 (11.3-19.9)	15.0±1.6 15.25 (7.7-17.3)	0.641 [#]
HCT (%)	44.41±3.27 44 (33.8-50.5)	43.59±3.78 43.9 (30-50)	0.256 [#]	44.3±3.2 44 (33.8-50)	43.6±3.9 44.1 (30-50.5)	0.494 [#]
RBC (10 ⁶ /uL)	4.84±0.38 4.855 (3.95-6.04)	4.82±0.46 4.84 (3.68-6.77)	0.753*	4.87±0.45 4.86 (3.68-6.77)	4.79±0.39 4.805 (3.78-5.62)	0.318*
Açlık glukozu (mg/dL)	97.0±17.0 92 (78-160)	99.2±32.6 95 (74-364)	0.301 [#]	100.8±33.9 95 (77-364)	95.0±13.3 93 (74-171)	0.429 [#]
Total kolesterol (mg/dL)	186.1±41.7 184 (99-345)	185.3±44.6 178 (110-358)	0.744 [#]	185.0±46.3 176 (99-358)	186.5±39.3 184 (110-278)	0.667 [#]
LDL-K (mg/dL)	113.6±33.5 111 (41-226)	107.4±37.3 98 (20-215)	0.167 [#]	111.1±36.2 106 (41-226)	109.3±35.1 107 (20-215)	0.874 [#]
Total-K/HDL-K	1.70±0.35 1.63 (1.40-4)	1.85±0.66 1.71 (1.27-6.95)	0.019 [#]	1.73±0.36 1.66 (1.31-4)	1.83±0.70 1.66 (1.27-6.95)	0.258 [#]
B12 (ng/L)	308.3±193.4 268.5 (129-1706)	352.0±161.76 328 (127-1110)	0.025 [#]	327.5±210.5 273 (129-1706)	336.8±131.4 332 (127-842)	0.145 [#]
Folat (µg/L)	6.24±2.74 5.515 (2.83-16.6)	6.46±3.66 5.95 (1.63-24.4)	0.835 [#]	5.85±2.39 5.42 (2.06-16.6)	6.95±3.97 5.75 (1.63-24.4)	0.066 [#]
TSH (mIU/L)	1.77±0.91 1.585 (0.41-4.8)	2.03±1.94 1.66 (0.33-12.9)	0.901 [#]	2.00±1.94 1,6 (0.41-12.9)	1.81±0.92 1.65 (0.33-5.74)	0.686 [#]
sT4 (ng/dL)	11.05±2.24 11.5 (4.04-15.1)	10.73±2.16 10.7 (3.78-14.5)	0.272 [#]	10.75±2.19 11.2 (5.6-14.4)	11.03±2.21 11.15 (3.78-15.1)	0.432 [#]

*Student t Test [#]Whitney U Test

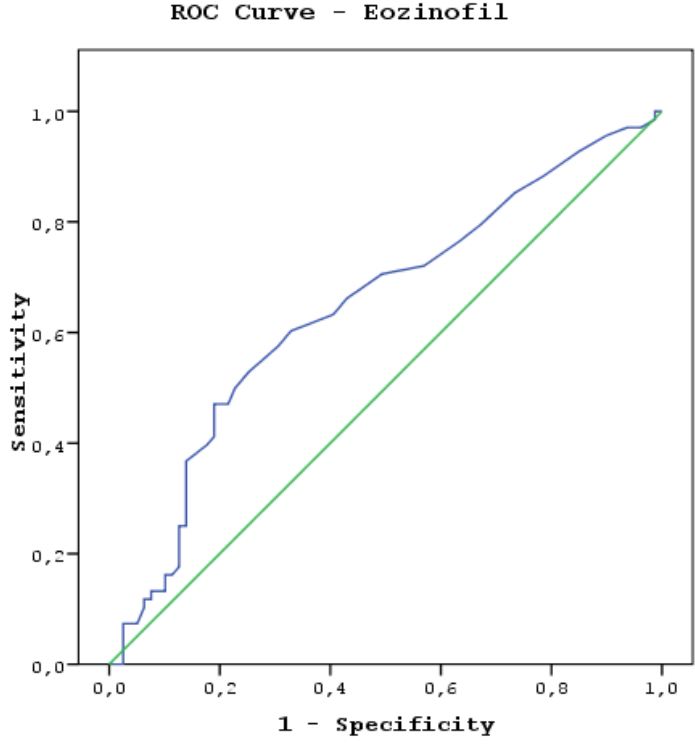


	EAA(95% G.A.)	SH	p
Monosit (10^3 ul)	0.549(0.507-0.690)	0.047	0.040

Şekil 1. Monosit düzeyinin anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi

EAA: Eğri altında kalan alan, G.A.: Güven aralığı, SH: Standart hata

ROC analizinde anksiyete tanısı için monosite ait EAA 0.549 olup, %58.8 duyarlılık, %57 özgüllük ile 0.445 10^3 ul ve üstü eşik (kesim) değeri olarak saptandı.



	EAA (95% G.A.)	SE	p
Eozinofil (10^3 ul)	0.646 (0.555-0.736)	0.046	0.002

Şekil 2. Eozinofil düzeyinin anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi

ROC analizinde anksiyete tanısı için eozinofile ait EAA 0.646 olup, %66.2 duyarlılık, %57 özgüllük ile 0.125 10^3 ul ve üstü eşik (kesim) değeri olarak saptandı.

4.11. DEPRESYON VE ANKSİYETENİN İMMÜNOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Depresyonu olan ve olmayan hasta gruplarında CD4+ T lenfosit sayısı, CD4+ T lenfosit yüzdesi ve CD4/CD8 T lenfosit oranı karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktu (p=0.437, p=0.322, p=0.096, sırasıyla) (Tablo 15).

Anksiyetesi olan grupta CD4/CD8 T lenfosit oranını anksiyetesi olmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (0.995 (0.21-3.50) ve 0.79 (0.21-2.30), p=0.023).

