



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

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. AYTAN SEYDALİYEVA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



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

HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE VE SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. AYTAN SEYDALİYEVA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimimi aldığım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 5 yıllık eğitimimin sonlarına gelmiş bulunmaktayım. Bu süreçte zengin bilgi birikiminden ve deneyimlerinden faydalandığım, yolumuza ışık tutan, öğrencileri olmaktan her zaman gurur duyacağım, başta Prof. Dr. Volkan Korten olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu'na, Prof. Dr. Zekaver Odabaşı'na, Prof. Dr. Uluhan Sili'ye, Doç. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık'a, Doç. Dr. Buket Ertürk Şengel'e, Uzm. Dr. Hüseyin Bilgin'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hem tez çalışmamda hem de uzmanlık eğitimi sürecimde bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, kendime örnek aldığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen'e,

Tez çalışmamın önemli bir kısmına yardımcı olan, güler yüzü, pozitif enerjisi, herkesle olan olağanüstü iletişimi ile her zaman güzel hatırlayacağım ve birlikte çalışmayı özleyeceğim sevgili hocam Prof. Dr. Beste Özben Sadıç'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum uzmanlarımıza, beraber güzel anılar biriktirdiğim, bilgilerini paylaşarak her zaman her konuda yardımcı olan, hep sevgiyle hatırlayacağım uzmanlık eğitimlerini tamamlayan sevgili kıdemlilerime, asistanlık sürecimi daha da güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma, acısıyla tatlısıyla geçirdiğimiz yıllar içerisinde birbirimize her zaman destek olarak yola devam ettiğimiz arkadaşlarım Dr. Tuğçe Başarı, Dr. Elifnur Yılmaztürk, Dr. Marisa Marku'ya,

Aile sıcaklığında keyifle çalışmamızı sağlayan hemşirelerimiz, tıbbi sekterelerimiz ve personellerimize,

Beni sonsuz sevgi ve şefkatle büyüten, her adımda desteklerini hissettiğim, tüm başarılarımın mimarları olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili babam İlham Seydaliyev'e ve sevgili annem Tükezbhan Seydaliyeva'ya,

Bugüne kadar geldiğim bu yolda hep birlikte yürüdüğüm, her aşamanın heyecanını birlikte yaşadığım, varlığından güç bulduğum ablam, meslektaşım Aydan Seydaliyeva'ya,

Küçük yaşında kocaman kalbiyle sevgisini her daim hissettiğim, hayatımıza ışık saçan, biricik kardeşim Uğur Seydaliyev'e,

Yollarımızın kesiştiği ilk günden en iyi arkadaşım, anlayışı ile en büyük destekçim olan, her anımda yanımda olup bu süreçteki zorlukları kolaylaştıran sevgili eşim Tural Hasanzade'ye teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Kombinasyon antiretroviral tedavinin (ART) kullanıma sunulmasından bu yana, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan bireylerde, hayatta kalma belirgin şekilde iyileşti. Sonuç olarak, bu insanlar daha uzun yaşadıkça, HIV enfeksiyonunun ve ART'nin uzun vadeli etkilerine ilişkin endişeler de artıyor. HIV ve ART'ye bağlı metabolik anormallikler, HIV ile yaşayan bireylerde artan kardiyovasküler hastalık insidansında rol oynamaktadır. HIV pozitif bireylerde koroner arter hastalığı, dilate kardiyomiyopati, perikardit ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli kardiyak anormallikler daha yaygın olarak görülür. Bu durumlar, HIV'in direkt etkileri, enflamasyon, immün aktivasyon ve antiretroviral tedavinin yan etkileri gibi çeşitli mekanizmalarla ilişkilidir. Aynı zamanda HIV enfeksiyonu, damar duvarlarında sertliğe neden olabilir. HIV ile ilişkili enflamasyon ve immün aktivasyon, arteriyal sertlik ve diğer vasküler anormallikler yoluyla kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bununla birlikte, az sayıda çalışma bu popülasyondaki ekokardiyografik anormalliklere odaklanmış ve ART sonrası kardiyak anormallik prevalansındaki değişiklikleri değerlendirmiştir. Bu nedenle çalışmamızda HIV ile yaşayan bireylerde ve sağlıklı gönüllülerde ekokardiyografik bulguların karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma, tek merkezli kesitsel araştırma olup, durum saptama araştırması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takip edilen, belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 121 HIV tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Hastaların başlangıç ve son altı aydaki viral yük, CD4, CD8 sayısı, CD4/CD8 oranı, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), NT-proBNP, Troponin I, hs-CRP değerleri, sağlıklı gönüllülerin son altı aydaki nötrofil/lenfosit oranı, NT-proBNP, Troponin I, hs-CRP değerleri hastane veri tabanından retrospektif taranarak elde edildi.

Mobil-O-Graph arteriyograf sistemi (Mobil-O-Graph NG, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak kol bölgesinden arteriyel sertlik ölçümleri yapıldı. Katılımcıların transtorasik ekokardiyografi görüntüleri “G.E.Vivid E95” cihazında alındı.

Bulgular:

Hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında, arteriyel sertlik ölçümünde bakılan parametrelerden nabız sayısında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Nabız sayısı diğer tüm gruplar ile kıyaslamada kontrol grubunda anlamlı düşük bulundu ($75 \pm 8,6/\text{dk}$, $p=0,011$). Hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında augmentasyon indeksinde (Alx) istatistiksel anlamlı farklılık bulunsa da ($p=0,01$), tüm gruplar değerlendirildiğinde fark bulunmadı ($p=0,072$). Augmentasyon indeksi hastalarda daha yüksekti.

Ekokardiyografik ölçümler değerlendirildiğinde e', e' lateral ve e' septal değerlerinin hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,006$). LVGLS değeri de hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında LVGLS ve RVFWGLS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. 10 yıl üzeri tanılı hastalarda hem LVGLS, hem de RVFWGLS değeri sağlıklı gönüllülerden düşük bulundu. 2-5 yıl tanılı hastalarda LVGLS değeri, 5-10 yıl tanılı hastalarda RVFWGLS değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. LAcon değerine bakıldığında ise hem 2-5 yıl, hem 5-10 yıl, hem de 10 yıl üzeri tanılı hastaların LAcon değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,012$).

Sonuç:

Etkin tedavi ile viral süpresyon sağlanan HIV ile enfekte hastaların, metabolik sendrom ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak azalmış vasküler fonksiyona ve azalmış *strain* değerlerine sahip olduğunu gösterdik, bu da HIV enfeksiyonunun neden olduğu kronik enflamasyonla ilgili etyolojiyi düşündürmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: HIV, İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, AIDS, kardiyovasküler hastalık, arteriyel sertlik, ekokardiyografi

ABSTRACT

Background:

The advent of combination antiretroviral therapy (ART) has led to a notable improvement in the survival rates of individuals living with human immunodeficiency virus (HIV). As a consequence of the increased longevity of those infected with HIV, concerns have emerged regarding the long-term effects of HIV infection and antiretroviral therapy (ART). Metabolic abnormalities associated with HIV and ART contribute to the increased incidence of cardiovascular disease in people living with HIV. Various cardiac abnormalities such as coronary artery disease, dilated cardiomyopathy, pericarditis, and pulmonary hypertension are more commonly observed in HIV-positive individuals. These conditions are associated with multiple mechanisms, including the direct effects of HIV, inflammation, immune activation, and the side effects of antiretroviral therapy. Additionally, HIV infection can lead to arterial stiffness, which is linked to processes like vascular inflammation and endothelial dysfunction. HIV-related inflammation and immune activation increase the risk of cardiovascular disease through arterial stiffness and other vascular abnormalities. Nevertheless, there is a paucity of research examining echocardiographic abnormalities in this population and evaluating changes in the prevalence of cardiac abnormalities post-ART. Accordingly, the objective of our study is to conduct a comparative assessment of echocardiographic findings in individuals living with HIV and healthy volunteers.

Materials and Methods:

The study is a single-centre cross-sectional survey designed as a descriptive investigation. A total of 121 patients diagnosed with HIV and 30 healthy volunteers monitored at the

Marmara University Education and Research Hospital Infectious Diseases clinic were included in the study, in accordance with the specified inclusion and exclusion criteria.

The initial and final six-month viral load, CD4 count, CD8 count, CD4/CD8 ratio, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), NT-proBNP, Troponin I, and hs-CRP values of the patients, as well as the neutrophil/lymphocyte ratio, NT-proBNP, Troponin I, and hs-CRP values of healthy volunteers from the past six months, were retrospectively obtained from the hospital database.

Arterial stiffness measurements were conducted using the Mobil-O-Graph arteriograph system (Mobil-O-Graph NG, Stolberg, Germany), with the brachial artery serving as the site of measurement. Transthoracic echocardiography images of the participants were obtained using the “GE Vivid E95” device.

Results:

A statistically significant difference in heart rate was observed between patients and healthy volunteers when measuring arterial stiffness parameters ($p < 0.001$). The heart rate was found to be significantly lower in the control group compared to all other groups (75 ± 8.6 bpm, $p=0.011$). While there was a statistically significant difference in augmentation index between patients and healthy volunteers ($p=0.01$), no difference was found when all groups were evaluated ($p=0.072$). The augmentation index was observed to be lower in the control group.

When echocardiographic measurements were evaluated, it was found that e' , e' lateral, and e' septal values were lower in patients compared to the control group ($p < 0.001$; $p = 0.002$; $p = 0.006$). The LVGLS value was also found to be significantly lower in patients compared to the control group ($p < 0.001$). When patients were grouped according to disease duration, significant differences in LVGLS and RVFWGLS values were observed among the groups when compared with healthy volunteers. Patients who had been diagnosed for a period exceeding 10 years exhibited lower LVGLS and RVFWGLS

values than healthy volunteers. Patients diagnosed for 2-5 years exhibited significantly lower LVGLS values, while patients diagnosed for 5-10 years exhibited significantly lower RVFWGLS values compared to the control group. In terms of LAcon values, patients diagnosed for 2-5 years, 5-10 years, and more than 10 years exhibited significantly lower LAcon values than the control group ($p=0.012$).

Conclusion:

Our findings indicate that HIV-infected patients who achieved viral suppression with effective treatment exhibit reduced vascular function and decreased strain values, irrespective of metabolic syndrome and other traditional cardiovascular risk factors. This suggests that the underlying etiology may be related to chronic inflammation caused by HIV infection.

KEYWORDS: HIV, Human Immunodeficiency Virus Infection, AIDS, cardiovascular disease, arterial stiffness, echocardiography.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş:.....	1
1.2. Amaç:.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIV Enfeksiyonunun Tanımı.....	3
2.2. HIV Genomu.....	4
2.3. HIV-1'in Hayat Siklusu ve Komponentleri	6
2.4. HIV Enfeksiyonunun Klinik Belirti ve Bulguları	9
2.5. Tarama ve Tanıda Kullanılan Testler	12
2.6. Antiretroviral Tedavi	14
2.6.1. Revers transkriptaz inhibitörleri (RTIs).....	17
2.6.2. Füzyon inhibitörleri (FIs)	19
2.6.3. Proteaz inhibitörleri (PIs)	19
2.6.4. CCR5 koreseptör antagonistleri	20
2.6.5. İntegraz inhibitörleri (INSTIs)	20
2.6.6. CD4 Bağlanma inhibitörleri.....	21
2.6.7. Farmakokinetik güçlendiriciler	21
2.7. HIV ve Enflamasyon	21
2.8. HIV ve Kardiyovasküler Hastalık	23
2.9. Antiretroviral Tedavi ve Kardiyovasküler Patoloji	25
2.10. HIV ile Yaşayan Bireylerde Nötrofil Lenfosit Oranı ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasında İlişki.....	26
2.11. Kardiyak Biyobelirteçler	27

2.12. Arteriyel Sertlik Ölçümü ve Ekokardiyografi	28
2.12.1.Arteriyel sertlik	28
2.12.2. Ekokardiyografi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	32
3.1.2. Dışlama kriterleri	32
3.2. Verilerin Toplanması	33
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü	34
3.4. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme	34
3.5. İstatistik Analizleri	36
3.6. Etik Kurul Onayı	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKÇA	63
8. EKLER	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenlenmesi, 2014.	9
Tablo 2. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri.	11
Tablo 3. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri	38
Tablo 4. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri.	39
Tablo 5. Hastaların HIV ilişkili özellikleri.	40
Tablo 6. Hastaların ART rejimi özellikleri.	41
Tablo 7. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin biyokimyasal belirteçleri.	42
Tablo 8. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin biyokimyasal belirteçleri.	42
Tablo 9. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin arteriyel sertlik ölçümü değerleri.	43
Tablo 10. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin arteriyel sertlik ölçümü değerleri.	44
Tablo 11. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ekokardiyografik ölçüm değerleri.	45
Tablo 12. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ekokardiyografik ölçüm değerleri.	46
Tablo 13. Hastalarda güncel CD4/CD8 oranı ile değişkenlerin karşılaştırılması	47
Tablo 14. Hastalarda güncel NLR değeri ile değişkenlerin karşılaştırılması	48
Tablo 15. Hastalarda hs-CRP değeri ile değişkenlerin karşılaştırılması	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. HIV'in genomik yapısı	5
Şekil 2. HIV-1 yapısı.....	6
Şekil 3. HIV-1'in hayat siklusu	7
Şekil 4. HIV enfeksiyonu sürecine göre in vitro tanı yöntemlerinin kullanımı	13
Şekil 5. Antiretroviral ilaçların sınıflara göre etki mekanizmaları	15
Şekil 6. Kalıcı immün aktivasyona sebep olan faktörler.....	23
Şekil 7. HIV ile ilişkili iskemik olmayan kardiyomiyopati patogenezi, klinik fenotipi ve kardiyovasküler görüntüleme yöntemi	24
Şekil 8. A – LV speckle tracking ekokardiyografi, B - LV global longitudinal strain Bull's eye görüntü.	35
Şekil 9. A - RV 3D ekokardiyografik incelemesi, B - RV speckle tracking ekokardiyografi.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	: Abakavir
AHA	: Amerikan Kalp Derneği (<i>American Heart Association</i>)
AIDS	: Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
AIx	: Augmentasyon indeksi
ART	: Antiretroviral tedavi
BNP	: B-tipi natriüretik peptit
CDC	: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
DD	: Diyastolik disfonksiyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EIA	: Enzim <i>Immunoassay</i>
EKO	: Ekokardiyografi
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (<i>High Density Lipoprotein</i>)
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
Hs-CRP	: Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>)

HTT	: Hızlı tanı testleri
IDV	: İndinavir
INSTI	: İntegraz İnhibitörü
IVS	: İnterventriküler septum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KIA	: Kemilüminesans <i>immunoassay</i>
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
KY	: Kalp yetmezliği
LAcon	: <i>Left Atrial conduit strain</i>
LAres	: <i>Left Atrial reservoir strain</i>
LAVI	: <i>Left Atrial Volume Index</i>
LPV	: Lopinavir
LVED	: sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEF	: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVES	: sol ventrikül sistol sonu çapı
LVGLS	: <i>Left Ventricular Global Longitudinal Strain</i>
LVMi	: <i>Left Ventricular Mass Index</i>
MSM	: Erkeklerle seks yapan erkekler (<i>Man Having Sex With Man</i>)
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NNRTI	: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI	: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü

PI	: Proteaz inhibitörü
PWV	: Pulse wave velocity
RAcon	: <i>Right Atrial conduit strain</i>
RAres	: <i>Right Atrial reservoir Strain</i>
RAVI	: <i>Right Atrial Volume Index</i>
RTV	: Ritonavir
RVES	: sağ ventrikül sistol sonu çapı
RVGLS	: <i>Right Ventricular Global Longitudinal Strain</i>
RVFWGLS	: <i>Right Ventricular Free Wall Longitudinal Strain</i>
SQV	: Saquinavir
TAF	: Tenofovir alafenamid
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TNFR	: Tümör nekroz faktörü reseptörü
UNAIDS	: Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş:

Antiretroviral tedavinin (ART) yaygın kullanımı ile birlikte, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ağırlıklı olarak bulaşıcı bir hastalıktan, bulaşıcı olmayan hastalıkların belirtilerine yol açan sistemik bir hastalığa doğru evrimleşme eğilimi göstermektedir. Uzun yaşam süresinin artmasıyla birlikte, hastalar kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan artan morbidite ve mortalite ile karşı karşıya kalmaktadır. HIV ile enfekte hastalarda kardiyak disfonksiyon gelişme riski artmıştır ve bunun büyük bir kısmının HIV enfeksiyonunun kendisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Öne sürülen mekanizmalar arasında kronik enflamasyon, belirli ART rejimlerinin toksisitesi, fırsatçı enfeksiyonlar, miyokardın doğrudan viral enfeksiyonu, beslenme bozuklukları ve kardiyak otoimmünite yer almaktadır (2).

Enfeksiyonun erken dönemlerinde HIV'in en yaygın kardiyovasküler belirtileri perikardiyal efüzyon ve kardiyomiyopatiydi. Perikardiyal efüzyon, ileri immünsüpresyonda gelişen fırsatçı enfeksiyonlara ve malignitelere sekonder görülebilmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde bu durum hala karşılaşılmaktadır. Bununla beraber gelişmiş toplumlarda ART'nin yaygın kullanımıyla birlikte diyastol fonksiyonunun bozukluğu, pulmoner hipertansiyon ve koroner arter hastalığının görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Ekokardiyografi, bu kardiyak belirtilerin tanısında değerli olan, yararlı, noninvazif bir tanısal görüntüleme yöntemidir.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) antiretroviral tedavi alan HIV tanılı hastalarda ikinci en önemli ölüm nedenidir. Sebepler artan yaş ve hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara içme gibi KVH için ortak risk faktörlerine maruz kalma, proteaz inhibitörleri ve abakavir gibi bazı antiretroviral ilaçlara maruz kalma ile ilgilidir. CD8+T hücrelerinde niceliksel ve işlevsel kusurlar uzun vadeli etkili ART'den sonra dahi devam etmektedir. Birçok vaka kontrol çalışmasında, uzun

sürekli ART sonrasında CD8+T hücre sayısının kalıcı olarak yükselmesinin, genel mortalite ve AIDS tanımlayıcı olmayan olaylardan kaynaklanan mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3).

Etkili antiretroviral tedaviye rağmen, HIV enfeksiyonunda rezidüel viremi devam etmektedir ve latent rezervuar varlığı arteriyel sistemde doğrudan kronik inflamatuvar etki oluşturan kalıcı immün aktivasyonla ilişkilidir. Pıhtılaşma bozukluğu, dislipidemi, arteriyel duvarların elastikiyetinde değişiklik ve endotel disfonksiyonu gibi diğer ilgili mekanizmaların yanı sıra, rezidüel viremi, kardiyovasküler olayların başlangıcının öncüsü olan ateromatöz plakların oluşumunu hızlandırır.