CD4+ T lenfosit sayısı (p=0.214) ve CD4+ T lenfosit yüzdesi (p=0.322) için ise gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 15. Depresyonu olan ve olmayan hastalarda CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı

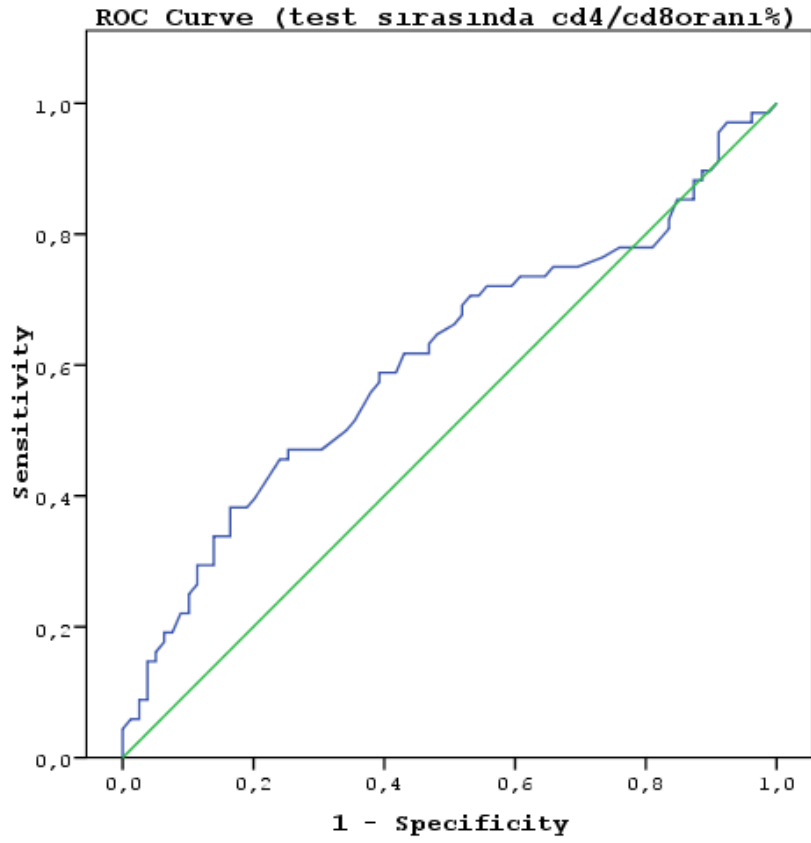
	Depresyon yok	Depresyon var	
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	P
CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm ³)	770.6±399.1 684.5 (193-2348)	778.0±338.7 730 (136-2327)	0.437**
CD4+ T lenfosit yüzdesi (%)	32.9±9.8 32 (11-64)	34.5±9.7 35 (8-51)	0.322*
CD4/CD8 T lenfosit oranı	0.91±0.52 0.79 (0.21-3.50)	1.06±0.58 0.97 (0.21-3.20)	0.096**

*Student t Test **Mann Whitney U Test

Tablo 16. Anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı

	Anksiyete yok	Anksiyete var	
	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	Ort.±SD Ortanca (Min-Maks)	P
CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm ³)	744.5±335.5 678 (232-2154)	809.6±399.4 739.5 (136-2348)	0.214**
CD4+ T lenfosit yüzdesi (%)	33.0±8.6 32 (15-53)	34.6±10.9 35 (8-64)	0.322*
CD4/CD8 T lenfosit oranı	0.87±0.43 0.79 (0.21-2.30)	1.12±0.66 0.995 (0.21-3.50)	0.023**

*Student t Test **Mann Whitney U Test



	EAA (95% G.A.)	SH	p
Test sırasındaki CD4 /CD8 T lenfosit oranı (%)	0.609 (0.515-0.702)	0.048	0.024

Şekil 3. CD4/CD8 T lenfosit oranının anksiyeteyi tahmin etmedeki kesim değerinin ROC analizi ile incelenmesi

ROC analizinde anksiyete tanısı için CD4/CD8 T lenfosit oranına ait EAA 0.609 olup %61.8 duyarlılık, %57 özgüllük ile 0.895 ve üstü eşik (kesim) değeri olarak saptandı.

4.12. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDEKİ KOMORBİDİTE VE KOENFEKSİYON DURUMLARININ DEPRESYON VE ANKSİYETEYLE İLİŞKİSİ

Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan grup arasında hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, osteoporoz, dislipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik hepatit B enfeksiyonu birlikteliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda komorbidite ve koenfeksiyon durumu

	Depresyon yok n=68 (%)	Depresyon var n=79 (%)	p	Anksiyete yok n=79 (%)	Anksiyete var n=68 (%)	p
HT	4 (5.9)	6 (7.6)	0.753	5 (6.3)	5 (7.4)	1.000
KKY	0 (0.0)	1 (1.3)	1.000	0 (0.0)	1 (1.5)	0.463
DM	6 (8.8)	5 (6.3)	0.567	7 (8.9)	4 (5.9)	0.494
Osteoporoz	6 (8.8)	8 (10.1)	1.000	7 (8.9)	7 (10.3)	0.768
Dislipidemi	24 (35.3)	24 (30.4)	0.526	29 (36.7)	19 (27.9)	0.258
KOAH	1 (1.5)	1 (1.3)	1.000	1 (1.3)	1 (1.5)	1.000
KAH	2 (2.9)	5 (6.3)	0.451	3 (3.8)	4 (5.9)	0.704
Hepatit B	3 (4.4)	3 (3.8)	1.000	2 (2.5)	4 (5.9)	0.416

HT: Hipertansiyon

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

DM: Diyabetes mellitus

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KAH: Koroner arter hastalığı

4.13. DEPRESYON VE ANKSİYETE ÜZERİNE ANTİRETROVİRAL TEDAVİ ÇEŞİDİNİN ETKİSİ

Çalışmamızda hastaların en çok kullandığı ART rejimi, BIC/FTC/TAF (n=53, %36.0) idi.

Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalar en son kullandıkları ART çeşidine göre gruplara ayrıldı. Depresyonu olanlarda olmayanlara göre TDF/FTC+EFV (2 (%2.5) ve 1 (%1.5)), ABC/3TC/DTG (9 (%11.4) ve 6 (%8.8)) ve TDF/FTC+DTG (15 (%19.0) ve 12 (%17.6)) kullananların oranı daha fazlaydı. Ancak tüm ART grupları depresyon (p=0.989) ve anksiyete (p=0.894) ile birlikteliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda antiretroviral tedavi çeşidi

Antiretroviral Tedavi	Depresyon yok n=68 (%)	Depresyon var n=79 (%)	p	Anksiyete yok n=79 (%)	Anksiyete var n=68 (%)	p
NNRTI						
TDF/FTC+EFV	1 (1.5)	2 (2.5)	0.989	2 (2.5)	1 (1.5)	0.894
PI						
TDF/FTC+LPV/r	0 (0.0)	1 (1.3)		1 (1.3)	0 (0.0)	
TDF+RTV+DRV	0 (0.0)	1 (1.3)		0 (0.0)	1 (1.5)	
INSTI						
VG/COB/TDF/FTC	21 (30.9)	18 (22.8)		25 (31.6)	14 (20.6)	
EVG/COB/TAF/FTC	2 (2.9)	2 (2.5)		2 (2.5)	2 (2.9)	
ABC/3TC/DTG	6 (8.8)	9 (11.4)		7 (8.9)	8 (11.8)	
TDF/FTC+DTG	12 (17.6)	15 (19.0)		13 (16.5)	14 (20.6)	
TDF/FTC+RAL	1 (1.5)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.5)	
BIC/FTC/TAF	24 (35.3)	29 (36.7)		27 (34.2)	26 (38.2)	
Diğer						
LPV/r+RAL	1 (1.5)	1 (1.3)		1 (1.3)	1 (1.5)	

NNRTI: non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

PI: proteaz inhibitörü

INSTI: İntegraz inhibitörü

TDF/FTC+EFV: tenofovir disoproksil fumarat/ emtrisitabin + efavirenz

TDF/FTC+LPV/r: tenofovir disoproksil fumarat/ emtrisitabin + lopinavir/ritonavir

TDF+RTV+DRV: tenofovir disoproksil fumarat+ ritonavir+ darunavir

EVG/COB/TDF/FTC: tenofovir disoproksil fumarat/ emtrisitabin+ kobisistat+ elvitegravir

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

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

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

TDF/FTC+RAL: tenofovir disoproksil fumarat/ emtrisitabin+raltegravir

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

LPV/r+RAL: + lopinavir/ritonavir + raltegravir



5. TARTIŞMA

HİYB’lerde depresyon ve anksiyete görülme oranları toplumun genelinden daha fazladır. HİYB’lerde depresyon sıklığı çeşitli yayınlarda %15-40 olarak belirlenmiştir (6,65). Çalışmamıza katılan hastalar, tanı konulmuş psikiyatrik bir hastalığı olmayan ve antidepresan, anksiyolitik veya antipsikotik bir ilaç kullanmayanlardan seçildi. Beck Depresyon Ölçeği toplam puanına göre hastaların 68 (%46.3)’inin depresyonu yokken, 39 (%26.5)’unun hafif, 29 (%19.7)’unun orta, 11 (%7.5)’inin şiddetli düzey depresyonu vardı. Beck Anksiyete Ölçeği toplam puanına göre ise 79 (%53.7) hastanın anksiyetesi yokken, 41 (%27.9) hastanın hafif, 16 (%10.9) hastanın orta 11 (%7.5) hastanın şiddetli düzey anksiyetesi mevcuttu. Bizim çalışmamızda hastalardaki depresyon sıklığı %53.7, anksiyete sıklığı ise %46.3 olarak belirlendi.

Çalışmamızda HIV-1 ile enfekte bireylerde depresyon ve anksiyetenin IL-6, D-dimer ve sistatin C düzeyleri üzerine etkileri araştırıldı. Buna göre IL-6 düzeyi depresyonu olan grupta depresyonu olmayanlara göre daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (6.08 pg/ml (0.18-90.03) ve 5.05 pg/ml (0.22-35.65), p=0.316). D-dimer düzeyi depresyonu olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (268 ug/L FEU (169-1513) ve 270 ug/L FEU (169-1590) p=0.645). Anksiyetesi olan hastalarda IL-6 (5.4 pg/ml (0.2-90) ve 5.4 pg/ml (0.4-35.7), p=0.551) düzeyleri benzer ve D-dimer (270 ug/L FEU (169-1513) ve 259 ug/L FEU (169-1590), p=0.438) düzeyleri anksiyetesi olmayanlardan daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark anlamlı bulunmadı. Sistatin C düzeyleri depresyon olan grupta, depresyon olmayan gruba göre düşük bulunmasına karşın gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu (16.5±6.0 ng/ml ve 17.2±5.5 ng/ml, p=0.479). Anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda sistatin C düzeyleri benzer saptandı (16.7±6.0 ng/ml ve 16.9±5.6 ng/ml, p=0.770).

HİYB’lerde proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, fibrin yıkım ürünü olan D-dimer ve sistatin proteaz inhibitörü olan sistatin C birçok komorbidite ve mortaliteyle

ilişkilendirilmiştir (9, 10). Tedavisiz HIV enfeksiyonunda IL1b, IL-6, TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat virolojik baskılanma sağlansa bile IL-6, CRP, sistatin C ve D-dimerin yüksek olduğu görülmüştür (43). SMART çalışmasında IL-6, D-dimer ve CRP düzeylerinin mortaliteyi belirleyen bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır (44). CRP, D-dimer ve IL-6 düzeylerinin HİYB'lerde HIV RNA<50 kopya/ml olsa bile daha yüksek olduğunun saptanması ile bu durumun genetik yapısını araştırmak amacıyla ESPRIT, SMART, START hasta gruplarıyla yapılan çalışmada HİYB'lerde seronegatif popülasyona göre bu belirteçlerle ilgili daha fazla gen lokusu bulunduğu anlaşılmıştır (66). Grund ve ark. HİYB'lerde yaptığı çalışmada yüksek IL-6 ve D-dimer düzeylerinin kanser, böbrek ve karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler risk ve mortaliteyle ilişkili olduğu ve bu iki biyobelirtecin viral süpresyon olsa da AIDS dışı ciddi olaylarla ilgili olabileceği gösterilmiştir (67).

Howren ve ark. ile Dowlati ve ark. seronegatif bireylerde yaptığı metanalizlerde majör depresif bozukluk ile CRP ve IL-6 arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (68,69). Literatürde hem HİYB'lerde hem de seronegatif olanlarda IL-6, D-dimer düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilgili ilişkisini araştıran çalışmalar çok azdır. Uganda'da HIV-1 ile enfekte 201 tedavi naif hastada yapılan bir çalışmada DSM-4 ve ICD 10'a göre majör depresif bozukluk tanısı alan grupta IL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı çalışmada gruplar arasında CRP değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (70). Yine Uganda'da 399 tedavi naif HİYB'lerde yapılan diğer bir çalışmada, hastalar CD4+ T lenfosit sayılarına göre gruplara ayrılmış ve ciddi immünoşüprese olanlarda IL-6 değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0.001$), D-dimer için ise istatistiksel bir fark bulunmamıştır ($p=0.06$). Aynı çalışmada Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) ölçeğine göre 16 puan üstü depresyon olarak kabul edilmiştir. Depresyonu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında IL-6 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup ($p=0.03$), D-dimer için istatistiksel bir fark bulunmamıştır (71).