HIV enfeksiyonu, CD4 lenfositlerinin seçici olarak tükenmesi ve CD8 ekspresyonunun artmasıyla ilişkilidir, bu da ters bir CD4/CD8 oranına (<1) yol açar. Bu oran yakın zamanda immün yaşlanmanın bir göstergesi olarak bulunmuştur ve hem AIDS, hem de AIDS dışı olaylar ve ölüm oranlarına ilişkin risk faktörleriyle bağımsız olarak ilişkilidir (4).

Klasik kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri, HIV enfeksiyonu taşıyan bireylerde kardiyovasküler riskleri tam olarak belirleyemeyebilir, çünkü kronik enflamasyon ve immün aktivasyon gibi HIV ile ilişkili ek risk faktörleri, uzun süreli etkili kombine antiretroviral tedavi alan hastalarda bile mevcuttur. Son zamanlarda nötrofil/lenfosit oranının güvenilir ve basit bir sistemik inflamatuvar belirteç olduğu öne sürülmüştür ve bunun çeşitli KVVH'li hastalarda daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (5).

1.2. Amaç:

Bu çalışmada merkezimizde takip edilen HIV ile yaşayan bireylerde ve sağlıklı gönüllülerde ekokardiyografik bulguların karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca HIV ile yaşayan bireylerde hastalık süresi, CD4/CD8 oranı, nötrofil lenfosit oranı, biyokimyasal belirteçler ile ekokardiyografik bulgular arasında ilişkinin gösterilmesi de amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV Enfeksiyonunun Tanımı

HIV, Retroviridae ailesine ait olan ve edinilmiş immün yetmezlik sendromuna (AIDS) yol açan bir Lentivirüs'tür. HIV-1 ve HIV-2 olarak 2 türü vardır; bu türlerden HIV-1 daha yaygın olup, daha yüksek bir patojeniteye sahiptir (6).

2022 yılında HIV ile yaşayan 39 milyon [33,1 milyon-45,7 milyon] kişi vardı. 2022 yılında HIV ile yaşayan tüm insanların %86'sı [%73->98] HIV statülerini bilmekteydi. Aralık 2022 sonunda 29,8 milyon kişi (HIV ile enfekte tüm bireylerin %76'sı [%65-89]) ART'ye erişmekteydi; bu sayı 2010'da 7,7 milyondur. 2022 yılında HIV ile yaşayan 9,2 milyon kişinin antiretroviral tedaviye erişimi yoktu.

Yeni HIV enfeksiyonları 1995'teki zirve noktasından bu yana %59 oranında azalmıştır. 2010 yılından bu yana yeni HIV enfeksiyonları %38 oranında azalarak 2022 yılında 2,1 milyondan [1,6 milyon-2,8 milyon] 1,3 milyona [1 milyon-1,7 milyon] düşmüştür. AIDS'e bağlı ölümler 2004'teki zirve noktasından bu yana %69, 2010'dan bu yana ise %51 oranında azalmıştır (7).

Türkiye'de HIV/AIDS, bildirilmesi zorunlu hastalıklar arasında olup, 1985'teki ilk vaka bildiriminden itibaren izlenmektedir. 1985'ten 8 Kasım 2023'e kadar doğrulama testi pozitif çıkan ve bildirilen 39.437 HIV ile enfekte birey ile 2.295 AIDS olgusu kaydedilmiştir. İncelenen vakaların %81,5'i erkek, %18,5'i ise kadın bireylerden oluşmakta olup, %16,1'inin yabancı uyruklu olduğu belirlenmiştir. Vakaların en yoğun görüldüğü yaş grupları ise sırasıyla 25-29 ve 30-34 yaş aralıklarıdır.

1 Ocak 2023-8 Kasım 2023 tarihleri arasında, 1677 HIV ile enfekte birey ve 51 AIDS vakası olmak üzere toplam 1728 vaka doğrulama testi pozitif çıkmış ve bildirilmiştir. Bildirilen vakaların %84,2'si erkek, %15,6'sı kadın olup, %11,6'sı yabancı uyrukludur. 2023 yılında rapor edilen vakalarda, 25-29 yaş grubundaki vakaların diğer yaş gruplarına göre belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu

gözlemlenmiştir. Hasta sayısında yıllar içinde bir artış eğilimi görülmektedir. Örneğin, 2016 yılında HIV pozitif birey sayısı 3,220 iken, 2022 yılında bu sayı 5,591'e yükselmiştir. Bu veriler, hastalığın yayılma eğilimindeki artışı vurgulamaktadır (8).

1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC (Center for Disease Control) Morbidite ve Mortalite Haftalık Raporu'nda (MMWR) yayınlanan makaleye göre Los Angeles'da daha önce sağlıklı olan beş genç erkekte nadir görülen bir akciğer enfeksiyonu olan *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) vakalarının tespit edildiği ve bu erkeklerin bağışıklık sistemlerinin çalışmadığını gösteren başka olağandışı enfeksiyonlara da sahip olabileceği bildirildi. MMWR'nin bu sayısı, daha sonra AIDS salgını olarak bilinecek olan hastalığın ilk resmi raporuydu (9). Bu hastalığın etkeni olan 'HIV' virüsü 1983-1984 yılında saptanmıştır.

HIV esas olarak korunmasız cinsel ilişki, kontamine iğneler veya kan nakli yoluyla ve gebelik veya doğum eylemi sırasında anneden çocuğa bulaşır. Ter, tükürük ve gözyaşı gibi bazı vücut sıvıları ile virüs bulaşmaz.

2.2. HIV Genomu

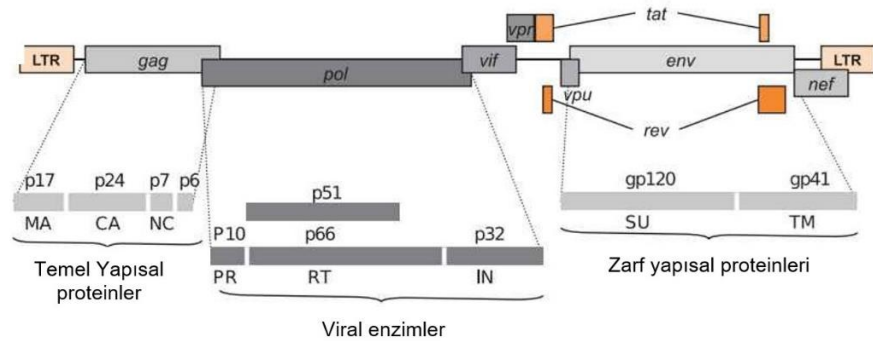
Retrovirüsler, biyolojik özelliklerine göre en az yedi cinse ayrılır. Patojenik insan retrovirüsleri lentivirüsler (HIV-1 ve HIV-2) ve onkovirüslerdir (HTLV-1 ve HTLV-2) (6).

HIV tipik bir retrovirüs olup, diploiddir, enfeksiyöz virion yapısında pozitif polariteli, iki adet tek iplikli RNA içerir. HIV proteinleri, proviral DNA'dan kopyalanmış olan mRNA'lar tarafından sentezlenir.

HIV-1'in genom yapısında yer alan "gag" geni, virion kapsid proteinlerinin öncüllerini, "pol" geni ise proteaz, revers transkriptaz, RNaz H ve integras gibi birçok virion enziminin öncüllerini sentezler. Ayrıca, "env" geni zarf glikoproteinlerinin öncüllerinin sentezini sağlar. Transkripsiyon transaktivatörü (tat) ve viral ekspresyon regülatörü (rev), virion yapısına girmeyen ancak virüs

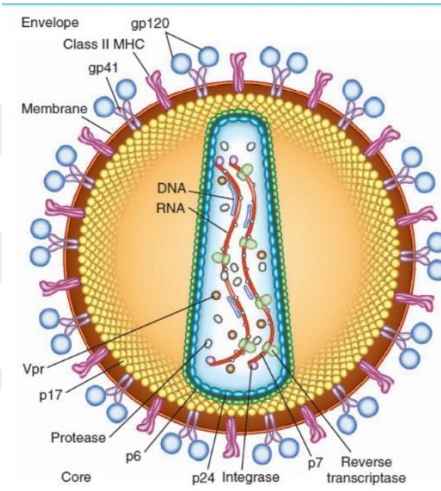
replikasyonunda önemli işlevleri olan küçük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Ayrıca, "accessory" olarak bilinen, HIV replikasyonunda önemi olmayan bazı genler de bulunmaktadır.

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde, HIV partiküllerinin dondurma külâhını andıran silindirik bir yapıya sahip olduğu görülmektedir. Bu, HIV'i diğer retrovirüslerden ayıran önemli bir özelliktir. Virionun nükleokapsid yapısı 100 nm büyüklüğündedir, ikozohedral bir yapıya sahiptir. Nükleokapsid yapısı zarflarla sarılmıştır ve HIV partikülünün zarında 72 adet çıkıntı şeklinde zarf peplomerleri bulunur. Her biri 9-10 nm uzunluğunda, oval distal uçları ise 14-15 nm olan bu çıkıntılar virionun en büyük moleküler ağırlığına sahip (gp160) kısımlarıdır. Gp160 bir zarf glikoproteini olup, yüzeyde serbest şekilde bulunan gp120 (surface - SU), yüzey ve membrana gömülü olan gp41 (transmembrane - TM) glikoproteinleri olmakla iki kısımdan ibarettir. Gp120 virüsün hücre yüzeyi reseptörlerine tutunmasında, hücreyle birleşmesinde rol oynar. Bu reseptör CD4 reseptörü olup, T4 hücrelerinde bulunur ve virüsün konak hücrede enfeksiyonunda ilk aşamayı oluşturur. Gp41 ise virüsün hücre içine girişinde membranlar arası füzyon yeteneğine sahip olan bir transmembran proteindir (Şekil 1).



Şekil 1. HIV'in genomik yapısı (10).

HIV zarf yapısı, hücre plazma membranındaki fosfolipid yapıdan belirgin şekilde farklılık gösterir. Viral zarf, hücre membranına kıyasla yaklaşık olarak 2-3 kat daha fazla oranda kolesterol ve lipid içeriğine sahiptir. Virüs konak hücreden tomurcuklanma ile olgunlaşırken, zarf yapısında B2-mikroglobulin, insan lenfosit DR antijeninin alfa ve beta zincirleri gibi hücresel proteinler yer alır. Ancak, bu hücresel proteinlerin virüsün replikasyonu ve patogenezdaki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (11) (Şekil 2).

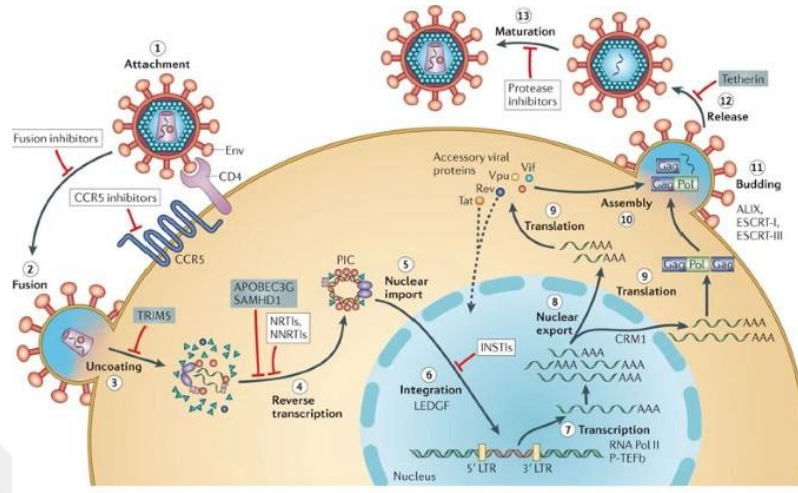


Şekil 2. HIV-1 yapısı (6).

2.3. HIV-1'in Hayat Siklusu ve Komponentleri

HIV-1'in replikasyon döngüsü iki ayrı aşamada ele alınabilir. İlk aşama viral bağlanma, sitoplazmaya giriş, revers transkripsiyon, çekirdeğe giriş ve dsDNA'nın (provirüs) entegrasyonunu içerir. İkinci aşama, viral ve hücresel proteinler viral proteinlerin ve yeni enfeksiyöz virionların üretimini düzenlerken enfekte hücrenin ömrü boyunca gerçekleşir (6).

HIV replikasyon döngüsü altı adımda özetlenebilir; 1) bağlanma ve giriş; 2) sıyrılma; 3) revers transkripsiyon; 4) provirüs entegrasyonu; 5) virüs protein sentezi ve birleşme; 6) tomurcuklanma (Şekil 3).



Şekil 3. HIV-1'in hayat siklusu (13).

HIV-1 ve HIV-2'nin giriş yolu üç ana olaya ayrılabilir: virüsün hücreye bağlanması, aktivasyon ve füzyon. Heterodimer proteinler gp120 ve gp41'den oluşan viral zarf trimerik kompleksi, virüsün tanınması ve hedef hücrelere girişi için esastır. Gerçekten de gp41 alt birimi, amino terminalinde viral ve hücrel membranların füzyonu için gerekli olan füzojenik bir hidrofobik peptit içerir. HIV gp120, CD4 olarak tasarlanan ve dolaşımdaki T-lenfositlerinin yaklaşık %60'ının hücre yüzeyinde, kemik iliği ve timustaki T-hücreleri öncülerinde, monositler/makrofajlar, eozinofiller, dendritik hücreler ve merkezi sinir sistemindeki mikrogial hücrelerde eksprese edilen 58 kDa monomerik bir glikoproteine bağlanır.

CD4 proteini ile gp120'nin bağlanması üzerine virüsün zarf kompleksi yapısal bir değişikliğe uğrar ve gp120'de hücre zarındaki kemokin reseptörlerini bağlayabilen özel bir alan ortaya çıkar. Bu moleküller kemotaktik sitokinler, yani kemokinler, enflamasyon sırasında bağışıklık hücrelerinin yerleşmesine ve toplanmasına aracılık eden küçük proteinler tarafından tanınır. Bu reseptörler, disülfid benzeri sistein kalıntılarının konumuna ve anjiyojenik etkilerine göre sınıflandırılır. HIV koreseptörleri olarak çalışan bu kemokin ligandlarının şimdiye kadar en az 17 üyesi tanımlanmıştır. Ligandlarının yapısına göre sınıflandırılırlar

ve mevcut isimlendirmede CXC, CC, CX3C veya C ve ardından R (reseptör) ve bir numara (örneğin, CXCR1-5, CCR1-10, CX3CR1, vb.) kullanılır. HIV tarafından kullanılan en yaygın koreseptörler CXCR4 ve CCR5'tir, ancak diğer potansiyel koreseptörler de tanımlanmıştır.

Membran füzyonunu takiben, virüs çekirdeği hedef hücrenin sitoplazmasına açılarak viral RNA'yı serbest bırakır (sıyrılma). Viral RNA'nın proviral DNA'ya dönüşümü revers transkriptaz ve integrazın etkisiyle gerçekleşir. Revers transkriptaz, ribonükleaz H aktif bölgesi aracılığıyla sitoplazmada viral RNA'nın revers transkripsiyonunu başlatır; bu, viral RNA bir RNA/DNA hibrid çift sarmalına transkribe edilene kadar primer bağlanma bölgesinden başlayarak eksi iplikçik polimerizasyonu şeklinde gerçekleşir. Daha sonra ribonükleaz H bölgesi RNA sarmalını parçalar ve revers transkriptazın polimeraz aktif bölgesi tamamlayıcı bir DNA sarmalını tamamlayarak Integraz enzimi tarafından hücre genomuna entegre edilen çift sarmallı bir DNA molekülü oluşturur. Bu protein çift sarmal DNA'nın her 3' ucundaki nükleotidleri keserek iki yapışkan uç oluşturur, modifiye edilmiş provirüs DNA'sını hücre çekirdeğine aktarır ve konak genomuna entegrasyonunu kolaylaştırır. Proviral DNA'nın entegrasyonu ve provirüsün ekspresyonu, hedef hücrenin aktive olmuş durumda olmasını gerektirir. Monositler/makrofajlar, mikrogial hücreler ve latent olarak enfekte olmuş CD4+ T hücreleri entegre provirüs içerir ve HIV'in uzun ömürlü önemli hücresel rezervuarlarıdır. Hücre aktivasyonu üzerine, proviral DNA'nın mesajcı RNA'ya transkripsiyonu gerçekleşir. Uzun parçaları kodlayan viral mesajcı RNA sitoplazmaya göç eder ve burada yeni virionların yapısal proteinleri sentezlenir. Büyük öncü moleküller daha sonra HIV-1 proteaz tarafından parçalanarak yeni bulaşıcı viral partiküller ortaya çıkar ve bunlar konak hücre zarından tomurcuklanarak yeni bir zarf kazanır. Tomurcuklanma süreci sırasında, virüs lipid membranları çeşitli konak hücre proteinlerini içerebilir ve fosfolipidler ve kolesterol ile zenginleşebilir. Tomurcuklanmanın hücre yüzeyinde gerçekleştiği ve virionların hücre dışı boşluğa salındığı T-lenfositlerden farklı olarak, monositler ve

makrofajlardaki tomurcuklanma süreci virionların hücre içi vakuollerde birikmesiyle sonuçlanır ve daha sonra serbest bırakılır (12).

2.4. HIV Enfeksiyonunun Klinik Belirti ve Bulguları

HIV enfeksiyonunun doğal seyri, asemptomatik taşıyıcılıktan yaşam için tehdit oluşturabilecek maligniteler ve fırsatçı enfeksiyonlara kadar geniş bir klinik çeşitlilikte seyretmektedir. Ancak enfeksiyonun seyri açısından kişiler arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Bazı olgularda serokonversiyon sonrası 6-7 aylık bir süreçte immünsüpresyon belirtileri başlar. Bazı olgularda ise 10-15 yıl gibi uzun bir sürede herhangi belirti görülmez. Bu farklılığın sebebi olarak hem viral hem de konakçı faktörler görülmektedir.

HIV enfeksiyonun evrenmesi, ilk başta hastada saptanan CD4+ T lenfosit sayı ve yüzdesiyle, bu sırada var olan klinik tablolara dayanarak yapılmaktadır. CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* - Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından önerilen evreleme Tablo 1'de gösterilmiştir (14).

Tablo 1. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenmesi, 2014 (14).

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+T lenfosit sayı 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	$<200/\text{mm}^3$ ve ya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

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

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonu aşağıdaki evrelerle ilerlemektedir:

1. Primer HIV enfeksiyonu: HIV virüsünün bulaşması sonrası ilk belirtilerin ortaya çıktığı akut dönem ve serokonversiyonla birlikte immün restorasyonun başladığı erken dönem HIV enfeksiyonunu kapsayan bir terimdir. Akut enfeksiyon sürecinde HIV virüsü hızla artar ve CD4+ T lenfositlerine saldırarak bu hücrelerin sayısını azaltır. Konak immün yanıtı, viral replikasyonu kontrol altına alarak vireminin hızını azaltır. Enfekte eden virüsün tipi, ulaşılan viremi tepe noktası ve genetik faktörler gibi etkenler, viral yükün sabitlenme düzeyini belirler. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrini tahmin etmede kritik bir göstergedir.