Fumaz ve ark. yaptığı çalışmada en az bir yıldır etkili bir ART alan ve HIV RNA <50 kopya/ml olan 50 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup anksiyete ve

depresyon düzeyleri Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) ile; psikolojik stres ise, Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) ile değerlendirilmiştir. Psikolojik stres ve IL-6 arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=.81$). HADS ölçeğine göre depresyon ve anksiyete ile IL-6 arasında orta derecede bir korelasyon saptanmıştır ($r=.41$, $p=.00$; $r=0.59$, $p=.00$). IL-6 ile CD4+ T lenfosit sayısı, CD4/CD8 T lenfosit oranı, kaç yıldır HIV ile enfekte olduğu veya kaç yıldır ART aldığı arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Psikolojik strese sahip grupta IL-6 düzeyi SMART çalışmasının neredeyse 2 katı kadar olduğu saptanmıştır (ortanca değer: 7.8 pg/ml, min-maks (3-15.5)) (72). Çalışmamızda da depresyonu olan grup için IL-6 ortanca değeri 6.08 pg/ml (min-maks: 0.18-90.03) olarak bulunmuş olup bu değer de SMART çalışmasının üzerindedir.

Pala ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise, 102 HİYB'in depresif semptomları Latent Class Analysis'e (LCA) göre üç gruba ayrılmıştır. Düşük duygudurum ve bilişsel bozukluk, ciddi veya orta dereceli depresif somatik semptomlarla (The Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 göre depresyon derecesi belirlenmiş) beraber olan grupta IL-6 ve monosit değerleri yüksek bulunmuştur ($p>0.05$) (73).

HİYB'lerde 2018 yılında ART kullanan ve kullanmayanların birlikte dahil edildiği 99 erkek, 308 kadın olmak üzere toplamda 407 kişinin katıldığı bir çalışmada önceki haftalarda ART kullanımının az olduğu hastalarda depresyon sıklığı daha fazla görülmüştür ($p<0.05$). Özellikle de CRP düzeyi depresyon için istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p<0.05$), IL-6 ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (74). Çalışmamızda IL-6 düzeyleri depresyon grubunda yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni çalışmamıza dahil olan HİYB'lerin son bir yıldır viral baskılanma sağlanmış kişilerden seçilmesi olabilir.

Sistatin C düşük moleküler ağırlıklı bir protein olup sistein proteaz inhibitörüdür (59). Sistatinler, makrofaj ve mikroglialardan sekrese olurlar ve nöroregülatör cevapta rol oynarlar (62,65). Neuhaus ve ark. ART kullanan ve HIV RNA \leq 400 kopya/ml olan HİYB'lerle yaptığı çalışmada sistatin C ve inflamasyon belirteçlerinden olan CRP, IL-6, D-dimer düzeylerini genel popülasyona göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (43). Sakoda ve ark. yaptığı bir diğer çalışmaya 50 yaş üstü 154 hasta (77 HIV (+), 77 HIV (-)) dahil edilmiştir. HIV ile enfekte olan hastalar için ART alan ve HIV RNA <50 kopya/ml olma şartı aranmıştır. Bu çalışmada HIV ile enfekte grupta sistatin C seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (10). Aynı zamanda HIV ile enfekte grup içinde nörokognitif bozukluğu olanlarda da istatistiksel olarak bir fark olmasa da sistatin C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p=0.055$) (10). Seronegatif bireylerde depresyonda sistatin C düzeyinin yüksek bulunduğu ile ilgili birkaç araştırma bulunmaktadır (75-77). Sun ve ark. yaptığı çalışmada majör depresif bozukluğu olan 130 hasta ile hasta olmayan 112 gönüllü çalışmaya alınmış ve Hamilton depresyon skalası ile ölçüm yapılmıştır. Majör depresyonu olan hastalarda, kontrol grubundaki hastalara göre sistatin C anlamlı derecede yüksek saptanmış olup ($p=0.001$) majör depresyonu olan hastalarda da sistatin C'nin yüksekliği ile depresif semptomlar ve intihar düşüncesinin pozitif korelasyonu görülmüştür ($p=0.001$) (76). Minev ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise yüksek seviye sistatin C'nin (>1.25 mg/l) Amerika'lı sağlıklı yaşlılarda depresif semptomları 2 kat arttırdığı saptanmıştır (77). Literatür incelendiğinde HİYB'lerde depresyon ve anksiyete ile sistatin C ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız HIV-1 ile enfekte bireylerde sistatin C ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk araştırmadır. HİYB'lerde duygudurum bozukluğu ile sistatin C ilişkisini araştıran daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda HİYB'lerdeki sosyodemografik bulguları ve çeşitli biyobelirteçlerde anksiyete ve depresyon arasındaki birliktelik incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 147 hastanın yaş ortalaması 41.9 ± 10.2 (21-70), 136 (%92.5)'si erkek olup en çok 33-44 yaş aralığındaki hastalardan oluşmaktaydı ($n=63$, %42.9). Tanı yaşına göre bakıldığında ise en çok hasta sayısının 30-45 yaş aralığında olduğu görüldü ($n=63$, %42.9). Türkiye'deki HIV vakalarının yaşa göre dağılımına bakıldığında vakaların çoğu en çok 25-29 yaş aralığında olup, bunu 30-45 yaş aralığı izlemektedir (16). Çalışmamızdaki HIV enfeksiyonunun olası bulaş yolu %70.1 ile heteroseksüel cinsel ilişki iken, homoseksüel ve biseksüel ilişki ile bulaş %29.9 olarak bulundu. Son Türkiye verilerine göre en çok HIV bulaş yolu %67.08 ile

bilinmiyor iken, heteroseksüel ilişki ile %22.15, homoseksüel/biseksüel ilişki ile bulaş %11.21'dir (16). Hastalarımızın %50.3'ü bekar, %42.9'u evli, %6.8'i boşanmıştı, büyük çoğunluğu (%83.0) çalışıyordu. Hastaların %51'i sigara, %30.6'sı ise ayda 1-2 günden, her gün arasında değişen sıklıkta alkol kullanmaktaydı. Toplam keyif verici madde kullanan hasta sayısı 9 (%6.1) kişi olup, bu kişiler intravenöz uyuşturucu dışındakileri tercih etmekteydi. Depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplarda yaş, cinsiyet, cinsel yönelim, eğitim durumu ve medeni durum karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı. Depresyon en sık ilkökul mezunu olan grupta (%51.9) görüldü. Literatürde yapılan birkaç çalışmada çalışmamızla benzer olarak majör depresif bozukluk ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (74,78). Depresyon ile CD4+ T lenfosit sayısının düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki olduğu olduğu yönünde yayınlar vardır (71,73). Bizim çalışmamızda depresyon ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplar arasında CD4+ T lenfosit sayısında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.437$, $p=0.214$, sırasıyla). Bu durum çalışmaya dahil edilenler arasında CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ altı olan sadece 3 (%2.0) hastanın olması ve CD4+ T lenfosit sayısının ≥ 500 hücre/mm³ olanların çoğunluğu oluşturması (%79.5) nedeniyle bu hastaların immünolojik başarısının yüksek ve benzer düzeyde olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda anksiyetesi olan hastalarda CD4/CD8 T lenfosit oranı anksiyetesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (0.995 (0.21-3.50) ve 0.79 (0.21-2.30) $p=0.023$). ROC analizinde anksiyete tanısı için CD4/CD8 T lenfosit oranına ait EAA 0.609 olup %61.8 duyarlılık, %57 özgüllük ile 0.895 ve üstü kesim değeri olarak saptandı. HIV enfeksiyonu tanı anındaki CD4/CD8 oranı ile anksiyete ve depresyon birlikteliğini günümüzdeki sonuçlarla karşılaştırılabilme ihtimalimiz olsaydı şüphesiz daha kapsamlı bir yorum yapılabilirdi. Çalışmamızdaki noktasal CD4/CD8 oranına bakarak yorum yapmak güç olsa da HİYB'lerde immünolojik başarı arttıkça anksiyetenin de görülme sıklığının artması dikkat çekicidir. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anksiyetesi olan hastalar BKİ'ye göre düşük kilolu, normal, fazla kilolu, obez olarak gruplara ayrılıp anksiyetesi olmayan grupla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0.380$). Depresyonu olan grupta BKİ'ye göre

fazla kilolu hastaların oranı depresyonu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.042$). HİYB'lerde yapılan bir çalışmada depresyonu olan hastalar BKİ'ye göre gruplandırılıp karşılaştırıldığında bizim çalışmamızın aksine istatistiksel bir fark bulunmamıştır (74).

Çalışmamızda HİYB'lerde alkol ve uyuşturucu madde kullanımının depresyon ve anksiyete ile anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi. Anksiyetesi olanlarda sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0.037$), depresyon için bir fark yoktu. Memiah ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde alkol kullanım sıklığı ile HİYB'lerdeki depresyon arasında bir ilişki bulunmamıştır (74).

Çalışmamıza katılan HIV-1 ile enfekte hastalarda IL-6, D-dimer ve sistatin C'nin sigara, alkol ve keyif verici madde kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik görülmedi. HİYB'lerde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde IL-6 düzeyinin sigara, alkol ve madde kullanımıyla ilişkisinin olmadığını gösterilmiştir (72). HIV ile enfekte olmayan bireylerde yapılan başka bir çalışmada yüksek sistatin C seviyesinin aktif sigara içen ve alkol kullanan kişilerde görüldüğü saptanmıştır ($p<0.001$) (75). Yine tedavi naif veya ART alan HİYB'lerde yapılan bir çalışmada ise ağır alkol kullanımının (en son ay en az bir gün 5 kadeh veya üzerinde alkol tüketme) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük D-dimer düzeyiyle ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0.007$) (79). Diğer çalışmalarda D-dimer virolojik baskılanma şartı sağlanmamış HİYB'lerde, sistatin C de seronegatif bireylerde çalışıldığı için çalışmamızla tam bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

HIV viral yükünün yüksek olduğu semptomatik HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik HIV enfeksiyonu veya seronegatif bireylere göre daha fazla majör depresyonun görüldüğü bilinmektedir (6, 80). Çalışmamızda tedavi öncesi HIV RNA düzeyinin düzenli ART tedavisi alan ve HIV RNA<50 kopya/ml olan hastalarda dahi depresyon üzerine etkisinin olduğu gösterildi. Depresyonu olan grupta HIV enfeksiyonu tanı anındaki HIV RNA düzeyi >500 bin kopya/ml üzerinde olanların oranı depresyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (60 (%75.9) ve 40 (%58.8), $p= 0.029$). Anksiyete ile tanı anındaki HIV RNA düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p=0.500$). Tedavi öncesi CD4+ T lenfosit

sayısı ve yüzdesi ile CD4/CD8 T lenfosit oranı depresyonu ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Depresyonu olan ve olmayan hastalar sifilizin görülme oranı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0.088$). Literatürde bir çalışmada HİYB'lerde sifilizin görülme sıklığının seronegatif bireylere göre daha fazla olsa da sifilizin HİYB'lerde kognitif bozukluk veya çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde depresyonla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızda anksiyetesi olan hastalarda ise anksiyetesi olmayanlara göre sifiliz görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.012$). Bunun nedeni kaygı düzeyi az olan hastaların HIV dışı başka bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon kapma ihtimallerini önemsememeleri olabilir.

Depresyonu ve anksiyetesi olan ve olmayan gruplar arasında hastaların hemogram sonuçları karşılaştırıldığında depresyon olan hastalarda bu parametreler için istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Literatürde depresyon tanısı koyulan HİYB'lerde ve seronegatiflerde monosit değerlerinin yüksek olduğunun gösterildiği birçok çalışma vardır (73,82-84). Çalışmamızda depresyonu olan grupta monosit düzeyi yüksek saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (0.46 ± 0.12 ve 0.45 ± 0.15 , $p=0.573$). Anksiyetesi olan grupta ise monosit ($p=0.033$) ve eozinofil ($p=0.002$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ROC analizinde anksiyete tanısı için monosite ait EAA 0.549 olup, %58.8 duyarlılık, %57 özgüllük ile $0.445 \cdot 10^{-3}$ ve üstü kesim değeri saptanmış olup eozinofile ait EAA 0.646 olup, %66.2 duyarlılık, %57 özgüllük ile $0.125 \cdot 10^{-3}$ ve üstü kesim değeri olarak saptandı. Literatürde HİYB'lerde anksiyete ile monosit ve eozinofil birlikteliğiyle ilgili bir çalışma henüz yoktur.

Dünyada HİYB'lerin Hepatit B ile koenfekte olması %5-20 arasındadır (85). Bizim çalışmamızda HİYB'lerde HBsAg pozitifliği %4.1 olduğu saptandı. Türkiye'de HİYB'lerde yapılan bir çalışmada HIV/hepatit B koenfeksiyon sıklığı %4 olarak bizim verilerimiz ile benzer saptanmıştır (86).