2. Kronik HIV enfeksiyonu: Persistan olarak da bilinen ve asemptomatik, latent veya inaktif dönem olarak tanımlanan bir evredir. Bu dönemde HIV virüsünün replikasyon hızı yavaşlamış ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybı azalmıştır. Antiretroviral tedavi ile virolojik baskılanma sağlandığında, hastaların bulaştırıcılık riski de önemli ölçüde azalır. Semptomatik, ancak ciddi immün baskılanmanın da olmadığı bu durumlar erken semptomatik enfeksiyonu temsil eder.

3. İleri evre hastalık/AIDS: Tedavisiz kalan HIV olgularında genellikle virüsün bulaşmasından ortalama 8-10 yıl sonra AIDS ortaya çıkar. AIDS, CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³ altına düşmesi ve viral yükün artmasıyla karakterizedir. İmmün hasar nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili maligniteler bu evrede sıkça görülür. CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu durumlarda ise zayıflık ve kilo kaybı gibi belirtilerle HIV tükenmişlik sendromu ortaya çıkar ve bu durum ileri evre HIV enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Evrelemede kullanılan klinik tablolar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (14).

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

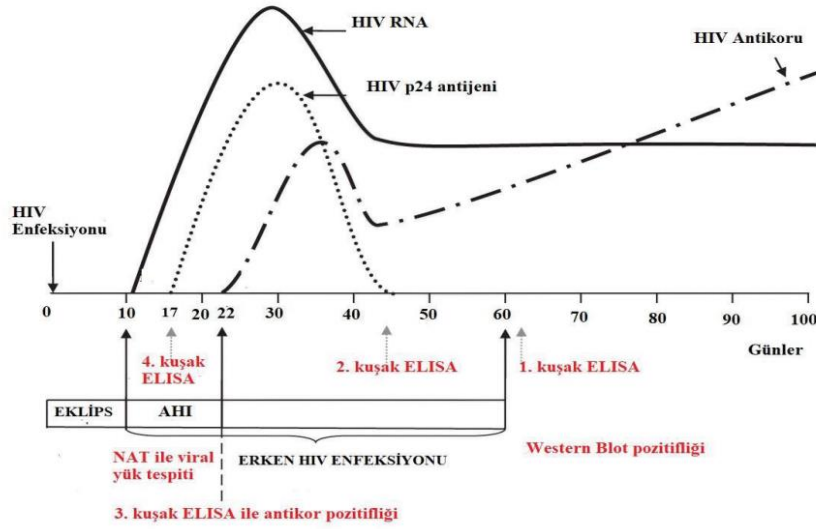
2.5. Tarama ve Tanıda Kullanılan Testler

Birçok çalışma erken tanı ve tedavinin HIV enfeksiyonu üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) HIV taşıyıcılarının mümkün olduğunca erken tespit edilmesini ve bunu sağlayacak düzenlemelerin yapılmasını tavsiye etmektedir. Düzenlemeler, teşhis için iki aşamalı bir yaklaşım önermektedir: Öncelikle bir tarama testi yapılmalı ve reaktif sonuçlar doğrulama testine tabi tutulmalıdır. HIV enfeksiyonunun varlığı doğrulama testinin sonucu pozitif çıkarsa veya HIV RNA testi pozitifliği varlığında kanıtlanmış olur.

Erken teşhis ile ölüm oranları azalır, beklenen yaşam süresi uzar ve bulaşma oranları da azalır. Enfeksiyonun ileri evrelerine kıyasla erken evrede tanı ve tedavinin, bulaşma riski ve klinik yanıt üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle akut HIV enfeksiyonunda büyük önem kazanmıştır (15).

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı'nın (UNAIDS) 2025 yılına kadar HIV pandemisini sona erdirmeyi amaçlayan 95-95-95 stratejisi, HIV enfeksiyonlarının %95'inin teşhis edilmesini hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşabilmek için, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda (erkeklerle seks yapan erkekler, damar içi uyuşturucu kullanıcıları, seks işçileri, cezaevindeki kişiler, transseksüeller) HIV testinin uygulanması artırılmalıdır. Ancak UNAIDS, 2021 yılı için teşhis ve tedavi hedeflerinin gerçekleştirilemediğini ve 2022 yılında HIV ile yaşayan bireylerin sadece %86'sının teşhislerinden haberdar olduğunu bildirmiştir. DSÖ de "Enzyme Immunoassay" (EIA) temelli tetkikler dışında immünokromatografi veya immünofiltrasyon temeline dayanan hızlı tanı testlerinin (HTT) yaygın kullanımının UNAIDS hedeflerine ulaşılmasında çok mühim olduğunu belirtmiştir. On ikinci "HIV Bilimi Uluslararası AIDS Konferansı"nda DSÖ, ülkeleri "kendin yap" HIV testlerinin kullanımını yaygınlaştırmaya ve sağlık tesisi temelli "kendin yap" HIV testlerini uygulamaya çağırmıştır.

Akut HIV enfeksiyonu sırasında, HIV antijeni, virüse özgü antikorlar ve virüs nükleik asidi gibi çeşitli göstergelerin, farklı testlerle kanda saptanabilir düzeye ulaştıkları zaman aralıkları Şekil 4'te gösterilmiştir (14).



AHE: Akut HIV enfeksiyonu, NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi.

Şekil 4. HIV enfeksiyonu sürecine göre in vitro tanı yöntemlerinin kullanımı (16).

Güncel tanı algoritmalarındaki yerine ve temellerine göre HIV tanı testlerinin başlıca grupları aşağıdaki gibidir:

- Tarama amaçlı testler;
- Doğrulama amaçlı olan ve HIV-1/HIV-2 ayırt edici özellikli hızlı antikor testleri;
- HIV-1/HIV-2 nükleik asit testleri.

Tarama amacıyla kullanılan HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri: Başta EIA, “kemilüminesans immunoassay” (KIA) temelli testler olmak üzere immünokromatografi ve immünofiltrasyon temeline dayanan testler bu grupta yer almaktadır. Günümüzde önerilen EIA ve KIA temelli testler diğer hızlı tarama testlerinin büyük bir kısmından farklı olarak, HIV-1 ve HIV-2’ye özgü hem IgG hem de IgM tipi antikorları ve ayrıca p24 antijenini saptamaktadır.

Tarama amaçlı kullanılan HTT: Genellikle immünokromatografi (yanal akış) veya immünofiltrasyon (dikey akış) temeline dayanan, tarama amacıyla kullanılan hızlı testlerin duyarlılıkları da oldukça yüksektir. Bu testlerin çoğunluğu,

HIV-1 ve HIV-2'ye özgü IgG tipi antikorları saptasa da, IgM tipi antikorları ve p24 antijenini saptamaz. Tarama amaçlı HTT ile alınan pozitif bir sonucun, laboratuvar temelli 4. jenerasyon bir EIA testiyle tekrarlanması önerilmektedir.

Doğrulama amaçlı testler: Güncel HIV algoritmasına göre laboratuvarların, 4. jenerasyon EIA testiyle elde ettikleri reaktif sonucu, HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleriyle doğrulamaları gerekmektedir. Daha sonra geliştirilen GeeniusTM HIV 1/2 *Supplemental System*, 2014'te CDC'nin önerisiyle HIV tanı algoritmasına girmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

HIV-1/HIV-2 nükleik asit testleri: Günümüzde hasta takibinde kullanılan FDA onaylı bir çok kantitatif HIV-1 NAAT (Nükleik asit amplifikasyon testi) bulunmakla birlikte, tanı amacı ile FDA'nın onayladığı HIV NAAT'nin sayısı sınırlıdır.

Bu testler, yaklaşık ≤ 30 kopya/mL HIV-1 RNA'sını %100 duyarlılıkla saptayacak şekilde tasarlanmışlardır (14).

2.6. Antiretroviral Tedavi

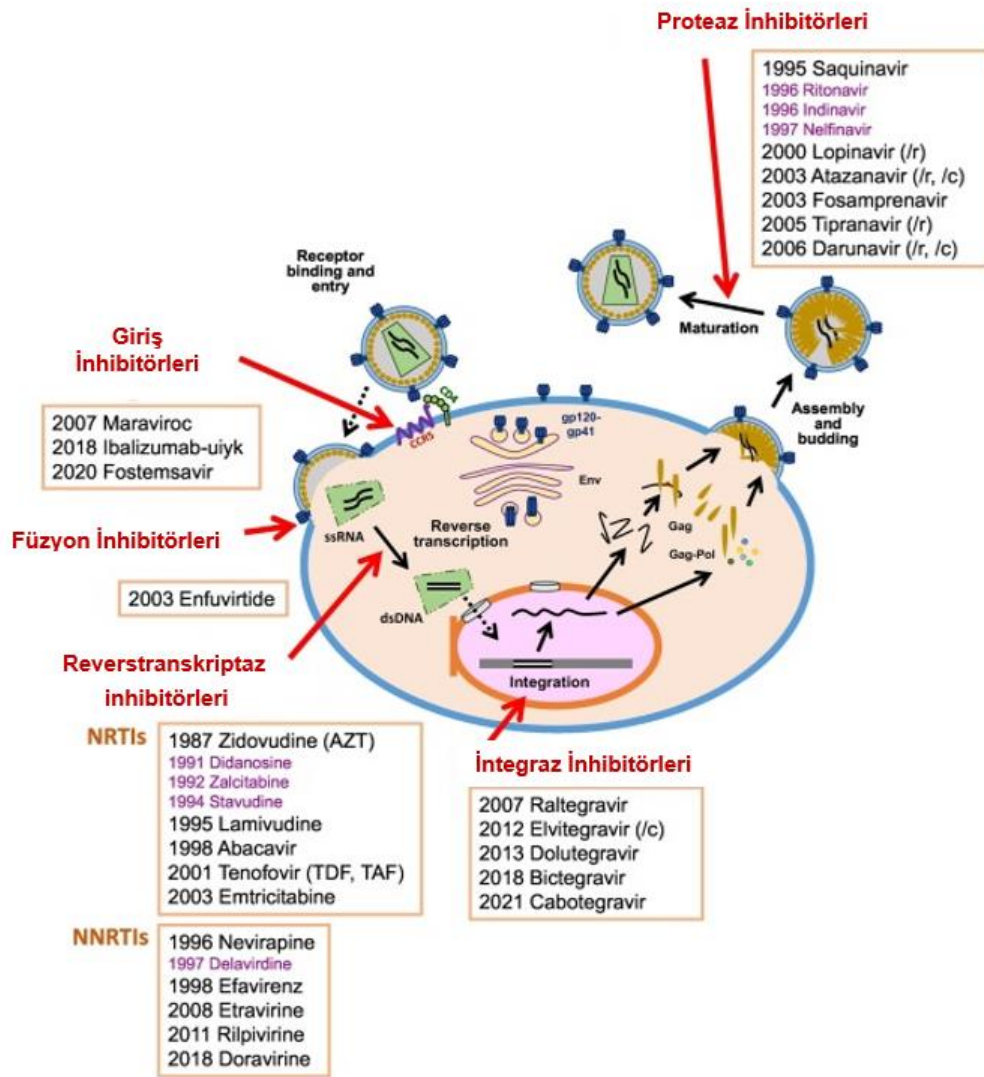
1996 yılında antiretroviral tedavilerin "Yüksek Aktif Antiretroviral Tedavi" (HAART) adı verilen kombinasyon tedavilerinin kullanılmaya başlanmasıyla HIV/AIDS, günümüzde tedavi edilebilen kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bu kombinasyon tedavilerinin amacı öncelikle viral replikasyonu önlemek, HIV/AIDS ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, HIV ile yaşayan bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın bulaşmasını önlemektir.

CD4+ T lenfosit sayılarına bakılmaksızın, saptanabilir viremisi olan tüm HIV'li kişiler, tanı aldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede antiretroviral tedaviye (ART) başlamalıdır.

Tipik bir başlangıç HIV tedavisi, en az 2 ilaç sınıfından 3 HIV ilacını içerir. Bu tedavi küratif olmasa da, hastalara daha uzun bir yaşam sunmakla beraber

HIV bulaşmasını azaltabilir. Çalışmalar, 3 ilaçlı tedavi rejiminin AIDS, hastaneye yatış ve ölüm oranlarında %60 ila %80 arasında bir düşüşe yol açtığını bulmuştur (17).

HIV ilaçlarının amacı, HIV'in çoğalmasını engellemektir. Antiretroviral tedavide kullanılan 6 sınıf ilaç vardır. Bu ilaçlar genellikle HIV yaşam döngüsünün hangi aşamasını engellediklerine göre sınıflara ayrılır (Şekil 5).



Şekil 5. Antiretroviral ilaçların sınıflara göre etki mekanizmaları (18).

Daha yaygın kombinasyonlar arasında 2 nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ve non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), bir proteaz inhibitörü (PI) veya bir integras inhibitörü (INSTI) bulunur. İlaçlar, sınıflarına ve jenerik isimlerine göre aşağıda listelenmiştir:

- **Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs):** Abakavir, emtrisitabin, tenofovir disoproksil fumarat (TDF), tenofovir alafenamid (TAF), lamivudin, zidovudin;
- **Non-nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs):** Efavirenz, etravirin, nevirapin, rilpivirin;
- **Füzyon inhibitörleri (FIs):** Enfuvirtid;
- **Proteaz inhibitörleri (PIs):** Atazanavir, ritonavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, saquinavir;
- **CCR5 koreseptör antagonistleri:** Maravirok;
- **İntegraz inhibitörleri (INSTIs):** Dolutegravir, raltegravir, elvitegravir, biktgravir;
- **CD4 bağlanma inhibitörleri:** Ibalizumab;
- **Farmakokinetik güçlendiriciler:** Kobisistat (17).

Tedavi planı oluşturulurken, beklenen tedavi etkinliği ve yan etkilerinin yanı sıra hastanın eşlik eden sağlık sorunları, ilaç dozlarının günlük yaşamına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır (15).

2.6.1. Revers transkriptaz inhibitörleri (RTIs)

2.6.1.1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs)

NRTI'ler büyüyen bir viral DNA zincirine dahil olmak için doğal deoksinükleotidlerle rekabet eder. Ancak NRTI'lerde deoksiriboz parçası üzerinde 3'-hidroksil grubu bulunmamaktadır. Bu fark, bir NRTI'nin dahil edilmesiyle sonuçlanır ve bir sonraki gelen deoksinükleotid, DNA zincirini uzatmak için gereken aşağıdaki 5', 3' fosfodiester bağına oluşturamaz. Sonuç, DNA sentezinde bir zincir sonlanmasıdır.

Etkin olabilmesi için hücre içi kinazlarla aktiv hale gelmesi gereklidir. Normal hücresel DNA polimerazlar, özellikle mitokondriyal DNA polimeraz ̳'nin işlevlerini bir dereceye kadar sınırladıkları için yan etkilere yol açabilirler. Aşırı duyarlılık reaksiyonu veya döküntü, nötropeni, miyopati, anemi, nöropati, mitokondriyal toksisite, laktik asit birikimi, pankreatit, ateş, döküntü, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, yorgunluk, nefes darlığı, boğaz ağrısı, koyu renkli idrar, lipoatrofi ve sarılık gibi yan etkiler görülebilir (17).

Abakavir zayıf bir DNA pol-̳ inhibitörüdür ve az sayıda mitokondriyal ilişkili toksisite gösterir. Abakavir kullanımının en önemli akut advers etkisi potansiyel olarak ölümcül bir aşırı duyarlılık sendromudur. Bu sendrom, HIV'li beyaz popülasyonların %5 ila %8'inde bulunan HLA-B*5701 alelinin varlığıyla ilişkilendirilmiştir. HLA-B*5701 alelinin taranması, hem klinik olarak teşhis edilen hem de immünolojik olarak doğrulanan aşırı duyarlılık reaksiyonlarında azalmaya yol açmıştır ve artık abakavir tedavisi düşünülmeden önce tarama yapılması önerilmektedir (19). HLA-B*5701 pozitif olan hastalar abakavir almamalıdır.

Büyük bir kohort çalışmasından elde edilen veriler, abakavir alan hastalarda miyokard enfarktüsü oranlarının arttığına dair endişeleri artırmıştır (20). Abakavir ve kardiyovasküler olay riski arasındaki ilişki daha sonra bir dizi

Çalışmada, zayıf bir şekilde doğrulanmış veya reddedilmiştir. Abakavirle ilişkili kardiyovasküler risk konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamıştır. Bu nedenle, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda abakavir tedavisi dūřünölürken dikkatli olunmalıdır.

NRTI'lerden biri olan TAF'ın bu grubun diğer üyesi TDF ile benzer antiviral aktiviteye sahip olduğu ve TDF ile karşılaştırıldığında böbrek ve kemik toksisitesi riskini önemli ölçüde azaltabildiği bazı faz 2 ve 3 randomize kontrollü çalışmalar ile göstermiştir. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ilaca bağlı advers olayların TAF grubunda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (21).

TAF ve TDF arasında kemik kırığı riski açısından bir fark bulunmamıştır. TAF ve TDF arasında kemik mineral yoğunluğu açısından hala farklılıklar vardır, ancak bu farklılıkların klinik önemi belirsizdir (22).

TAF grubunda total kolesterol, TDF grubuna kıyasla önemli ölçüde artarken, naif ve deneyimli hastalar için total kolesterol/HDL (High Density Lipoprotein, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein) oranı ve düşük yoğunluklu lipoprotein açısından her iki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır. TDF ile karşılaştırıldığında TAF'ın plazmadaki tenofovir konsantrasyonunun daha düşük olması ve tenofovirin lipid düşürücü etkisi, TDF grubu ile karşılaştırıldığında TAF grubunda total kolesterolde görülen istatistiksel olarak anlamlı artışları açıklayabilir. Açlık lipid parametrelerindeki farklılıklara rağmen, TAF ile TDF grubunu karşılaştıran katılımcıların benzer bir oranı çalışma süresi boyunca lipid düşürücü ilaçlara başlamıştır (21).

2.6.1.2. Non-nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs)

NNRTI'ler enzime doğrudan bağlanarak ters transkriptazı (RT) bloke eder. NNRTI'ler viral DNA'ya dahil olmamakla birlikte, DNA sentezini gerçekleştirmek için gerekli olan RT'nin protein alanlarının hareketini engellerler.

Şiddetli döküntü, alerjik reaksiyonlar, depresyon, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, ruh hali değişiklikleri, sarılık, koyu renkli idrar, yorgunluk, bulantı ve kusma, periferik nöropati, ağız yaraları, konjonktivit, miyopati ve solunum güçlüğü gibi yan etkiler görülebilir.

2.6.2. Füzyon inhibitörleri (FIs)

Füzyon inhibitörleri HIV viryonlarının bağlanmasını, füzyonunu ve insan hücreğine girişini bozar. Enfuvirtid gp41'e bağlanır ve membran bağlanmasını bozar.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enfeksiyon, solunum güçlüğü, ateş, idrarda kan, koyu renkli idrar, düşük tansiyon, nötropeni, üşüme - titreme ve öksürük gibi yan etkiler görülebilir (17).

2.6.3. Proteaz inhibitörleri (PIs)

Proteaz inhibitörleri HIV-1 proteazını bağlar ve viral partiküllerin üretilmesi için gerekli protein öncüllerinin proteolitik bölünmesini engeller (17).