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ile karakterize bir iskelet bozukluğudur. Dünya Sağlık Örgütü, postmenapozal kadın ve 50 yaşından büyük erkekler için DEXA ile omurga, kalça, ön kol kemik mineral ölçümlerinin T skoru -

2,5'in altında olması osteoporoz; genç insanlarda Z skorunun -2.0 ve altında olmasını ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi olarak ifade etmektedir (87). HIV ile enfekte hastalarda seronegatif bireylere kıyasla 3.7 kat daha fazla osteoporoz görüldüğü düşünülmektedir (88). ART olarak kullanılan TDF'nin kemik mineral yoğunluğu üzerine toksik etkileri bilinmektedir (89). Bizim hastalarımızın toplam 14 (%9.5)'ünde osteoporoz saptanırken, bunlardan 8 (%5.4)'i TDF temelli rejim kullanmaktaydı.

HIV'in kendisinin HDL'yi düşürdüğü ve trigliseridi arttırdığı bilinmektedir. Viremi derecesinin trigliserid yüksekliği ile ilgili olabileceği tahmin edilmektedir (90). ART'ler de HİYB'lerde lipid anormalliklerine sebep olabilir. Lipid profilindeki bozulma kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığında artışı sebep olabilir (91). Çalışmaya katılan hastaların 48 (%32.6)'inde dislipidemi, 10 (%6.8)'unda hipertansiyon, 7 (%4.8)'sinde koroner arter hastalığı, 1 (%0.7)'inde konjestif kalp yetmezliği bulunmaktaydı. Bu hastalıklara ek olarak 6 (%4.1) hastada diyabetes mellitus, 2 (%1.4) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı vardı.

Düzenli ART alan, viral baskılanma sağlanan hastalarda da kullandığı rejime bağlı yan etki olarak depresyon görülebilmektedir. Özellikle NNRTI'lerden efavirenz ve rilpivirin ile integras inhibitörlerinden dolutegravirin depresyonla ilişkisini gösteren yayınlar vardır (92,93). Çalışmamızda hastaların en çok kullandığı rejim BIC/FTC/TAF (n=53, %36.0) idi. Depresyon grubunda TDF/FTC+EFV (2 (%2.5) ve 1 (%1.5)), ABC/3TC/DTG (9 (%11.4) ve 6(%8.8)) ve TDF/FTC+DTG (15 (%19.0) ve 12 (%17.6)) kullananların oranı fazla olmasına rağmen ART çeşitleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (p=0.989). Anksiyetesi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında da ART rejimleri arasında anlamlı bir fark görülmedi (p=0.894). Bu durum, hasta sayısının az olması ve ART gruplarının homojen dağılmamasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli, cinsiyetler arasında sayıca eşitsizlik olması ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Envanteri'nin kişinin kendi bildirimlerine göre değerlendirilen testler olması nedeniyle sonucu etkileme ihtimalinin olması sayılabilir.

Çalışmamızda herhangi kişisel ve finansal bir çıkar çatışması yoktur.

6. SONUÇ

HİYB'lerde yeni gelişen depresyon ve anksiyete farkedilemezse hastaların tedavilerinin aksamasına ve riskli cinsel davranışlarının artmasına bağlı olarak hem kendileri için tedavi başarısızlığı ile birlikte ciddi immünoşüpresyon sonucu morbidite ve mortalitenin artması hem de çevreye bulaşın artmasına sebep olabilir. HİYB'lerin poliklinik ziyaretlerinde rutin sistem muayenelerinin yanında psikiyatrik açıdan durumlarının da mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Çalışmamıza virolojik baskılanma sağlanmış, düzenli ART alan, bilinen psikiyatrik hastalık tanısı olmayan HIV-1 ile enfekte bireyler dahil edilmiştir. Bu kişilerde IL-6, sistatin C ve D-dimer düzeylerinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmalar genelde virolojik baskılanma sağlanan ve sağlamayan karışık hasta gruplarında psikiyatrik bozukluklar ile inflamatuvar ve biyokimyasal belirteçlerin arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bizim çalışmamız sadece virolojik baskılanma sağlanan grupta yapılmıştır. Ayrıca HİYB'lerde depresyon ve anksiyete ile sistatin C arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

HİYB'lerin beklenen yaşam ömürlerinin uzaması nedeni ile ruhsal bozuklukların yaşamlarının bir döneminde ortaya çıkma insidansı da artmaktadır. HİYB'lerde depresyon ve anksiyeteye neden olan inflamatuvar ve biyokimyasal parametrelerin daha çok araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Margaret T May, Mark Gompels, Valerie Delpech, Kholoud Porter, Chloe Orkin, Stephen Kegg, et al.; UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study, Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy, *AIDS*. 2014 May 15;28(8):1193-202. doi: 10.1097/QAD.000000000000243.
2. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA PLoS One. 2013;8(12): e81355. Epub 2013 Dec 18.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Global AIDS Update 2022 □— In Danger. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf (Accessed on September 09, 2022).
4. Pence BW, Miller WC, Gaynes BN, Eron JJ. Psychiatric illness and virologic response in patients initiating highly active antiretroviral therapy. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):159.
5. Himelhoch S, Moore RD, Treisman G, Gebo KA J. Does the presence of a current psychiatric disorder in AIDS patients affect the initiation of antiretroviral treatment and duration of therapy? *Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(4):1457.
6. Management of psychiatric disorders in patients infected with human immunodeficiency virus. Angelino AF, Treisman GJ *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):847.
7. Asch SM, Kilbourne AM, Gifford AL, Burnam MA, Turner B, Shapiro MF, Bozzette SA Underdiagnosis of depression in HIV: who are we missing? *HCSUS Consortium J Gen Intern Med*. 2003;18(6):450.
8. Treisman G, Fishman M, Schwartz J, Hutton H, Lyketsos C Mood disorders in HIV infection. *Depress Anxiety*. 1998;7(4):178.
9. Boulware, D.R., Hullsiek, K.H., Puroden, C.E., Rupert, A., Baker, J.V., French, M.A., et al., 2011. Higher levels of CRP, D-dimer, IL-6, and hyaluronic acid before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death. *J. Infect. Dis*. 203 (11), 1637–1646.)