1995-96 yıllarında saquinavir (SQV), indinavir (IDV) ve ritonavir (RTV), iki NRTI ile kombinasyon halinde tedaviye sunulan Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi onaylı ilk PI'ler olmuştur. Bu kombinasyonlar viral baskılanmanın sürdürülmesine izin verirken aynı zamanda ilaç direncine karşı daha yüksek bir genetik bariyer sağlamıştır (23).

Dislipidemi, hem HIV ile yaşayan bireylerde hem de HIV negatif bireylerde KVH için önemli bir bireysel risk faktörüdür ve PI tedavisinin yaygın bir yan etkisidir. Eski PI'lerle ilişkili KVH riskinin kısmen dislipidemi aracılı olduğu gözlenmiştir (24).

Eski P'lerin (özellikle IDV ve LPV) kümülatif kullanımının KVH riskini artırdığına inanılan ana biyolojik yollar arasında lipid seviyelerindeki değişiklikler ve metabolik sendrom/yağ anormallikleri ve insülin direnci/diyabet riskinde artış gibi diğer olumsuz metabolik etkiler yer almaktadır. Bununla birlikte, bazı P'lerin KVH riski üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

P'lerin hücre ölümünü, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu ve ubiquitin-proteozom sisteminin düzensizliğini teşvik eden reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklediği, doğrudan ve dolaylı olarak KVH riskinin artmasıyla ilgili metabolik komplikasyon sürecini yönlendirdiği öne sürülmüştür (25). Ayrıca, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikimini içeren endoplazmik retikulum (ER) stresi olarak adlandırılan hücresel bir durum, KVH patogeneğinde rol oynar (26).

2.6.4. CCR5 koreseptör antagonistleri

Maravirok, viral bağlanmayı önlemek için T-hücresi üzerindeki CCCR reseptörünü bloke eder.

Allerjik reaksiyon, sarılık, koyu renkli idrar, kusma, karın ağrısı, ateş, yorgunluk, miyopati, ağız ve deride kabarcıklar, yüzde şişme, nefes almada güçlük, üst solunum yolu enfeksiyonları, öksürük, eklem ağrısı, miyopati, kaburgaların altında ağrı, kalp sorunları ve iştah kaybı görülebilir (17).

2.6.5. İntegraz inhibitörleri (INSTIs)

İntegraz inhibitörleri, integrazın etkisini bloke ederek viral genomun kendisini bir konak hücrenin DNA'sına yerleştirmesini önler (17). INSTI içeren rejimlerin güvenlik profilleri ve üstün etkinliklerinden dolayı dünya çapında birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Tedavi sırasında alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu, döküntü, sarılık, koyu renkli idrar, azalmış bağırsak hareketleri, ishal, şişkinlik, bulantı ve kusma, iştah kaybı, kaşıntı, kaburgaların altında ağrı, ağız ve ciltte kabarcıklar ve yorgunluk gibi etkiler gelişebilir.

2.6.6. CD4 Bağlanma inhibitörleri

Bu sınıf, CD4'ü bağlayarak hücre içine viral girişi engelleyen monoklonal bir antikordur.

2.6.7. Farmakokinetik güçlendiriciler

Farmakokinetik güçlendiriciler insan CYP3A proteinini inhibe ederek diğer anti-HIV ilaçlarının plazma konsantrasyonunu artırır.

Serum kreatinininde artış, proteinüri, bulantı, diyare, baş ağrısı, akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği gibi yan etkiler görülebilir (17).

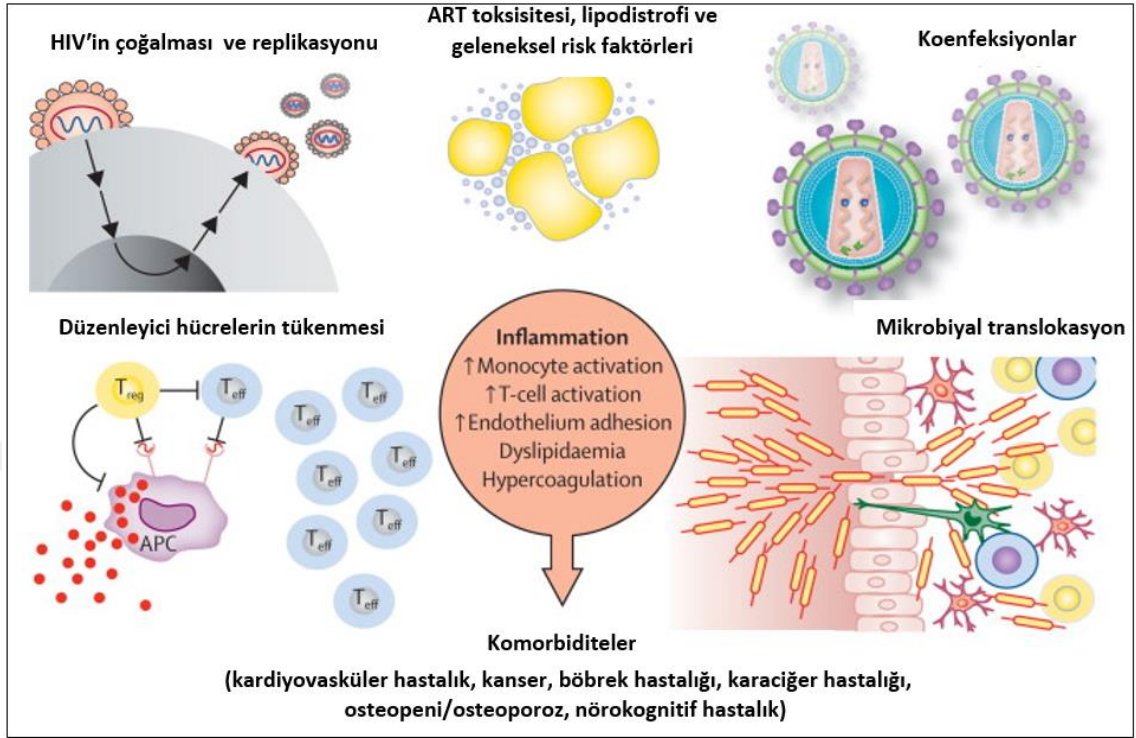
2.7. HIV ve Enflamasyon

CD4+ T hücre sayısı yüksek olan ve ART sonrası viral yükü tespit edilemeyen HIV ile enfekte hastaların yaşam beklentisi, giderek enfekte olmayan popülasyonunkine yaklaşmaktadır. Bununla birlikte, anormal immün aktivasyon ve enflamasyon tüm enfeksiyon sürecine eşlik eder ve antiviral tedavinin tek başına bu klinik sorunları çözmesi zordur. Örneğin, başarılı ART sonrasında HIV ile yaşayan bireyler hala IL-6, D-dimer, C-reaktif protein ve sCD14 gibi yüksek biyobelirteçlerle karakterize edilen daha yüksek düzeyde immün aktivasyon göstermektedir. Kronik bağışıklık sistemi aktivasyonu HIV enfeksiyonunun ayırt

edici bir özelliğidir ve hastalık sonucunu plazma viral yükünden daha iyi öngörmektedir (27).

Antiretroviral tedavi (ART) sonrasında HIV-1 rezervuarının kalıcılığı, HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve enflamasyonun önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (28). Bununla birlikte, HIV'e bağlı immün aktivasyon ve enflamasyon, uzun vadeli ve sistemik bir süreç olup, çeşitli faktörler ve mekanizmalar bu sürece katkıda bulunmaktadır. Bu durumu ortadan kaldırmak için anti-inflamatuvar özelliklere sahip klinik çalışmalar devam etmektedir.

HIV'in antijenik uyarımının ardından T hücreleri aktive olur ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtları indükler. Bununla birlikte, HIV-1 viral yükü tespit edilemez seviyelere düştükten sonra bile immün aktivasyon devam etmektedir. Kalıcı immün aktivasyonun altında yatan mekanizmaları açıklamak için bugüne kadar HIV viral rezervuarlarının kalıcılığı, bağırsakta mikrobiyal translokasyon, düzenleyici T (Treg) hücrelerinin tükenmesi, diğer virüslerle koenfeksiyon gibi çeşitli faktörler öne sürülmüştür (27) (Şekil 6).

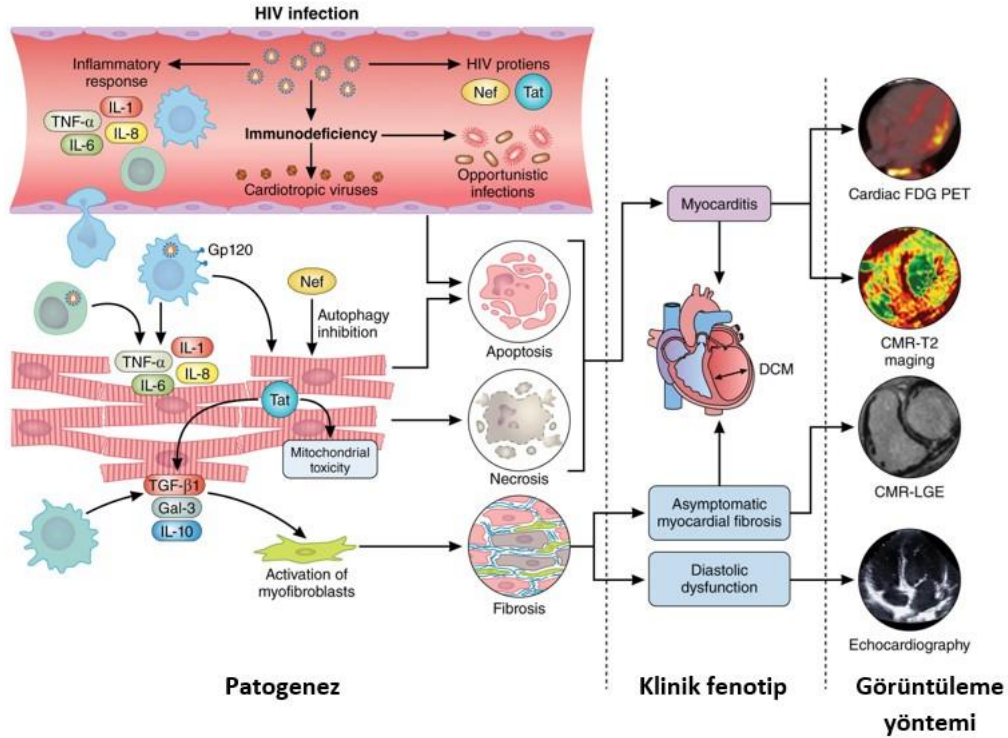


Şekil 6. Kalıcı immün aktivasyona sebep olan faktörler (29).

2.8. HIV ve Kardiyovasküler Hastalık

Yüksek etkili antiretroviral tedavi rejimine uyum gösteren HIV ile yaşayan bireylerin, genel nüfusla benzer bir yaşam beklentisine sahip oldukları öngörülmektedir. Ancak, uzun dönem HIV enfeksiyonu, özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, kronik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (30). Bilinen kardiyovasküler risk faktörleri dikkate alındığında bile, HIV ile yaşayan bireylerde ciddi morbidite ve mortalite ile birlikte kardiyak disfonksiyon geliştirme riski yaklaşık iki kat artmaktadır (31). Ayrıca, geleneksel kardiyak risk hesaplayıcıları, bu hastalardaki kardiyovasküler riski yeterince değerlendirememektedir ve bu nedenle, HIV ile yaşayan bireylerde erken subklinik kardiyak disfonksiyon yeterince teşhis edilemeyebilir.

HIV enfeksiyonu tarafından uyarılan enflamasyon, monosit alımına ve miyokardın makrofajlar ve lenfositlerle infiltrasyonuna yol açar. HIV zarf glikoproteini 120 (gp120), Nef (negatif düzenleyici faktör) ve Tat (transkripsiyon transaktivatörü) dahil olmak üzere HIV'e özgü proteinler lokal kardiyotoksik etkiler gösterir. Kardiyotropik virüsler ve derin immün yetmezliğin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar daha fazla miyokardiyal hasara yol açabilir. HIV'e özgü proteinlerle birlikte inflamatuvar yanıt, miyofibroblastların aktivasyonuna ve ardından miyokardiyal fibrozis gelişimine yol açarak fibrozisi teşvik eder (Şekil 7) (32).



Şekil 7. HIV ile ilişkili iskemik olmayan kardiyomiyopati patogenezi, klinik fenotipi ve kardiyovasküler görüntüleme yöntemi (32).

Daha yüksek kardiyak disfonksiyon insidansının, kronik vasküler enflamasyon ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve hastalarda arteriyel sertliğin arttığı gösterilmiştir. ART'ye rağmen, HIV ile yaşayan bireylerde endotel aktivasyonu, enflamasyon ve karotid intima-media kalınlığı artış göstermeye

devam etmektedir. Bu bağlamda, plazma enflamasyon belirteçleri olan İnterlökin (IL)-6, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), D-dimer, tümör nekroz faktörü reseptörü (TNFR) ve CD14 (sCD14) gibi faktörler, HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölümlerin, diğer risk faktörlerinin yanı sıra bağımsız belirleyicileri olarak kabul edilmektedir.

Koroner kalp hastalığı riskinin fazla olması nedeniyle, HIV ile yaşayan bireylerde kalp yetmezliği riski de artmaktadır. Mevcut tahminlere göre, HIV ile yaşayan bireylerde kalp yetmezliği (KY) riski, ilgili karıştırıcı faktörlere göre eşit durumda olan, enfekte olmayan bireylere kıyasla 1,5 ila 2 kat daha fazladır. Bu risk hem korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY, hem de azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY için geçerlidir. Baskılanmamış HIV viral yükü ve düşük CD4 sayısı, HIV ile yaşayan bireyler için daha yüksek KY riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (33).

2.9. Antiretroviral Tedavi ve Kardiyovasküler Patoloji

Antiretroviral tedavi, viral yükün baskılanmasında önemli etkililik göstermekle birlikte, insülin direnci, diyabetes mellitus ve lipodistrofi gibi metabolik bozukluklara da yol açabilmektedir. Bu komplikasyonlar, HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Dahası, antiretroviral tedavide belirli ilaç kombinasyonları, HIV ile yaşayan bireylerin KVVH'ye karşı duyarlılığını potansiyel olarak artırabilir (34).

Bazı antiretroviral ilaçların çeşitli metabolik süreçler aracılığıyla oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir. Örneğin, NRTI'ler mitokondriyal toksisiteye neden olurken, PI'ler hepatik sitokrom p450'yi uyarır. PI'ler ayrıca dislipidemi ve fibrinojenemiye de neden olabilir, NNRTI'ler ise total kolesterol ve LDL'yi yükseltir. Efavirenz, KVVH'lere neden olan bir dizi kardiyovasküler sisteme hasar etkisi ile

ilişkili olabileceği düşünölen hiperlipidemiye neden olur. Bununla birlikte, avantajlarla dezavantajları değerdendirildiğinde, ART'nin HIV enfeksiyonundan daha az oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir (35).

Abakavirin aktif metaboliti olan karbovir trifosfat, bazı *ex vivo* çalışmalarında, doz bağımlı bir şekilde trombosit hiperreaktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, çözünebilir guanilil siklazin inhibisyonu veya nitrik oksit aracılı trombosit agregasyonunun inhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir (36).

PI'ler, hücre ölümünü hızlandıran reaktif oksijen türlerinin üretimini tetikler, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve ubiquitin–proteazom sisteminin (UPS) düzensizliğine neden olur ve doğrudan veya dolaylı olarak artmış KVH riskine bağılı metabolik komplikasyonların sürecini hızlandırır. Ayrıca, katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin birikimini içeren endoplazmik retikulum (ER) stresi olarak adlandırılan bir hücresel durum da KVH patogeneğinde rol oynar (37).

2.10.HIV ile Yaşayan Bireylerde Nötrofil Lenfosit Oranı ve Kardiyovasküler Hastalıklar Arasında İlişki

Son zamanlarda, nötrofil lenfosit oranı (NLR), çeşitli KVH hastalarında daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen basit ve güvenilir bir sistemik inflamatuvar belirteç olarak önerilmiştir. NLR'nin ayrıca HIV ile yaşayan bireylerde AIDS dışı hastalık ve Hodgkin dışı lenfoma için mortaliteyi tahmin etmede yararlı olduğu bulunmuştur (38).

İnflamatuvar yanıt, aterosklerozun patogeneğinde ve ilerlemesinde kilit bir mekanizmadır. Nötrofiller, vasküler duvar dejenerasyonuna neden olabilen inflamatuvar mediatörler salgılar. Buna karşılık, lenfositler inflamatuvar yanıtı düzenler ve böylece antiaterosklerotik bir role sahiptir. Bu nedenle, nötrofil lenfosit

oranının bir inflamatuvar biyobelirteç ve KVH'de risk ve prognoz potansiyel belirleyicisi olarak kullanılması öne sürülmüştür (39). Artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısı, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda ölüm oranı ile ilişkilidir. Klinik duruma ve popülasyona göre farklı sınır değerleri uygulanabilir (40). Uygulamak için yaş sınırının olmaması, kolay ulaşılabilir yöntem olması, tüm hastalara uygulanabilmesi nötrofil lenfosit oranını diğer kardiyovasküler hastalık riski hesaplama skorlarından ayıran önemli özelliklerdir.

2.11. Kardiyak Biyobelirteçler

Riski değerlendirmek için potansiyel araçlar olarak kardiyovasküler biyobelirteçleri araştıran çeşitli çalışmalar vardır. En çok çalışılardan bazıları miyokardiyal gerilme (natriüretik peptidler), enflamasyon (yeni ortaya çıkan biyobelirteçler) ve miyosit hasarı (troponin) biyobelirteçleridir. Bir biyobelirteç, ister tek başına ister diğer ölçülebilir faktörlerle birlikte olsun, erken tanıya ulaşmada, daha iyi tedavi yaklaşımlarının seçilmesinde ve potansiyel olarak hastalar için daha kötü sonuçların önlenmesinde önemli bir role sahiptir.

1. C-reaktif protein: CDC ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) tarafından belirlenen kılavuzlar, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçümünün, %10-20 oranında koroner arter hastalığı riski taşıdığı düşünülen bireylerde kardiyovasküler hastalıkların birincil önlenmesi amacıyla daha ileri değerlendirme ve tedavi yönlendirmesinde yardımcı olabileceğini belirtmektedir. HIV ile enfekte bireylerin CRP seviyeleri, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ancak, CRP'nin HIV enfeksiyonu olan bireylerde ek risk sınıflandırması yapma potansiyeli ve kronik enfeksiyonu olan bireylerde CRP seviyelerinin azaltılmasının kardiyovasküler olayların azalmasıyla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı konusu hala belirsizliğini korumaktadır.

2. B-tipi natriüretik peptit (BNP): Kardiyak hastalıklarda basınç ve hacim yüklenmesine yanıt olarak salınır. HIV ile enfekte bireylerin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi, yüksek BNP seviyelerinin daha yüksek sol ventrikül kas kitle indeksi ve artmış pulmoner arter basınçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41).