10. Higher Cystatin C Levels Are Associated With Neurocognitive Impairment in Older HIV+ Adults Marissa E Sakoda , Pariya L Fazeli, Ronald J Ellis, Dilip V Jeste, Igor Grant, Scott L Letendre et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Mar 1;74 (3):243-249. Doi:10.1097/QAI.0000000000001235
11. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:250.
12. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:305.
13. World Health Organization Global Health Observatory Data <https://www.who.int/gho/hiv/en/> (Accessed on July 29, 2022).
14. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Global AIDS Update 2022 — In Danger. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf (Accessed on September 09, 2022).
15. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet - 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Accessed on September 09, 2022).
16. “HIV-AIDS İstatistik.” <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik>
17. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343.
18. Malim MH, Emerman M. HIV-1 accessory proteins—ensuring viral survival in a hostile environment. *Cell Host Microbe.* 2008;3(6):388-98.
19. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview Emanuele Fanales-Belasio(a), Mariangela Raimondo(b), Barbara Suligoï(b) and Stefano Buttò(a)
20. HIV-1 replication cycle. Ferguson MR, Rojo DR, von Lindern JJ, O'Brien WA. *Clin Lab Med.* 2002 Sep;22(3):611-35. doi: 10.1016/s0272-2712(02)00015-x.
21. Wu Y. HIV-1 gene expression: lessons from provirus and non-integrated DNA. *Retrovirology.* 2004;1(1):13.
22. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(4):279-90.

23. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:761–70.
24. Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:783–92
25. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. *J Exp Med.* 1997;185:621–28.
26. Patrick R Murray, et al. “Medical microbiology” 8th edition, Philadelphia; Elsevier 2016
27. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Recommendations and Reports, 2014
28. HIV/AIDS el kitabı. Sürüm 2.0. 2021
29. John G Bartlett et al. “The stages and natural history of HIV infection” UpToDate.com, 2010. (erişim tarihi: 03.01.22)
30. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366:78.34. turkiyeklinikleri.com/flippage/enfeksiyonhastaliklari-ozel-arsiv/9-1/tr-index.html#p=29 (accessed Nov. 25, 2021).
31. Deeks S. G., Lewin S. R., Havlir D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*, 2013; 382(9903):1525–1533. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7.
32. Rodger A. J., Lodwick R., Schechter M., et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*, 2013;27(6):973–979. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835cae9c.
33. Corbeau P., Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood*, 2011;117(21):5582–5590. doi: 10.1182/blood-2010-12-322453.
34. Tingxia Lv, Wei Cao and Taisheng Li. HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. *J Immunol Res.* 2021. doi: 10.1155/2021/7316456
35. Hunt P. W., Brenchley J., Sinclair E., et al. Relationship between T cell activation and CD4+T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008;197(1):126–133. doi: 10.1086/524143.

36. Kruize Z., Kootstra N. A. The role of macrophages in HIV-1 persistence and pathogenesis. *Frontiers in Microbiology*, 2019;**10**: p. 2828. doi: 10.3389/fmicb.2019.02828.
37. Henrick B. M., Yao X. D., Rosenthal K. L., the INFANT study team HIV-1 structural proteins serve as PAMPs for TLR2 heterodimers significantly increasing infection and innate immune activation. *Frontiers in Immunology*, 2015;**6**:p. 426. doi: 10.3389/fimmu.2015.00426
38. Nookala A. R., Kumar A. Molecular mechanisms involved in HIV-1 Tat-mediated induction of IL-6 and IL-8 in astrocytes. *Journal of Neuroinflammation*, 2014;**11**(1):p. 214. doi: 10.1186/s12974-014-0214-3.
39. Younas M., Psomas C., Reynes J., Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Medicine* . 2016;**17**(2):89–105. doi: 10.1111/hiv.12310.
40. H. Li H., Huang M. H., Jiang J. D., Peng Z. G. Hepatitis C: from inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 2018;**24**(47):5297–5311. doi: 10.3748/wjg.v24.i47.5297.
41. Chang J. J., Lacas A., Lindsay R. J., et al. Differential regulation of toll-like receptor pathways in acute and chronic HIV-1 infection. *AIDS* . 2012;**26**(5):533–541. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834f3167.
42. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nature Reviews Immunology* . 2003;**3**(11):900–911. doi: 10.1038/nri1226.
43. Neuhaus J, Jacobs Jr DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, la Rosa A, Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Inf Dis*. 2010;201(12):1788-95
44. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller IH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PloS one*. 2012;7(9):e444 54.
45. Yainyrette Rivera-Rivera, Yashira García, Valerie Toro, Nydia Cappas, Pablo López, Yasuhiro Yamamura et al. Depression Correlates with Increased Plasma Levels of Inflammatory Cytokines and a Dysregulated Oxidant/Antioxidant Balance in HIV-1-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. *J Clin Cell Immunol* 2014, 5:6

46. Wainberg ML, Cournos F, Wall MM, Pala AN, Mann CG, Pinto D, et al. Mental illness sexual stigma: implications for health and recovery. *Psychiatr Rehabil J*. 2016;39(2):90–6. <https://doi.org/10.1037/prj0000168>
47. Schadé A, van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health patients. *BMC Psychiatry*. 2013; 13(1):35. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-35>.
48. M. Lopes et al., —Gender, HIV status, and psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, *J Clin Psychiatry*, pp. 384–91, 2012, doi: 10.4088/JCP.10m06304
49. Akira S, Taga T, Kishimoto T *Adv Immunol*. Interleukin-6 in biology and medicine 1993;54:1.
50. Naka T, Narazaki M, Hirata M, Matsumoto T, Minamoto S, Aono A, Nishimoto N, Kajita T, Taga T, Yoshizaki K, et al. 1997. Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. *Nature* 387: 924–929
51. Heinrich PC, Castell JV, Andus T 1990. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265: 621–636
52. Toshio Tanaka, Masashi Narazaki, and Tadamitsu Kishimoto, IL-6 in inflammation, immunity, and disease 2014 Oct; 6(10): a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
53. Kumar H, Kawai T, Akira S 2011. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 30: 16–34
54. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2008 Mar;2(1):75-82.
55. Borges AH, Weitz JI, Collins G, et al. Markers of inflammation and activation of coagulation are associated with anaemia in antiretroviral-treated HIV disease. *AIDS* 2014; 28:1791–6.
56. Borges AH, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* 2013; 27:1433–41.
57. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.