3. Kardiyak Troponinler: Kardiyak troponinler (cTns), cTnI ve cTnT, en başarılı kardiyak-spesifik dolaşım biyobelirteçleri olmuştur. Bu biyobelirteçler, akut göğüs ağrısının ayırıcı tanısını dramatik bir şekilde iyileştirerek akut koroner sendromların doğru teşhisi için güvenilir bir araç sağlamışlardır. Troponin, üç izoformda bulunabilen bir kasılma proteinidir: C (cTnC), I (cTnI) ve T (cTnT), sırasıyla 18, 23 ve 35 kD boyutlarındadır. Bu izoformların tamamı miyokardın kasılması ve gevşemesinde rol oynamaktadır. Asemptomatik bireylerin dolaşımında düşük seviyelerde troponin bulunmasının nedeni, miyokard yenilenmesi/yapısal değişiklikler, ön yük mekanik gerilme, adrenerjik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin aktivasyonu ve subklinik koroner aterosklerozun bir işareti olabilir (42).

2.12.Arteriyel Sertlik Ölçümü ve Ekokardiyografi

2.12.1.Arteriyel sertlik

Geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip olmayan bireylerde bile önemli sayıda kardiyovasküler olayın gözlemlenmesi, bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak erken dönemde ateroskleroz gelişimini tahmin edebilecek farklı faktörlerin belirlenmesi için çalışmalara yol açmıştır. Bu bağlamda, arter yapısının bütünlüğünü değerlendirmek için arteriyel sertlik kavramı ortaya atılmıştır. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler hastalıklar için bir değerlendirme yöntemi olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. İnvaziv yöntemlerin yanı sıra, arteriyel sertliğin invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve

nispeten ekonomik tekniklerle de ölçülebilmesi, bu yöntemi geniş çaplı çalışmalar için uygun hale getirmektedir (43).

Geleneksel vasküler risk faktörleri olan yaş, sigara içme, hipertansiyon ve dislipidemiye ek olarak, diyabet, obezite ve sistemik enflamasyon da arteriyel sertlik ve ateroskleroz gelişimini artırarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini artırır.

Arteriyel sertlik, yüksek intravasküler gerim basıncı ile karakterize edilir ve KVH göstergesi olarak kabul edilir. Bu durumun uzun vadeli prognozla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. (44). Arteriyel sertlik aterosklerozun bir göstergesidir ve arter duvarının kalınlaşması ve elastisitesini kaybetmesi sonucu ortaya çıkar. Daha çok büyük arterleri etkilediği bilinmektedir. Histopatolojik incelemede, bu arterlerde kolajen miktarında artışın ve elastin yapısında bozulmanın olduğu ortaya koyulmuştur (45). Arteriyel sertliğin artması, yalnızca vasküler yaşlanmanın bir belirtisi değil; aynı zamanda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olayların artmasının da bir öngörücüsü olabilir.

PWV ve augmentasyon indeksi arteriyel sertliğin, invaziv olmayan yöntemle ölçülebilen göstergeleridir. Aortik nabız dalga hızı (pulse wave velocity - PWV) ölçümü, subklinik hedef organ hasarının değerlendirilmesi için bir araç olup, aort sertliğinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (46).

Augmentasyon indeksi periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basıncıdan farkının nabız basıncına oranı ile hesaplanmaktadır.

2.12.2. Ekokardiyografi

Kalp hastalıklarının tanı ve takibinde önemli bir araç olan ekokardiyografinin en önemli hedeflerinden biri sol ventrikülün sistolik fonksiyonunu değerlendirmektir.

Gelişmiş bir kardiyovasküler ultrason sistemi olan “G.E.Vivid E95”, sofistike görüntüleme yetenekleri ve yapay zeka odaklı otomasyon özellikleri nedeniyle çeşitli klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Cihaz, kardiyovasküler fonksiyonları değerlendirmek için çeşitli araçlara sahiptir. Bu araçlar, kalp fonksiyonlarını ve yapısal anomalileri değerlendirmede kullanılır.

“G.E.Vivid E95” ultrason sistemi, kardiyovasküler fonksiyonları ve yapıları değerlendirmek için birçok parametreyi ölçebilir. Bu parametreler, kalp fonksiyonlarını ve yapısal anomalileri değerlendirmek ve tanı koymak için kritik öneme sahiptir.

Bazı ölçüm parametreleri aşağıda gösterilmiştir:

- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF 3D): Kalbin sol ventrikülünün her kasılmada ne kadar kan pompaladığını gösterir;
- sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVED): Sol ventrikülün diyastol fazının sonunda ölçülen çapını gösterir;
- sol ventrikül sistol sonu çapı (LVES): Sol ventrikülün sistol fazının sonunda ölçülen çapını gösterir;
- interventriküler septum (IVS): Sol ve sağ ventrikülleri ayıran septumun kalınlığını gösterir;
- sol ventrikül kas kitle indeksi (left ventricular mass index - LVMI): Sol ventrikül kas kütesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen bir indekstir;
- sağ ventrikül sistol sonu çapı (RVES): Sağ ventrikülün sistol fazının sonunda ölçülen çapını gösterir;
- sol ventrikül global longitudinal strain (LVGLS): Sol ventrikülün global uzunlamasına deformasyonunu ölçer;
- sağ ventrikül global longitudinal strain (RVGLS): Sağ ventrikülün global uzunlamasına deformasyonunu ölçer;

- sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain (RVFWGLS): Sağ ventrikül serbest duvarının uzunlamasına deformasyonunu ölçer;
- sol atriyum hacim indeksi (LA Volume Index-LAVI): Sol atriyumun hacminin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen bir indekstir;
- sol ve sağ atriyum strain: Sol ve sağ atriyumun deformasyon yeteneğini, hem rezervuar (kan dolduğu faz) hem de conduit (kanın ventriküllere geçtiği faz) aşamalarında ölçer;
- sağ atriyum hacim indeksi (RA Volume Index-RAVI): sağ atriyumun hacminin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen bir indekstir;
- sol atriyum çapı: Sol atriyumun anteroposterior (ön-arka) çapıdır (Normal değer: 23-40 mm'dir);
- e': Mitral annulusun diyastolik fazındaki erken hareket hızını ölçer;
- e' lateral: Mitral annulusun lateral (dış) kısmının diyastolik fazdaki erken hareket hızını ölçer;
- e' septal: Mitral annulusun septal (iç) kısmının diyastolik fazdaki erken hareket hızını ölçer;
- E/ e': Mitral inflow hızının (E dalgası) mitral annulusun diyastolik hareket hızına (e') oranıdır (47-50).

Strain görüntüleme veya daha uygun bir ifadeyle "miyokardiyal deformasyon görüntüleme" olarak bilinen yöntem, miyokardiyal kasılma derecesini doğrudan ölçerek ve subklinik erken miyokart hasarlarını tespit ederek yeni bir araç olarak sunulmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu genellikle pompa fonksiyonunu değerlendirirken, strain ise miyokardın doğrudan kontraktilitesini hesaplar. Gerinme (strain), miyokart segmentinin uzunluğundaki yüzde değişimidir ve genellikle % ile ifade edilir (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma tek merkezli kesitsel araştırma olup, durum saptama araştırması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen, belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre 121 HIV tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 18-65 yaşında olmak

3.1.2. Dışlama kriterleri

- <18 yaşında ve >65 yaşta olmak;
- Koroner arter hastalığı olanlar;
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar;
- Kalp yetmezliği olanlar;
- Miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar;
- Atrial fibrilasyon tanısı olanlar;
- Serebrovasküler olay öyküsü olanlar;
- Otoimmün hastalığı olanlar;
- Hipertansiyon tanısı olanlar;
- LDL değeri 160 mg/dL'den yüksek olanlar ;
- Diabetes mellitus tanısı olanlar;
- Hbs Antijen pozitifliği olanlar;
- Asetil salisilik asit kullananlar.

3.2. Verilerin Toplanması

İlk olarak hastaların takip dosyaları incelenerek 10 yıldan fazla HIV enfeksiyonu tanısı olan hastalar değerlendirildi, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastalarla görüşüldü, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 30 hasta seçildi. Daha sonra bu 30 hastayla yaş ve cinsiyet özelliklerine göre uygun olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 5-10, 2-5 yıl ve 2 yıldan az HIV enfeksiyonu tanısı olan hastalarla ve HIV enfeksiyonu olmayan sağlıklı bireylerle görüşüldü, daha 91 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Katılımcıların demografik, klinik ve HIV ile yaşayan bireylerin hastalıkla ilgili verileri kaydedildi.

Kaydedilen parametreler:

- Yaş, cinsiyet, cinsel tercih;
- Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü;
- Sigara öyküsü;
- Boy ve kilo ölçüm değerleri;
- HIV tanı tarihi, başlangıç viral yük, viral süpresyon tarihi, uygulanan ART rejimleri ve süreleri;
- Başlangıç CD4, CD8 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı, NLR değeri;
- Güncel CD4, CD8 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı, NLR değeri;
- Güncel total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, NT - proBNP, Troponin I ve CRP değerleri.

(Güncel değer olarak son 6 ay içerisindeki değerler kaydedilmiştir).

Hastalar, hastalık süresine göre dört gruba ayrıldı: 10 yıldan fazla, 5-10 yıl, 2-5 yıl ve yeni tanı (<2 yıl) olarak sınıflandırılarak incelendi. Hastanemizde Biyokimya labotaruvarında CRP tetkiki hs-CRP olarak çalışılmaktadır, normal aralık 0-5 mg/L'dir. Troponin I için normal aralık 0-19,8 ng/L, NT-proBNP için ise 0-100 ng/L'dir.

HIV RNA PCR testi, Rotor Gene Qiagen sisteminde çalışılmıştır. HIV RNA PCR kiti, plazma örnekleri için valide edilmiştir. Kullanılan sistemin kantitasyon aralığı 45-45.000.000 kopya/mL'dir. Saptama limiti 34,4 kopya/mL'dir.

Çalışmada CD4/CD8 oranı için sınır değer 0,5 (52), NLR için sınır değer ise 1,2 olarak belirlenmiştir (53).

Arteriyel sertlik ölçümleri kol bölgesinden ölçüm yapan Mobil-O-Graph arteriyograf sistemi (Mobil-O-Graph NG, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı.

Transtorasik ekokardiyografi görüntüleri "G.E.Vivid E95" cihazında alındı.

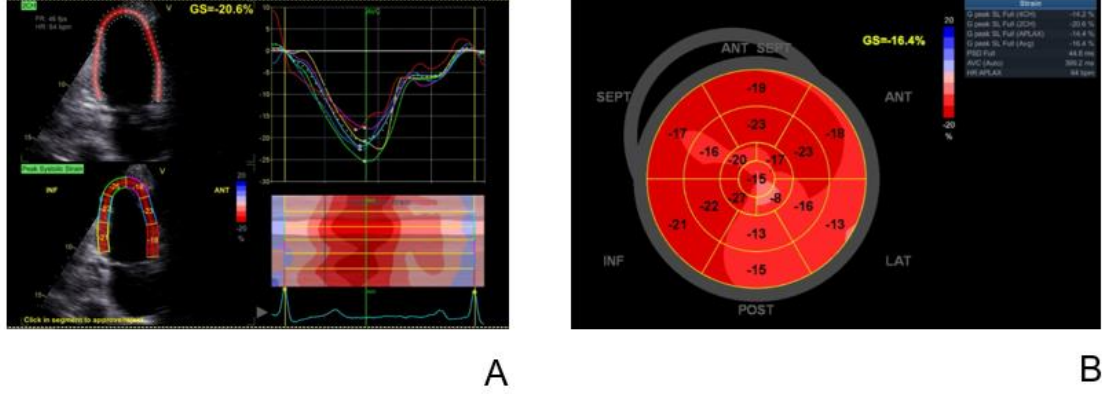
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Nabız dalga hızı analizi kol bölgesinden ölçüm yapan Mobil-O-Graph arteriyograf sistemi (Mobil-O-Graph NG, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, nabız basıncı, nabız, kalp çıkışı, kardiyak indeks, santral sistolik ve diyastolik kan basıncı, santral nabız basıncı, yansıtma büyüklüğü, augmentasyon indeksi, nabız dalga hızı verileri ölçüldü. Ölçümler gündüz saatlerinde sessiz, az ışıklı, 24-25 derece oda sıcaklığında, hastalar 30 dakika dinlendikten sonra supin pozisyonda yapıldı.

3.4. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirme Marmara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Farklılık olmaması adına bu konuda çok tecrübeli tek bir hekim tarafından görüntüler alındı ve değerlendirildi. Görüntüler "G.E.Vivid E95" cihazında alındı. Ekokardiyografi değerlendirme yöntemleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin yönlendirmelerine göre yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatarken parasternal (uzun aks, kısa aks) ve apikal 4 boşluk görüntüleri alındı. Görüntüler hastanın nefesini tutması sırasında üç ardışık siklus

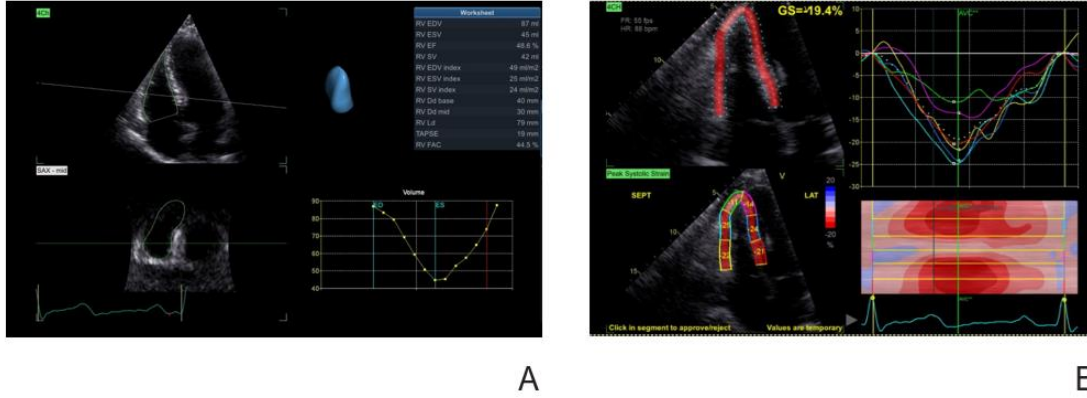
şeklinde alındı. Görüntü kayıtları alındıktan sonra veri güvenliği açısından kayıtlar ortak görüntüleme sistemine (INFINITY) yedeklendi.



Şekil 8. A – LV speckle tracking ekokardiyografi, B - LV global longitudinal strain Bull's eye görüntü.

Ekokardiyografi verileri olarak sol ventrikülün diyastol sonu çapı (LVED), sol ventrikülün sistol sonu çapı (LVES), interventriküler septum (IVS), sol ventrikül kas kitle indeksi (left ventricular mass index - LVMI), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) , sağ ventrikül sistol sonu çapı (RVES), sol ventrikül global longitudinal strain (LVGLS), sağ ventrikül global longitudinal strain (RVGLS), sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain (RVFWGLS), sol atriyumun hacim indeksi (LA Volume Index - LAVI), sol ve sağ atriyum strain (rezervuar ve conduit),

sağ atriyum hacim indeksi (RA Volume Index – RAVI), sol atriyum çapı, e', e' lateral, e' septal, E/e' bakıldı.



Şekil 9. A - RV 3D ekokardiyografik incelemesi, B - RV speckle tracking ekokardiyografi

3.5. İstatistik Analizleri

İstatistik analizleri için “Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22.0 for Windows, Chicago, IL, USA” yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin dağılımları “Kolmogorov-Smirnov” kriterlerine göre değerlendirildi. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ya da “Fisher’s exact” testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için independent samples student T test ve Anova; normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U testi veya Kruskal - Wallis testi kullanıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 09.02.2024 tarihinde değerlendirilmiş ve 09.2024.201 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay almıştır.



4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde takip edilen HIV ile enfekte hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve çalışma ile ilgili yazılı onam veren 121 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

HIV ile enfekte hastaların 103'ü (%85,1) erkek, 18'i (%14,9) kadın iken, sağlıklı gönüllülerin (kontrol grubu) 26'sı (%86,7) erkek, 4'ü (%13,3) kadındı ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak belirgin bir farklılık yoktu ($p=1,000$).

Hastaların yaş ortalaması $42,1 \pm 7,3$ yıl, gönüllülerinki $41,4 \pm 7,1$ yıl idi ($p=0,637$). Vücut Kitle İndeksi (VKİ) her iki grupta benzerdi. Hasta grubunda sigara kullanım öyküsü olan (aktif içici veya sigarayı bırakmış olanlar) 86 (%71,1) kişi varken, kontrol grubunda bu sayı 22 (%73,3) idi ($p=0,806$). Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı. ($p=0,774$).

Tablo 3. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri.

KATILIMCILARIN ÖZELLİKLERİ	HIV ile yaşayan bireyler (n=121)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	$42,1 \pm 7,3$	$41,4 \pm 7,1$	0,637
Erkek cinsiyet (n-%)	103 (%85,1)	26 (%86,7)	1,000
MSM (n-%)	36 (%29,8)	0	<0,001
VKİ (kg/m ²)	$26,1 \pm 3,8$	$26,9 \pm 3,8$	0,319
Ailede KVH öyküsü (n-%)	41 (%33,9)	11 (%36,7)	0,774
Sigara kullanım öyküsü (n-%)	86 (%71,1)	22 (%73,3)	0,806

Hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında hastalar ile sağlıklı gönüllüler erkek cinsiyet oranına göre yine benzer seçilmişti. Hasta gruplarında 36 hasta MSM olarak bulundu. Tüm gruplarda yaş, VKİ, KVH açısından aile öyküsü, sigara

kullanımı öyküsü gibi özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tablo 4. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri.

KATILIMCILARIN ÖZELLİKLERİ	Yeni tanı (n=31)	2-5 yıl (n=30)	5-10 yıl (n=30)	>10 yıl (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	40,1 ± 7,6	41,3 ± 7,6	42,5 ± 6,6	44,7 ± 6,7	41,4 ± 7,1	0,129
Erkek cinsiyet (n-%)	28 (%90,3)	25 (%83,3)	26 (%86,7)	24 (%80,0)	26 (%86,7)	0,829
MSM (n-%)	9 (%29,0)	8 (%26,7)	12 (%40,0)	7 (%23,3)	0	0,006
VKI (kg/m ²)	24,7 ± 2,9	26,2 ± 3,6	26,8 ± 4,2	26,6 ± 4,2	26,9 ± 3,8	0,137
Ailede KVH öyküsü (n-%)	9 (%29,0)	9 (%30,0)	15 (%50,0)	8 (%26,7)	11 (%36,7)	0,314
Sigara kullanım öyküsü (n-%)	23 (%74,2)	21 (%70,0)	24 (%80,0)	18 (%60,0)	22 (%73,3)	0,524

HIV ilişkili özelliklere bakıldığında hastaların ortalama tanı süresi 68 ± 53 aydı. Başlangıç CD4 sayısı 367 ± 214 /µL, başlangıç CD8 sayısı 1000 ± 577 /µL, başlangıç CD4/CD8 oranı 0,48 ± 0,49 iken, güncel CD4 sayısı 780 ± 340 /µL, güncel CD8 sayısı 933 ± 433 /µL, güncel CD4/CD8 oranı ise 0,99 ± 0,59 idi.

Hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında ise başlangıç CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı tüm gruplarda benzerdi (p=0,469 ve p=0,623).

Gruplar arasında güncel CD4/CD8 oranına göre istatistiksel anlamlı fark vardı (p=<0,001), yeni tanılı hastalarda CD4/CD8 oranı diğer tüm gruplardan anlamlı düşüktü, diğer gruplar bu orana göre benzer bulundu.

Tablo 5. Hastaların HIV ilişkili özellikleri.

HIV ilişkili özellikler	HIV ile yaşayan bireyler (n=121)	Yeni tanı (n=31)	2-5 yıl (n=30)	5-10 yıl (n=30)	>10 yıl (n=30)	p
Başlangıç viral yük (kopya/mL)	3581339 ± 26112303	10462156 ± 50282852	3103191 ± 11438422	369412 ± 1188519	161236 ± 194330	0,375
HIV tanı süresi (ay)	68 ± 53	7 ± 5	39 ± 11	87 ± 12	142 ± 24	<0,001
Viral süpresyon süresi (ay)	60 ± 43	6 ± 4	33 ± 13	75 ± 25	105 ± 31	<0,001
Başlangıç CD4 sayısı (/µL)	367 ± 214	337 ± 209	390 ± 213	405 ± 199	335 ± 236	0,469
Başlangıç CD8 sayısı (/µL)	1000 ± 577	1238 ± 657	948 ± 538	825 ± 370	983 ± 640	0,038
Güncel CD4 sayısı (/µL)	780 ± 340	542 ± 281	749 ± 326	881 ± 296	955 ± 313	<0,001
Güncel CD8 sayısı (/µL)	933 ± 433	1106 ± 611	820 ± 296	796 ± 321	1002 ± 359	0,012
Başlangıç CD4/CD8 oranı	0,48 ± 0,49	0,41 ± 0,60	0,56 ± 0,58	0,52 ± 0,28	0,44 ± 0,43	0,623
Güncel CD4/CD8 oranı	0,99 ± 0,59	0,57 ± 0,39	1,09 ± 0,68	1,27 ± 0,59	1,06 ± 0,45	<0,001

Hastaların ART rejimleri değerlendirildiğinde PI kullanımının %20,7 (n=25), NRTI kullanımının %96,7 (n=117), NNRTI kullanımının %7,4 (n=9), INSTI kullanımının %95 (n=115), ABC kullanımının %5 (N=6) olduğu görüldü.

Tablo 6. Hastaların ART rejimi özellikleri.

PI kullanımı (n-%)	25 (%20,7)
PI kullanım süresi (ay)	9 ± 21
NRTI kullanımı (n-%)	117 (%96,7)
NRTI kullanım süresi (ay)	62 ± 47
NNRTI kullanımı (n-%)	9 (%7,4)
NNRTI kullanım süresi (ay)	5 ± 21
INSTI kullanımı (n-%)	115 (%95,0)
INSTI kullanım süresi (ay)	48 ± 35
ABC kullanımı (n-%)	6 (%5,0)
ABC kullanım süresi (ay)	3 ± 15

Biyokimyasal belirteçlere bakıldığında hs-CRP değerlerinde hem hasta ve kontrol grubu arasında ($p=0,103$), hem de hastalar hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,351$). Troponin I değerleri ise yeni tanılı hastalarda ve kontrol grubunda benzer olup, diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p=0,034$).

Tüm hastaların ortalama başlangıç NLR değeri $2,42 \pm 2,20$ idi. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında yeni tanılı hastalarda bu değer $2,37 \pm 3,57$, 2-5 yıllık tanılı hastalarda $2,19 \pm 1,44$, 5-10 yıllık tanılı hastalarda $2,75 \pm 1,61$, >10 yıllık tanılı hastalarda ise $2,38 \pm 1,41$ idi, gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir ayrım bulunamadı. ($p=0,796$).

Güncel NLR değerine bakıldığında yeni tanılı hastalarda bu değer diğer gruplarla kıyaslamada daha yüksek bulunsa da ($2,16 \pm 1,77$) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda ve hastalık sürelerine göre ayrılmış gruplarda güncel NLR değeri benzerdi.

Tablo 7. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin biyokimyasal belirteçleri.

BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER	HIV ile yaşayan bireyler (n=121)	Kontrol (n=30)	p
NT-proBNP (ng/L)	17 ± 13	18 ± 16	0,807
Troponin I (ng/L)	2,4 ± 1,6	1,8 ± 1,3	0,065
hs-CRP (mg/L)	3,7 ± 5,1	2,1 ± 2,2	0,103
Güncel NLR	1,88 ± 1,07	1,73 ± 0,71	0,466

Tablo 8. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin biyokimyasal belirteçleri.

BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER	Yeni tanı (n=31)	2-5 yıl (n=30)	5-10 yıl (n=30)	>10 yıl (n=30)	Kontrol (n=30)	p
NT-proBNP (ng/L)	15 ± 9	19 ± 14	18 ± 16	16 ± 11	18 ± 16	0,717
Troponin I (ng/L)	1,8 ± 1,0	2,5 ± 1,8	2,7 ± 2,0	2,7 ± 1,2	1,8 ± 1,3	0,034
hs-CRP (mg/L)	3,5 ± 5,6	4,0 ± 6,7	2,8 ± 2,2	4,4 ± 5,2	2,1 ± 2,2	0,351
Güncel NLR	2,16 ± 1,77	1,99 ± 0,77	1,81 ± 0,53	1,57 ± 0,70	1,73 ± 0,71	0,178

Hastalar ile sağlıklı gönüllülerde arteriyel sertlik ölçümünde bakılan parametrelerden biri olan nabız sayısında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$). Nabız sayısı diğer tüm gruplar ile kıyaslamada kontrol grubunda anlamlı düşük bulundu ($75 \pm 8,6/\text{dk}$, $p=0,011$). Augmentasyon indeksinde ise hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunsa da ($p=0,01$), tüm gruplar değerlendirildiğinde fark bulunmadı ($p=0,072$). Augmentasyon indeksi hastalarda daha yüksekti.

Hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında diğer arteriyel sertlik ölçümü parametrelerinin benzer olduğu görüldü.

Tablo 9. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin arteriyel sertlik ölçümü değerleri.

ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜ PARAMETRELERİ	HIV ile yaşayan bireyler (n=121)	Kontrol (n=30)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122 ± 14	119 ± 12	0,304
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	83 ± 10	80 ± 9	0,227
Ortalama arter basıncı (mmHg)	101 ± 11	98 ± 9	0,204
Nabız basıncı (mmHg)	40 ± 10	39 ± 10	0,803
Nabız (/dk)	84 ± 14	75 ± 8,6	<0,001
Kalp çıkışı (L/dk)	5,0 ± 0,7	5,1 ± 0,7	0,479
Kardiyak indeks (L/dk*1/m²)	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,4	0,622
Santral sistolik kan basıncı (mmHg)	113 ± 13	111 ± 11	0,413
Santral diyastolik kan basıncı (mmHg)	84 ± 11	81 ± 9	0,168
Santral nabız basıncı (mmHg)	29 ± 9	29 ± 9	0,994
Yansıtma büyüklüğü (%)	59 ± 9	58 ± 10	0,660
Augmentasyon indeksi (%)	20,7 ± 11,8	14,7 ± 9,6	0,01
PWV (Pulse Wave Velocity) (m/s)	6,4 ± 0,9	6,2 ± 0,8	0,328

Tablo 10. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin arteriyel sertlik ölçümü değerleri.

ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜMÜ PARAMETRELERİ	Yeni tanı (n=31)	2-5 yıl (n=30)	5-10 yıl (n=30)	>10 yıl (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124 ± 12	122 ± 20	119 ± 11	124 ± 11	119 ± 12	0,565
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83 ± 10	82 ± 14	80 ± 8	84 ± 8	80 ± 9	0,392
Ortalama arter basıncı (mmHg)	102 ± 9	100 ± 17	98 ± 8	103 ± 8	98 ± 9	0,332
Nabız basıncı (mmHg)	40 ± 11	39 ± 10	39 ± 11	39 ± 10	39 ± 10	0,983
Nabız (/dk)	86 ± 14	81 ± 17	86 ± 14	81 ± 12	75 ± 8,6	0,011
Kalp çıkışı (L/dk)	5,0 ± 0,6	5,1 ± 1,0	5,0 ± 0,7	4,9 ± 0,5	5,1 ± 0,7	0,899
Kardiyak indeks (L/dk*1/m ²)	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,4	0,457
Santral sistolik kan basıncı (mmHg)	113 ± 10	112 ± 21	110 ± 10	116 ± 9	111 ± 11	0,484
Santral diastolik kan basıncı (mmHg)	85 ± 10	84 ± 15	82 ± 8	86 ± 9	81 ± 9	0,330
Santral nabız basıncı (mmHg)	28 ± 7	29 ± 8	29 ± 8	31 ± 11	29 ± 9	0,689
Yansıtma büyüklüğü (%)	57 ± 10	59 ± 8	58 ± 8	63 ± 9	58 ± 10	0,138
Augmentasyon indeksi (%)	21,7 ± 8,5	19,7 ± 13,7	20,1 ± 12,3	21,3 ± 12,7	14,7 ± 9,6	0,072
PWV (Pulse Wave Velocity) (m/s)	6,2 ± 0,8	6,3 ± 0,9	6,3 ± 1,0	6,6 ± 0,8	6,2 ± 0,8	0,268

Ekokardiyografik ölçümler değerlendirildiğinde e', e' lateral ve e' septal değerlerinin hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,006$). LVGLS değeri de hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($<0,001$). Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında LVGLS ve RVFWGLS değerlerinde

gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. On yıl üzeri tanılı hastalarda hem LVGLS, hem de RVFWGLS değeri sağlıklı gönüllülerden düşük bulundu. İki - beş yıl tanılı hastalarda LVGLS değeri, 5-10 yıl tanılı hastalarda RVFWGLS değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. LAcon değerine bakıldığında ise hem 2-5 yıl, hem 5-10 yıl, hem de 10 yıl üzeri tanılı hastaların LAcon değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,012$). RVES değeri hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı düşük bulundu ($p=0,029$), tüm gruplar değerlendirildiğinde ise farklılık yoktu ($p=0,109$).

Tablo 11. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ekokardiyografik ölçüm değerleri.

EKOKARDİYOGRAFİK ÖLÇÜMLER	HIV ile yaşayan bireyler (n=121)	Kontrol (n=30)	p
Sol atriyum (mm)	33 ± 4	34 ± 3	0,317
LVED (mm)	46 ± 4	46 ± 3	0,699
LVES (mm)	30 ± 4	30 ± 3	0,894
IVS (mm)	10 ± 1	10 ± 1	0,841
LVMI (g/m ²)	60 ± 7	60 ± 6	0,799
LVEF 3D (%)	57 ± 5	58 ± 7	0,149
e' (cm/sn)	0,68 ± 0,14	0,79 ± 0,15	<0,001
e' lateral (cm/sn)	14,5 ± 3,8	16,9 ± 3,4	0,002
e' septal (cm/sn)	11,0 ± 2,8	12,7 ± 2,9	0,006
E/e'	5,6 ± 1,4	5,4 ± 1,0	0,621
RVES (cm/sn)	15,6 ± 2,7	16,8 ± 2,8	0,029
LVGLS (%)	17,0 ± 2,3	19,7 ± 2,1	<0,001
RVGLS (%)	18,9 ± 2,8	20,4 ± 2,8	0,007
RVFWGLS (%)	21,4 ± 4,4	24,1 ± 3,6	0,001
LAVI (ml/m ²)	34,5 ± 13,3	37,3 ± 9,6	0,293
LAres (%)	30,8 ± 7,3	33,9 ± 9,4	0,051
LAcon (%)	17,7 ± 5,7	20,5 ± 8,1	0,028
RAVI (ml/m ²)	36,7 ± 14,4	38,1 ± 10,1	0,619
RAres (%)	36,2 ± 10,5	38,4 ± 12,6	0,329
RAcon (%)	22,1 ± 8,4	24,3 ± 9,9	0,203

LVED - sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVES - sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS - interventriküler septum, LVMI - left ventricular mass index, LVEF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, RVES – sağ ventrikül sistol sonu çapı, LVGLS - LV global longitudinal strain , RVGLS - RV global longitudinal strain, RVFWGLS - RV free wall longitudinal strain, LAVI - LA Volume Index, LAres - LA reservoir strain, LAcon – LA conduit strain, RAVI - RA Volume Index, RAres - RA reservoir strain, RAcon – RA conduit strain

Tablo 12. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ekokardiyografik ölçüm değerleri.

EKOKARDIYOĞRAFIK ÖLÇÜMLER	Yeni tanı (n=31)	2-5 yıl (n=30)	5-10 yıl (n=30)	>10 yıl (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sol atriyum (mm)	32 ± 4	34 ± 4	34 ± 3	34 ± 4	34 ± 3	0,312
LVED (mm)	46 ± 5	46 ± 5	47 ± 3	46 ± 4	46 ± 3	0,889
LVES (mm)	30 ± 4	31 ± 6	30 ± 5	31 ± 4	30 ± 3	0,869
IVS (mm)	10 ± 1	11 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	0,907
LVMI (g/m ²)	61 ± 6	61 ± 7	59 ± 7	60 ± 6	60 ± 6	0,834
LVEF 3D (%)	57 ± 5	56 ± 6	56 ± 5	57 ± 5	58 ± 7	0,538
e' (cm/sn)	0,70 ± 0,15	0,68 ± 0,14	0,68 ± 0,12	0,68 ± 0,15	0,79 ± 0,15	0,013
e' lateral (cm/sn)	15,5 ± 4,4	13,6 ± 3,3	14,6 ± 3,6	14,1 ± 3,5	16,9 ± 3,4	0,007
e' septal (cm/sn)	11,8 ± 3,6	10,7 ± 2,4	11,2 ± 2,4	10,4 ± 2,7	12,7 ± 2,9	0,019
E/e'	5,3 ± 1,2	5,8 ± 1,5	5,5 ± 1,5	5,7 ± 1,4	5,4 ± 1,0	0,568
RVES (cm/sn)	15,7 ± 2,8	15,0 ± 2,4	16,1 ± 2,8	15,6 ± 2,8	16,8 ± 2,8	0,109
LVGLS (%)	17,5 ± 2,3	16,7 ± 2,4	17,2 ± 2,0	16,7 ± 2,6	19,7 ± 2,1	<0,001
RVGLS (%)	19,2 ± 2,9	19,2 ± 2,9	18,6 ± 2,4	18,6 ± 2,8	20,4 ± 2,8	0,069
RVFWGLS (%)	22,1 ± 3,4	21,5 ± 4,0	20,7 ± 3,9	21,4 ± 5,8	24,1 ± 3,6	0,028
LAVI (ml/m ²)	36,0 ± 14,4	33,8 ± 13,4	35,0 ± 14,6	33,4 ± 11,0	37,3 ± 9,6	0,760
LAres (%)	33,3 ± 8,8	28,6 ± 5,3	30,2 ± 6,6	30,8 ± 7,5	33,9 ± 9,4	0,052
LAcon (%)	20,3 ± 6,9	16,0 ± 4,5	17,3 ± 5,6	17,2 ± 4,9	20,5 ± 8,1	0,012
RAVI (ml/m ²)	36,4 ± 14,7	39,4 ± 12,4	37,7 ± 16,0	33,2 ± 14,2	38,1 ± 10,1	0,468
RAres (%)	38,4 ± 11,3	34,8 ± 8,8	36,2 ± 10,1	35,2 ± 11,8	38,4 ± 12,6	0,566
RAcon (%)	23,5 ± 8,7	20,9 ± 6,8	22,2 ± 9,1	21,7 ± 8,9	24,3 ± 9,9	0,555

Tablo 13'de gösterildiği gibi, hastaların güncel CD4/CD8 oranına göre ayrılmış gruplarında bakılan biyokimyasal belirteçlerde ve ölçüm parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Tablo 13. Hastalarda güncel CD4/CD8 oranı ile değişkenlerin karşılaştırılması (CD4/CD8 oranı sınır değeri: 0,5).

DEĞİŞKENLER	CD4/CD8 ORANI		p
	≤0,5 (n=30)	>0,5 (n=91)	
Yaş (yıl)	41,4 ± 7,8	42,4 ± 7,1	0,527
Erkek cinsiyet (n-%)	25 (%83,3)	78 (%85,7)	0,771
Güncel CD4 sayısı(/μL)	410 ± 199	901 ± 284	<0,001
Güncel CD8 sayısı (/μL)	1250 ± 575	828 ± 314	<0,001
Güncel CD4/CD8 oranı	0,33 ± 0,13	1,21 ± 0,52	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	18 ± 13	17 ± 13	0,694
Troponin I (ng/L)	2,1 ± 1,0	2,5 ± 1,7	0,175
hs-CRP (mg/L)	4,7 ± 6,2	3,4 ± 4,7	0,227
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125 ± 9	121 ± 15	0,271
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84 ± 9	82 ± 11	0,307
Ortalama arter basıncı (mmHg)	103 ± 7	100 ± 12	0,135
Nabız basıncı (mmHg)	40 ± 11	39 ± 10	0,638
Nabız (/dk)	82 ± 13	84 ± 15	0,362
Augmentasyon indeksi (%)	17,6 ± 10,0	21,8 ± 12,2	0,096
PWV (Pulse Wave Velocity) (m/s)	6,4 ± 0,8	6,4 ± 0,9	0,940
Sol atriyum (mm)	34 ± 4	33 ± 4	0,386
LVEF 3D (%)	56 ± 5	57 ± 6	0,730
LVGLS (%)	16,9 ± 2,4	17,1 ± 2,3	0,750
RVGLS (%)	20,0 ± 3,0	18,7 ± 2,7	0,140
RVFWGLS (%)	22,5 ± 5,2	21,1 ± 4,0	0,127
LAVI (ml/m ²)	36,8 ± 14,6	33,8 ± 12,8	0,277
LAVES (%)	31,5 ± 8,4	30,5 ± 6,9	0,543
LAVES (%)	18,7 ± 6,6	17,4 ± 5,4	0,276
RAVI (ml/m ²)	39,5 ± 17,0	35,7 ± 13,	0,210
RAVES (%)	36,2 ± 10,6	36,2 ± 10,5	0,991
RAVES (%)	23,0 ± 8,3	21,8 ± 8,4	0,500

Tablo 14’de hastaların güncel NLR değerine göre ayrılmış gruplarında biyokimyasal belirteçler ve ölçüm parametreleri gösterilmiştir. Güncel CD4 sayısı her iki grupta benzer olsa da, güncel CD8 sayısı NLR değeri 1,2’den yüksek olan grupta daha düşük bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,006). NT- proBNP değeri NLR değeri 1,2’nin üstünde olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Biyokimyasal belirteçlerden Troponin I ve hs - CRP değerleri her iki grupta benzerdi.