58. A'lvoro H. Borges, Jemma L. O'Connor, Andrew N. Phillips, Jason V. Baker, Michael J. Vjecha, Marcelo H. Losso et al, Factors Associated with D-Dimer Levels in HIV-Infected Individuals. *PloS one* DOI: 10.1371/journal.pone.0090978
59. Randers E., Erlandsen E.J. Serum cystatin C as an endogen marker of renal functions-a review. *Clin Chem Lab Med* 1997;37 (4) : 389-395
60. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237–246.
61. Swindell WR, Cummings SR, Sanders JL, et al. Data mining identifies Digit Symbol Substitution Test score and serum cystatin C as dominant predictors of mortality in older men and women. *Rejuvenation Res.*
62. Rodriguez-Franco EJ, Cantres-Rosario YM, Plaud-Valentín M, et al. Dysregulation of macrophage-secreted cathepsin B contributes to HIV-1- linked neuronal apoptosis. *PLoS One.* 2012;7:e36571
63. Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, et al. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study. *Ann Neurol.* 2008;63(6):798–802. doi: 10.1002/ana.21383.
64. Tevfik Noyan, Klinik Tan› ve Laboratuvar Pratięinde D-dimer Testi, *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2012; 10(1): 35-40
65. Treisman G, Fishman M, Schwartz J, Hutton H, Lyketsos C. Mood disorders in HIV infection *Depress Anxiety.* 1998;7(4):178.
66. Brad T Sherman, Xiaojun Hu, Kanal Singh, Lillian Haine, Adam W Rupert, James D Neaton, et al. Genome-wide association study of high-sensitivity C-reactive protein, D-dimer, and interleukin-6 levels in multiethnic HIV+ cohorts. *AIDS.* 2021 Feb 2;35(2):193-204 doi: 10.1097/QAD.0000000000002738.
67. Birgit Grund, Jason V Baker, Steven G Deeks, Julian Wolfson, Deborah Wentworth, Alessandro Cozzi-Lepri, et al. Relevance of Interleukin-6 and D-Dimer for Serious Non-AIDS Morbidity and Death among HIV-Positive Adults on Suppressive Antiretroviral Therapy *PLoS One.* 2016 May 12;11(5):e0155100. doi: 10.1371/journal.pone.0155100. eCollection 2016.
68. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171–86.

69. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–57.)
70. Kenneth Musinguzi, Andrew Obuku, Noeline Nakasujja, Harriet Birabwa, Juliet Nakku, Jonathan Levin, et al. Association between major depressive disorder and pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins among HIV-1 positive patients in Uganda. Musinguzi et al. *BMC Immunology* (2018) 19:1 DOI 10.1186/s12865-017-0239-3
71. Deanna Saylor, Anupama Kumar, Gertrude Nakigozi, Aggrey Anok, James Batte, Alice Kisakye, et al. Interleukin-6 is associated with mortality and neuropsychiatric outcomes in antiretroviral-naïve adults in Rakai, Uganda. *Journal of NeuroVirology*. Doi: 10.1007/s13365-019-00759-6
72. Carmina R. Fumaz, Marian Gonzalez-Garcia, Xavier Borrás, Jose A. Muñoz-Moreno, Nuria Perez-Alvarez, Beatriz Mothe, et al. Psychological stress is associated with high levels of IL-6 in HIV-1 infected individuals on effective combined antiretroviral treatment, *Brain, Behavior, and Immunity* 26 (2012) 568–572
73. A. Norcini Pala, P. Steca, R. Bagrodia, L. Helpman, V. Colangeli, P. Viale, et al. Subtypes of depressive symptoms and inflammatory biomarkers: An exploratory study on a sample of HIV-positive patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016 Aug; 56:105-13. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.013.
74. Peter Memiah, Lillian Nkinda, Mtebe Majigo, Felix Humwa, Zelalem T. Haile, Kennedy Muthoka, et al. Mental health symptoms and inflammatory markers among HIV infected patients in Tanzania. *BMC Public Health* (2021) 21:1113 <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11064-5>
75. Li Haibina, Wang Anxin, Qi Gao, Guo Jind, Li Xia, Wang Wei Cystatin C and risk of new-onset depressive symptoms among individuals with a normal creatinine-based estimated glomerular filtration rate: A prospective cohort study. *Psychiatry Res*. 2019 Mar; 273:75-81. doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.009.
76. Ting Sun, Qian Chen, Yan Li. Associations of serum cystatin C with depressive symptoms and suicidal ideation in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2021 Nov 17;21(1):576. doi: 10.1186/s12888-021-03509-3.
77. Minev E., Unruh M., Shlipak M.G., Simsonick E., Yaffe K., Leak T.S., et al., 2010. Association of cystatin c and depression in healthy elders: the health, aging and body composition study. *Nephron Clin. Pract.* 116 (3), C241–C246

78. Kenneth Musinguzi, Andrew Obuku, Noeline Nakasujja, Harriet Birabwa, Juliet Nakku, Jonathan Levin, et al. Association between major depressive disorder and pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins among HIV-1 positive patients in Uganda. Musinguzi et al. *BMC Immunology* (2018) 19:1 DOI 10.1186/s12865-017-0239-3
79. Patricia A. Cioe, Jason Baker, E. Kojic, N. Onen, John Hammer, Pragna Patel, et al. Elevated soluble CD14 and lower D-dimer are associated with cigarette smoking and heavy episodic alcohol use in persons living with HIV (PLWH). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Dec 1; 70(4): 400–405. doi: 10.1097/QAI.0000000000000759
80. Atkinson JH, Heaton RK, Patterson TL, Wolfson T, Deutsch R, Brown SJ et al. HNRC Group. Two-year prospective study of major depressive disorder in HIV-infected men. *J Affect Disord*. 2008;108(3):225. Epub 2007 Nov 28.
81. Davide De Francesco, Alan Winston, Jonathan Underwood, Fiona V Cresswell, Jane Anderson, Frank A Post, et al., Cognitive function, depressive symptoms and syphilis in HIV-positive and HIV-negative individuals. *Int J STD AIDS* 2019 Apr;30(5):440-446.doi: 10.1177/0956462418817612.
82. Rodriguez-Franco EJ, Cantres-Rosario YM, Plaud-Valentín M, et al. Dysregulation of macrophage-secreted cathepsin B contributes to HIV-1- linked neuronal apoptosis. *PLoS One*. 2012;7:e36571
83. Raison CL, Lucile C, Andrew HM. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006; 27:24–31. [PubMed: 16316783]
84. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and depression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012; 14:135–151
85. Petty LA, Steinbeck JL, Pursell K et al. Human immunodeficiency virus and coinfection with hepatitis B and C. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(3): 477-499.
86. Karaosmanoğlu HK, Aydın ÖA, İnce ER et al. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2009; 14(2): 53-56
87. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. 2008Dec;43(6):1115-21. Epub 2008 Aug 15.
88. Tişu CEC, Barbu EC, Lazar M, Ionescu R ve ark. An overview of bone disease in HIV-infected patients. *Acta medica mediterranea*. 2015;32:1139-51

89. Curr Opin HIV AIDS. 2016 May;11(3):301-5.
90. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(5):1045.
91. Lipid abnormalities. Dube M, Fenton M Clin Infect Dis. 2003;36(Suppl 2):S79.
92. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Tables.pdf (Accessed on January 29, 2020).
93. Treisman GJ, Soudry O Neuropsychiatric Effects of HIV Antiviral Medications. Drug Saf. 2016;39(10):945.