Arteriyel sertlik ölçüm değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ekokardiyografik bulgulardan ise LVEF 3D NLR değeri 1,2'den düşük olan grupta, LAres değeri ise 1,2'den yüksek olan grupta daha düşük bulundu ve bu farklılıklar istatistiksel anlamlı idi. Diğer ekokardiyografik bulgular her iki grupta benzer idi.

Tablo 14. Hastalarda güncel NLR değeri ile değişkenlerin karşılaştırılması (NLR sınır değeri:1,2).

DEĞİŞKENLER	NLR		p
	<1,2 (n=23)	≥1,2 (N=98)	
Yaş (yıl)	42,1 ± 8,5	42,1 ± 7,0	0,999
Erkek cinsiyet (n-%)	22 (%95,7)	81 (%82,7)	0,191
Güncel CD4 sayısı(/μL)	876 ± 284	757 ± 349	0,132
Güncel CD8 sayısı (/μL)	1269 ± 639	854 ± 326	0,006
Güncel CD4/CD8 oranı	0,84 ± 0,40	1,03 ± 0,63	0,077
Güncel NLR	0,90 ± 0,2	2,1 ± 1,1	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	13 ± 8	18 ± 13	0,011
Troponin I (ng/L)	2,6 ± 1,2	2,4 ± 1,7	0,676
hs-CRP (mg/L)	4,9 ± 8,2	3,4 ± 4,1	0,417
Sistolik kan basıncı (mmHg)	123 ± 15	122 ± 14	0,654
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	84 ± 7	82 ± 11	0,499
Ortalama arter basıncı (mmHg)	102 ± 10	100 ± 12	0,491
Nabız basıncı (mmHg)	40 ± 11	39 ± 10	0,905
Nabız (/dk)	81 ± 12	84 ± 15	0,252
Augmentasyon indeksi (%)	18,9 ± 9,5	21,2 ± 12,3	0,411
PWV (Pulse Wave Velocity) (m/s)	6,5 ± 1,2	6,3 ± 0,8	0,571
Sol atriyum (mm)	34 ± 4	33 ± 4	0,363
LVEF 3D (%)	55 ± 4	57 ± 6	0,039
LVGLS (%)	16,3 ± 2,5	17,2 ± 2,3	0,109
RVGLS (%)	19,1 ± 2,9	18,9 ± 2,7	0,774
RVFWGLS (%)	21,4 ± 4,9	21,5 ± 4,2	0,917
LAres (%)	33,7 ± 7,6	30,1 ± 7,1	0,029
LAcon (%)	19,2 ± 6,9	17,4 ± 5,4	0,161
RAres (%)	34,2 ± 11,9	36,7 ± 10,2	0,311
RAcon (%)	21,9 ± 9,5	22,1 ± 8,1	0,899

HIV ile enfekte 72 hastada hs-CRP değeri 3 mg/L'nin altında, 49 hastada 3 mg/L'nin üzerinde bulundu. Her iki grupta EKO bulguları karşılıklı değerlendirildiğinde LVGLS, LAres, LAcon değerleri hs-CRP değeri 3 mg/L'nin üstünde olan hastalarda anlamlı düşük bulundu. Diğer değerlerde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 15. Hastalarda hs-CRP değeri ile değişkenlerin karşılaştırılması (hs-CRP sınır değeri:3 mg/L).

DEĞİŞKENLER	hs-CRP (mg/L)		p
	<3 (n=72)	≥3 (n=49)	
Yaş (yıl)	41,7 ± 7,6	42,8 ± 6,8	0,410
Erkek cinsiyet (n-%)	63 (%87,5)	40 (%81,6)	0,373
Güncel CD4/CD8 oranı	1,00 ± 0,52	0,99 ± 0,70	0,944
Augmentasyon indeksi (%)	20,9 ± 11,0	20,6 ± 13,0	0,895
PWV (Pulse Wave Velocity) (m/s)	6,3 ± 1,0	6,4 ± 0,8	0,580
LVEF 3D (%)	57 ± 6	56 ± 5	0,576
LVGLS (%)	17,4 ± 2,2	16,4 ± 2,4	0,013
RVGLS (%)	18,9 ± 2,7	18,8 ± 2,9	0,645
RVFWGLS (%)	21,6 ± 4,1	21,2 ± 4,8	0,672
LAres (%)	31,9 ± 7,9	29,1 ± 5,94	0,044
LAcon (%)	18,6 ± 6,2	16,4 ± 4,7	0,035
RAres (%)	36,3 ± 9,8	36,1 ± 11,7	0,932
RAcon (%)	22,7 ± 7,5	21,2 ± 9,4	0,338

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğimizde takip edilen HIV ile enfekte hastalar ve sağlıklı gönüllüler arteriyel sertlik ölçümü ve ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Hastalar ve sağlıklı gönüllülerin ölçüm değerlerini karşılaştırmalı incelemeyi amaçladık.

HIV ile yaşayan bireylerde, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri genel popülasyona göre daha yaygındır ve bunlar arasında sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom bulunmaktadır (54). Bu sebeple katılımcıları seçerken hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Sigara kullanımı hem hastalık süresine göre gruplara ayrılmış hastalarda hem de sağlıklı gönüllülerde benzer orandaydı ($p=0,524$). Vücut kitle indeksi hastalarda ortalama $26,1 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$, sağlıklı gönüllülerde ise $26,9 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$ bulunmuştur ($p=0,319$). Erkek cinsiyetin ve ileri yaşın kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu göz önünde bulundurularak >65 yaş bireyler çalışmaya dahil edilmemiş, katılımcılar ise tüm gruplarda yaş ve cinsiyet özelliğine göre benzer seçilmiştir. Ailede KVH öyküsüne göre de gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı ($p=0,314$).

Antiretroviral tedavi, HIV ile yaşayan bireylerin yaşam kalitesini artırmak ve yaşam sürelerini uzatmak amacıyla kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda etkin ART rejimi ile 2-5, 5-10, >10 yıllık tanıli hastalarda "CD4/CD8 $\geq$ 1" hedefine ulaşıldığı görüldü. Ancak, ART'nin uzun süreli kullanımı, HIV pozitif bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (55-57). Ayrıca, PI, NNRTI, abakavir gibi antiretrovirallerin HIV ile yaşayan bireylerin KVH'ye karşı duyarlılığını potansiyel olarak artırabildiği bilinmektedir (58). Çalışmamızdaki hastalarda PI kullanımının %20,7 ($n=25$), NNRTI

kullanımının %7,4 (n=9), abakavir kullanımının %5 (n=6) olduğu görüldü. Kullanım süreleri ise sırasıyla 9 ± 21 , 5 ± 21 , 3 ± 15 ay olarak bulunmuştur.

Tüm hastalar incelendiğinde CD4/CD8 oranı $0,99 \pm 0,59$ olarak bulunmuştur. Serrão ve ark.'nın çalışmasında bu oran 0.80 (0.10–3.40) olarak görüldü. Çalışmaya 50 yaş üzeri hastalar alınmış ve hastalık süresi ortalama 12.0 ± 6.2 (1–29) olarak bulunmuştur (59). Mutoh ve ark. tarafından 752 hastayla yapılan çalışmada ise CD4/CD8 oranı 0,89 (95% CI, .86 -.93) olarak sapanmıştır (60). Hastalarımızın CD4/CD8 oranının, benzer çalışmalardaki sonuçlardan daha yüksek olduğu görüldü.

Mevcut ilaçlarla elde edilen yüksek virolojik baskılanma oranlarına rağmen, bazı hastalar tam bağışıklık restorasyonuna ulaşamamaktadır. Bu durum, kısmen yüksek CD8 sayısına atfedilebilen düşük CD4/CD8 oranının devam etmesiyle kendini göstermektedir.

Değerlendirilen kanıtlara dayanarak, antiretroviral tedavi alan HIV ile yaşayan bireylerde düşük CD4/CD8 oranları, yüksek oranlara sahip olanlara kıyasla mortalite riskinde üç kattan fazla bir artışla ilişkilendirilebilir. Komorbiditeler ve mortaliteyi içeren bileşik sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, düşük CD4/CD8 oranları ile AIDS, AIDS dışı olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında yüksek risk ile ilişki bulunmuştur. HIV ile yaşayan ve virolojik baskılama altında olan genç erkeklerde düşük CD4/CD8 oranı, diğer klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte daha yüksek koroner ateroskleroz prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca önceki çalışmalar, artmış CD8+T lenfosit aktivasyonu ve sürekli yüksek CD8 sayısı ile AIDS ve AIDS dışı olay riskinde artış arasında bir korelasyon ortaya koymuştur (52).

Çalışmamızda hastalar CD4/CD8 oranına göre 2 grupta incelendi, sınır değer olarak 0,5 kabul edildi. Ron ve ark.'ları düşük oranların immün yaşlanma ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu desteklediği çalışmaları göz önünde bulundurarak, 0,5'in altındaki değerleri klinik olarak anlamlı kabul etmiştir.

ART ile viral supresyon sağlanan, ancak CD4/CD8 oranı 0,5'in altında olan hastalarda hem mortalite ve morbidite riski hem de AIDS dışı olay insidansı yüksek bulunmuştur (52). Çalışmamızda ise hem EKO bulguları hem de arteriyel sertlik ölçümü sonuçları değerlendirildiğinde hastalar arasında farklılık bulunmadı. CD4/CD8 oranı <0,5 olan hasta sayısının az olması (n=30), sonuçlarda istatistiksel anlamlı farklılık olmamasının sebebi olabilir.

Çalışmalar, BNP ve NT-proBNP'nin ventriküler disfonksiyonun tanı ve prognozunda ve akut koroner sendromların prognozunda değerli olduğunu göstermiştir. Bu biyobelirteçler, genel popülasyonda ve HIV ile yaşayan bireylerde vasküler olayların risk belirteci olarak kabul edilmektedir. HIV ile enfekte hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri, artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir, bu da bu belirteçlerin HIV hastalarının yönetiminde önemli olabileceğini göstermektedir (61). Duprez ve ark. yüksek NT-proBNP seviyelerinin artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu ve bu artmış riskin, temel IL-6, hs-CRP ve D-dimer gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri için yapılan düzenlemelerden sonra da devam ettiğini göstermiştir (62). Hsue ve ark.'nın çalışmasında plazma NT-proBNP düzeyleri 227 katılımcı üzerinde değerlendirilmiş; HIV ile enfekte hastalarda NT-proBNP düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.002) ve yüksek düzeyler daha yüksek sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir (p=0.005). NT-proBNP ile diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki gözlenmemiştir (p=0.84) (63). Çalışmamızda ise hem hasta ve kontrol grubu arasında (p=0,807), hem de hastalar hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında NT-proBNP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,717), tüm katılımcılarda sonuçlar normal aralıkta idi. Erqou ve ark.'nın çalışmasında tedavi ile viral kontrol sağlandıktan sonra NT-proBNP değerlerinde, akut fazla kıyaslamada anlamlı düşüş gözlenmiştir (64). HIV ile enfekte hastalarda NT-proBNP ile ilgili belirli sınır değerlere dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bu sınır değerler çalışma metodolojilerine,

örnekleme alınan popülasyona ve çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgeye bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Önceki çalışmalar, hs-CRP ve Troponin I gibi biyokimyasal belirteçlerin, kardiyak risk tahmin sistemlerinin iyileştirilmesinde umut vaat edebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda Troponin I değerleri hem hastalarda hem de kontrol grubunda normal aralıkta idi. Ahmed ve ark.'nın çalışmasında da katılımcıların çoğunluğunun Troponin I seviyelerinin tespit edilemeyecek düzeyde olduğu, yalnızca her üç hastadan birinin tespit sınırının üzerinde seviyeler gösterdiği bulunmuştur (65). Çalışmamızda yeni tanılı hastalarda ve kontrol grubunda değerler benzer bulundu ve bu değerler diğer gruplara göre anlamlı düşüktü ($p=0,034$). Bu sonuç hastalık süresi arttıkça enflamasyon biyobelirteçlerindeki yükselme hipoteziyle uyumludur. Gelişmiş ülkelerde yapılan önceki çalışmalar, akut HIV enfeksiyonu sırasında troponin seviyelerinin daha yüksek olduğunu, ancak viremi kontrolü sağlandıktan sonra üç kat düştüğünü göstermiştir (65). Butler ve ark. ise çalışmalarında diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda Troponin I değerlerini daha yüksek bulmuştur (3,6 [2,6 – 5,1]) (66). Çalışmamızdaki gruplar arasındaki Troponin I değerine göre olan bu farklılık literatürdeki çoğu sonuçlardan farklı bulunmuştur.

Yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP), enflamasyonun bir göstergesi olarak kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Hs-CRP seviyeleri, enflamasyon derecesini ve dolayısıyla kardiyovasküler riskin nasıl değiştiğini gösterebilir. Hs-CRP seviyeleri, kardiyovasküler olaylar için risk belirleyici olarak kullanıldığı araştırmalara dayanarak 3 sınıfta incelenmektedir:

- Düşük Risk: hs-CRP < 1 mg/L;
- Orta Risk: hs-CRP 1-3 mg/L;
- Yüksek risk: hs-CRP >3 mg/L (67).

Çalışmamızda hs-CRP değerlerinde hem hasta ve kontrol grubu arasında ($p=0,103$), hem de hastalar hastalık sürelerine göre gruplara ayrıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ayrım gözlenmedi ($p=0,351$). Ancak hastaların hs-CRP değerleri ortalama $3,7 \pm 5,1$ mg/L iken, sağlıklı gönüllülerde bu değer $2,1 \pm 2,2$ mg/L bulundu. Hastalık sürelerine göre gruplara ayrılmış hastalarda >10 yıl, 2-5 yıl ve yeni tanılı hastalarda hs-CRP değerleri 3 mg/L üzerinde iken, 5-10 yıl tanılı hastalarda $2,8 \pm 2,2$ mg/L bulundu. Ridker ve ark.'nın bir çalışmasında hs-CRP > 3 mg/L olan bireylerde kardiyovasküler olayların daha yaygın olduğu bulunmuştur (68). Başka bir çalışmada ise yüksek hs-CRP seviyeleri (hs-CRP > 3 mg/L) olan hastaların, düşük hs-CRP seviyelerine kıyasla daha yüksek kardiyovasküler risk taşıdığı bulunmuştur (69). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LVGLS, LAres, LAcon değerleri hs-CRP değeri 3 mg/L'nin üstünde olan hastalarda anlamlı düşük bulundu.

Geleneksel kardiyovasküler risk değerlendirme algoritmaları, örneğin Framingham Risk Skoru (FRS), genel nüfus için geliştirilmiştir ve HIV ile enfekte bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini düşük tahmin ettikleri gösterilmiştir. Aslında, FRS'nin aynı değişkenlerini kullanan, ancak yeni katsayı tahminleri içeren özel bir algoritma, HIV ile enfekte bireyler üzerinde yapılan büyük, çok merkezli kohort çalışmasında (DAD kohortu) geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu algoritmalar HIV ile enfekte hastalarda KVH riskini doğru bir şekilde tahmin edemeyebilir, çünkü uzun süreli etkili kombine antiretroviral tedavi altında bile kronik enflamasyon ve immün aktivasyon gibi ek HIV ile ilişkili risk faktörleri mevcuttur. Son zamanlarda, nötrofil/lenfosit oranı, çeşitli KVH'lerde daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilen basit ve güvenilir bir sistemik inflamatuvar belirteç olarak önerilmiştir. NLR ayrıca HIV'li bireylerde AIDS tanımı dışındaki kanser ve non-Hodgkin lenfoma için mortaliteyi öngörmede faydalı bulunmuştur (70).

NLR için belirli bir sınır değer olmasa da, yüksek değerler AIDS dışı komorbiditeler için önemli bir risk belirteçidir. Quiros-Roldan ve ark.'nın

çalışmasında bu sınır değeri 1,2 olarak belirlenmiş ve daha yüksek NLR, ilk kardiyovasküler olayın kümülatif insidansındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (53).

Çalışmamızda hastalar NLR'nin 1,2 sınır değerine göre 2 grupta incelenmiştir. 98 hastada NLR değeri 1,2 ve üzerinde bulunmuştur. Güncel CD4 sayısı her iki grupta benzer olsa da, güncel CD8 sayısı NLR değeri 1,2'den yüksek olan grupta daha düşük bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,006$). HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde CD8+ T hücrelerinde artan aktivasyon ve proliferasyon, kronik dönemde fonksiyonel tükenmeye yol açabilir. Antiretroviral tedavi, bu hücrelerin stabilizasyonunda ve bağışıklık sisteminin genel iyileşmesinde önemli bir rol oynar. NLR değerinin daha yüksek olması daha yoğun enflamasyonu destekler ve CD8+ T hücrelerinin hem fonksiyonel hem de sayı olarak azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Kardiyak biyobelirteç olan NT-proBNP değeri de NLR'nin 1,2'nin üstünde olduğu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Ekokardiyografik bulgulardan LAres değerinin NLR'nin 1,2'den yüksek olduğu grupta daha düşük bulunması NLR'nin KVH riski belirteci olmasıyla ilgili çalışmalarla uyumlu bulundu. LVEF 3D NLR değeri 1,2'den düşük olan grupta anlamlı düşük bulundu. Bu sonucun daha önce yapılmış çalışmalarla uyumsuz olma sebebi olarak gruptaki hasta sayısındaki fark görülebilir. Diğer ekokardiyografik bulgular ve arteriyel sertlik ölçümü değerleri her iki grupta benzer idi.

Katılımcıların arteriyel sertlik ölçümü sırasında bakılan değerlerinden biri de nabız dalga hızı – PWV'dir (Pulse Wave Velocity). PWV kan basıncı dalgasının damarlar boyunca ne kadar hızlı hareket ettiğini ölçer. Yüksek PWV değerleri, damarların daha sert olduğunu gösterir. Damarlar sertleştikçe, kan basıncı dalgasının hareket hızı artar. Bu sertlik genellikle yaşlanma, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz gibi durumlarla ilişkilidir. Artan arteriyel sertlik, yüksek PWV değerleri ile gösterilir ve bu durum, kardiyovasküler olayların daha yüksek

riski ile ilişkilidir. Bu, kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortaliteyi öngören bir markerdir (71).

Rider ve ark.'nın çalışmasında PWV değeri, HIV ile yaşayan ve metabolik sendromu olmayan bireylerde ($n=73$, $PWV= 6.2 \pm 1.9$ m/s) HIV serolojisi negatif ve metabolik sendromu olmayan bireylerden ($n=92$, $PWV = 5.6 \pm 1.0$ m/s) daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p < 0.001$) (72).

Mulè ve ark.'nın yaptığı meta-analizde antiretroviral tedavi alan HIV pozitif ($n = 3348$) bireyler ile HIV negatif ($n = 2547$) bireylerin karşılaştırmasını içeren 22 çalışmada, ART alan HIV pozitif bireylerde HIV negatif bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek PWV değerleri ($p < 0.001$) saptanmıştır (73).

Çalışmamızda hastalar ($n=121$) ve kontrol grubu ($n=30$) karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde ise PWV değeri normal aralıkta olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,328$). Ancak hastalarda PWV değeri daha yüksekti ($PWV= 6,4 \pm 0,9$ m/s). Hastalar hastalık süresine göre gruplara ayrılarak incelendiğinde ise en yüksek değer 10 yılın üzerinde tanısı olan hastalarda görüldü, istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı ($p=0,268$).

Kaluba ve ark.'nın çalışmasında da hem HIV pozitif ($n=48$), hem de HIV negatif ($n=26$) bireylerde cfPWV (*carotid-femoral pulse wave velocity*) ve crPWV (*carotid-radial pulse wave velocity*) değerleri normal aralıktaydı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak PWV değerleri HIV pozitif bireylerde daha yüksekti (74).

PWV ölçümünün diğer türevleri arasında, merkezi aortik arter yansıma dalgasının artışı ölçen ve damar uyumu için daha hassas bir marker olduğu belirtilen augmentasyon indeksi (Alx) yer alır. Arter duvarlarının esnekliği ve damar sağlığı hakkında önemli bilgiler sunar. Yüksek Alx değerleri, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diğer vasküler problemlerin artmış riski ile ilişkilidir. Alx, HIV pozitif bireylerde ve diğer kronik hastalıklarda damar

sağlığını izlemek için kullanılabilir. Çalışmamızda hastalarda Alx değeri anlamlı yüksek bulundu (Alx: $20,7 \pm 11,8$, $p=0,01$). Hastalık süresine göre gruplara ayrıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,072$). Yeni tanılı ve 10 yıldan fazla tanılı hastalarda bu değer daha yüksekti. Kaluba ve ark.nın çalışmasında da Alx HIV ile yaşayan bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (74).

HIV enfeksiyonu, artmış PWV ile ilişkilidir. Bu klinik ölçüm, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilen aortik sertliğin göstergesidir. Bu olumsuz etkinin büyüklüğü, güçlü bir kardiyovasküler risk faktörü olan metabolik sendromda görülen etkiyle benzerdir. HIV hastalarındaki vasküler değişikliklerin mekanizması, HIV virüsünün vasküler fonksiyon üzerindeki doğrudan etkilerine ikincil olabilir, bu etkiler arasında endotelyal fonksiyonun doğrudan değişimi, enflamasyon ve aort duvarındaki vasküler düz kas hücresi işleyişi ve ekstra-sellüler matriks bileşiminin modifikasyonu bulunmaktadır. Çalışmalar, ART'nin endotelyal aktivasyonu bir ölçüde azaltabileceğini göstermiş olsa da, HIV enfeksiyonunun etkilerini tamamen hafifletmediği görülmektedir, bu da tam virolojik baskılama sırasında bile endotelyal disfonksiyonun devam ettiğini ve ateroskleroza (ve aşırı kardiyovasküler riski) teşvik etmeye devam ettiğini öne sürmektedir (75, 76).

Rider ve ark.'nın çalışmasında PWV yaş, BMI, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, visseral yağ kitlesi, açlık serum glukozu ve hs-CRP seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. HIV enfeksiyonu, mevcut CD4 sayısı ve sigara içme durumu da PWV ile pozitif korelasyon göstermiştir. Önemli olarak, ART süresi, antiretroviral sınıf, viral yük ve nadir CD4 sayısı ile aortik PWV arasında bir ilişki bulunmamıştır (72). Çalışmamızda ise enflamasyon biyobelirteçleri olarak hs-CRP, NLR ve CD4/CD8 oranına göre hastalar gruplara ayrıldığında arteriyel sertlik ölçümü değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Arteriyel sertliğin artması sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi değil, aynı zamanda hedef organ hasarının ve kardiyovasküler olayların artmasının da bir öngörücüsüdür.

Çalışmamızda hastaların nabız sayısı sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Nabız sayısı diğer tüm gruplar ile kıyaslamada kontrol grubunda anlamlı olarak düşüktü. Kitilya ve ark.'nın çalışmasında HIV enfeksiyonu olan bireyler, HIV enfeksiyonu olmayan bireylere kıyasla daha yüksek nabız hızına sahipti (77). Lebech ve ark.'nın çalışmasında, HIV hastalarının dinlenme kalp hızının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (69'a karşı 57/dk; $p < 0,001$). Bu durumun, parasempatik/semptomatik denge değişikliğine işaret ettiği belirtilmiştir. Teorik olarak, HIV hastalarındaki bu fark, kontrol grubuna göre daha düşük parasempatik aktivite veya daha yüksek semptomatik aktivite ile açıklanabilir. Ancak, dinlenme kalp hızı üzerinde daha güçlü bir etkisi olduğu için bu durumun daha çok düşük parasempatik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmüştür. HIV enfeksiyonu, kronik enflamasyon ve sürekli immün aktivasyon durumlarına yol açtığından, bu durum, otonom sinir sistemi üzerinde strese neden olarak semptomatik sinir sisteminin aktivasyonunu artırabilir ve bu da dinlenme kalp hızını yükseltebilir (78).

Speckle-tracking ekokardiyografi, miyokard fonksiyonunun değerlendirilmesinde değerli bir klinik yöntem haline gelmiştir. *Global longitudinal strain*, normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) varlığında bile sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğunun duyarlı bir belirteci olarak gösterilmiştir ve hem tanısal hem de prognostik bilgi sağlar. Ayrıca, sol atriyal (LA) *strain*, genel popülasyonda gelecekteki kardiyak olayların öngörücüsü olarak kabul edilmektedir.

Mirea ve ark.'nın çalışmasında HIV ile yaşayan 85 birey ve HIV serolojisi negatif 80 gönüllü ekokardiyografi ile değerlendirilmiş, hasta grubunda sol ventrikül duvar kalınlığı ve kitlesi daha yüksek ($p < 0.01$), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) daha düşük bulunmuş ve sınırda anlamlılığa ulaşmıştı ($58 \pm$

6% ve $60 \pm 7\%$, $p = 0.06$). HIV grubunda e' azalması ve E/e' oranında artış gözlenmiş (her ikisi için $p < 0.01$), RVGLS, RVFWGLS, LAres değerleri de hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, diğer sağ kalp ölçümleri ve LAcon değeri her iki grupta benzer görülmüştür (79).

Çalışmamızda sol ventrikül diyastol sonu (LVED) ve sistol sonu çapı (LVES) değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu, interventriküler septum (IVS) ve sol ventrikül kitlesi (LVMI) de tüm gruplarda benzerdi. LVEF değeri çalışmamızda da gruplar arasında anlamlı farklılığa ulaşmadı. e' , e' lateral, e' septal değerleri hastalarda kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu, hastalar hastalık süresine göre gruplara ayrıldığında da yine aynı şekilde farklılık gözlemlendi. E/e' oranında ise fark bulunmadı. Sol ventrikül *global longitudinal strain* (LVGLS), sağ ventrikül *global longitudinal strain* (RVGLS), sağ ventrikül serbest duvar *global longitudinal strain* (RVFWGLS) hastalarda anlamlı düşük bulundu. On yıl üzeri tanılı hastalarda hem LVGLS, hem de RVFWGLS değeri sağlıklı gönüllülerden anlamlı düşük bulundu. 2-5 yıl tanılı hastalarda LVGLS değeri, 5-10 yıl tanılı hastalarda RVFWGLS değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. Sol atriyum rezervuar *strain* (LAres) tüm gruplarda benzer iken, sol atriyum conduit *strain* (LAcon) değerine bakıldığında hem 2-5 yıl, hem 5-10 yıl, hem de 10 yıl üzeri tanılı hastaların LAcon değeri kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu ($p=0,012$). RVES değeri hastalarda sağlıklı gönüllülerden anlamlı düşük bulundu ($p=0,029$), tüm gruplar değerlendirildiğinde ise farklılık yoktu ($p=0,109$). Sağ atriyum *strain* değerleri tüm gruplarda benzerdi.

Berg ve ark.'nın çalışmasında IVS kalınlığı kontrol grubunda ($n=97$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, LVMI ise her iki grupta benzer gözlenmiş. e' lateral kontrol grubunda anlamlı düşük ($p = 0,045$), E/e' oranı ise daha yüksek sonuçlanmış ($p=0,007$). LVGLS, LAres, LAcon değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmamış. Çalışmada sağ kalp değerlendirilmesi yapılmamıştır (80). Bu çalışmada kontrol grubunun BMI'nin yüksek olması, komorbidite açısından

gruplar arasında farklılık olmasa da alınan sonuçları etkileyebileceği düşünülmektedir.

Athanasiadi ve ark.'nın 103 hasta ve 52 gönüllü ile yapılan çalışmasında LVED hastalarda daha düşük ($p=0,014$) bulunmuş, LVMI ve LVGLS değerlerinde fark bulunmamış. Bu çalışmada da sadece sol kalp değerlendirilmiştir (81).

Mendes ve ark.'nın çalışmasında E/e' oranında hastalar ($n=50$) ve kontrol grubu ($n=20$) arasında fark bulunmamıştır. LVGLS değeri ise hastalarda daha düşük bulunmuştur ($p=0,005$). Önceki çalışmalar, diğer risk faktörleri ve komorbiditeler olmaksızın bile HIV ile yaşayan bireylerin azalmış LVGLS'ye sahip olduğunu göstermiştir (83-85).

Çalışmamızın kısıtlılığı, katılımcı sayısının fazla olmamasıdır. Bunun sebebi ise sıkı dahil edilme kriterleri oldu. Tek merkezli çalışma olduğundan katılımcı sayısı toplam 151 kişi ile sınırlı kaldı.

Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de ART sınıfları ile ekokardiyografik ve arteriyel sertlik ölçümü parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemek olsa da, farklı ART sınıfları kullanılan hasta sayılarında belirgin fark olduğundan dolayı sonuçların güvenilir olmayacağını düşünerek bu incelemeyi yapmadık.

Ayrıca çalışmamız kesitsel çalışma olduğundan dolayı yıllar içinde değişim değerlendirilememiştir.

Bununla birlikte, çalışmamızın çok sayıda güçlü yönleri vardır; ilk olarak kontrol grubunun olması bulguların ve bulunan sonuçların hastalık özellikleri ile yorumlanmasına yardımcı oldu. Ayrıca komorbiditelerin, HbsAg pozitifliğinin, ileri yaşın dışlanması, bakılan gruplarda katılımcıların kardiyovasküler hastalık açısından klasik risk faktörlerine göre benzer olması alınan sonuçların daha çok HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmesine destekte bulundu. Literatürdeki benzer çalışmaların çoğunda kontrol grubunda biyokimyasal belirteçler değerlendirilmemiştir, bu özellik de çalışmamızın güçlü yönlerindendir. Bulgular

hem hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında hem de hastalık süresine göre gruplara ayrılmış hastalarda ayrıntılı değerlendirilmiştir. Büyük oranda viral süpresyon sağlansa da, hastalar enflamasyon göstergesi olan hs-CRP, CD4/CD8 oranı ve NLR değerine göre gruplara ayrılarak ölçüm değerleri incelenmiş ve mevcut literatürle karşılaştırılmıştır.

Ekokardiyografik görüntülerin alınması ve değerlendirilmesinin ise bu alanda çok tecrübeli tek bir hekim tarafından yapılması sonuçlardaki operatör kaynaklı olası farklılıkları önlemiştir. Literatürdeki bir çok çalışmadan farklı olarak çalışmamızda hem sağ hem de sol kalp fonksiyonları ayrıntılı değerlendirilmiş, ek olarak arteriyel sertlik ölçümü de yapılmıştır.

Tüm bunlarla birlikte hastaların kalp fonksiyonlarının prospektif olarak ekokardiyografik incelenmesine dair çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Etkili antiretroviral tedavi ile tedavi edilen HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler olayların ve bununla ilişkili mortalitenin artması göz önünde bulundurulduğunda, yüksek kardiyovasküler riske sahip olanların belirlenmesi büyük klinik öneme sahiptir. Etkin tedavi ile viral süpresyon sağlanmasına rağmen HIV ile enfekte hastaların metabolik sendrom ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak azalmış vasküler fonksiyona ve azalmış *strain* değerlerine sahip olduğunu ve bu farkın özellikle daha uzun süre HIV ile yaşayan bireylerde daha fazla olduğunu gösterdik, bu da HIV enfeksiyonunun neden olduğu kronik enflamasyonla ilgili etyolojiyi düşündürmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Woldeyes, E., et al. (2022). "Echocardiographic findings and associated factors in HIV-infected patients at a tertiary hospital in Ethiopia." Medicine **101**(33): e30081.
2. Erqou, S., et al. (2019). "Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis." JACC: Heart Failure **7**(2): 98-108.
3. Chammartin, F., et al. (2022). "CD4: CD8 ratio and CD8 cell count and their prognostic relevance for coronary heart disease events and stroke in antiretroviral treated individuals: the Swiss HIV cohort study." JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes **91**(5): 508-515.
4. Fernández Soto, J., et al. (2023). "Predictors of subclinical atherosclerosis in HIV." BMC Infectious Diseases **23**(1): 17.
5. Quiros-Roldan, E., et al. (2016). "Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular disease incidence in HIV-infected patients: a population-based cohort study." PLoS One **11**(5): e0154900.
6. John E. Bennett RD MJB. Human Immunodeficiency Viruses. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases ninth ed2019.
7. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Available from: Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS<https://www.unaids.org>.
8. HIV-AIDS İstatistik [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>].
9. Centers for Disease C. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR MorbMortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
10. Humans, I. W. G. o. t. E. o. C. R. t. (2012). HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-1. Biological Agents, International Agency for Research on Cancer.

11. Ustaçelebi, Şemsettin, "İnsan immün yetmezlik (HIV) yapı ve özellikleri ve tanıda kullanılan laboratuvar testleri", <https://hatam.hacettepe.edu.tr/virus.shtml>
12. Fanales-Belasio, E., et al. (2010). "HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview." Annali dell'Istituto superiore di sanita **46**: 5-14.
13. Engelman, A. and P. Cherepanov (2012). "The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights." Nature Reviews Microbiology **10**(4): 279-290.
14. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. Şubat 2024, Sürüm 3.0
15. Sağlık Bakanlığı Rehberi, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasicihastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tani-tedavi-rehberi.html>. 2019.
16. Branson, B. M., et al. (2014). "Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations."
17. Kemnic, T. R. and P. G. Gulick (2018). "HIV antiretroviral therapy."
18. Kumari, R., et al. (2023). Insights into the mechanism of action of antiviral drugs. How Synthetic Drugs Work, Elsevier: 447-475.
19. Mallal, S., et al. (2008). "HLA-B* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir." New England Journal of Medicine **358**(6): 568-579.
20. Group, D. A. D. S. (2008). "Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D: A: D study: a multi-cohort collaboration." The Lancet **371**(9622): 1417-1426.
21. Wang, H., et al. (2016). "The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis." Medicine **95**(41): e5146.
22. Hill, A., et al. (2018). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety?, Elsevier. **4**: 72-79.

23. De Clercq, E. (2013). "The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS)." Advances in pharmacology **67**: 317-358.
24. Worm, S. W., et al. (2010). "Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study." The Journal of infectious diseases **201**(3): 318-330.
25. Reyskens, K. M. and M. F. Essop (2014). "HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: A central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin–proteasome system." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease **1842**(2): 256-268.
26. Marciniak, S. J. and D. Ron (2006). "Endoplasmic reticulum stress signaling in disease." Physiological reviews **86**(4): 1133-1149.
27. Lv, T., et al. (2021). "HIV-related immune activation and inflammation: current understanding and strategies." Journal of immunology research **2021**.
28. Massanella, M., et al. (2016). "Residual inflammation and viral reservoirs: alliance against an HIV cure." Current Opinion in HIV and AIDS **11**(2): 234-241.
29. Deeks, S. G., et al. (2013). "The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease." The Lancet **382**(9903): 1525-1533.
30. Johnson, L. F., et al. (2013). "Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies." PLoS medicine **10**(4): e1001418.
31. Shah, A. S., et al. (2018). "Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis." Circulation **138**(11): 1100-1112.

32. Hudson, J. A., et al. (2024). "HIV-associated cardiovascular disease pathogenesis: an emerging understanding through imaging and immunology." Circulation Research **134**(11): 1546-1565.
33. Feinstein, M. J., et al. (2019). "Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association." Circulation **140**(2): e98-e124.
34. Mojahedi, A. (2024). "Evaluating the use of antiviral drugs in HIV patients with cardiovascular diseases and how to reduce the incidence of cardiac events in these patients." American Journal of Cardiovascular Disease **14**(2): 70.
35. Pallipamu, N., et al. (2023). "A Systematic Review of How To Reduce Morbidity in HIV Patients With Cardiovascular Diseases." Cureus **15**(2).
36. Llibre, J. M. and A. Hill (2016). "Abacavir and cardiovascular disease: a critical look at the data." Antiviral research **132**: 116-121.
37. Hatleberg, C. I., et al. (2021). "Cardiovascular risks associated with protease inhibitors for the treatment of HIV." Expert Opinion on Drug Safety **20**(11): 1351-1366.
38. Raffetti, E., et al. (2015). "The prognostic role of systemic inflammatory markers on HIV-infected patients with non-Hodgkin lymphoma, a multicenter cohort study." Journal of translational medicine **13**: 1-8.
39. Angkananard, T., et al. (2018). "Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis." BioMed research international **2018**.
40. (Bagyura, Kiss et al. 2023) Bagyura, Z., et al. (2023). "Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent risk factor for coronary artery disease in central obesity." International Journal of Molecular Sciences **24**(8): 7397.

41. Worm, S. W. and P. Hsue (2010). "Role of biomarkers in predicting CVD risk in the setting of HIV infection?" Current Opinion in HIV and AIDS **5**(6): 467-472.
42. Leite, L., et al. (2022). "High sensitivity troponins: a potential biomarkers of cardiovascular risk for primary prevention." Frontiers in Cardiovascular Medicine **9**: 1054959.
43. Laurent, S., et al. (2006). "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications." European heart journal **27**(21): 2588-2605.
44. Satoh-Asahara, N., et al. (2015). "Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS)." Atherosclerosis **242**(2): 461-468.
45. Ziemann, S. J., et al. (2005). "Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology **25**(5): 932-943.
46. Mancia, G., et al. (2007). "2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." European heart journal **28**(12): 1462-1536.
47. Lang, R. M., et al. (2015). "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." European Heart Journal-Cardiovascular Imaging **16**(3): 233-271.
48. Nagueh, S. F., et al. (2016). "Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." European Journal of Echocardiography **17**(12): 1321-1360.

49. Mor-Avi, V., et al. (2011). "Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography." European Journal of Echocardiography **12**(3): 167-205.
50. Voigt, J.-U., et al. (2015). "Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging." European Heart Journal-Cardiovascular Imaging **16**(1): 1-11.
51. Blessberger, H. and T. Binder (2010). "Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles." Heart **96**(9): 716-722.
52. Ron, R., et al. (2024). "CD4/CD8 ratio and CD8+ T-cell count as prognostic markers for non-AIDS mortality in people living with HIV. A systematic review and meta-analysis." Frontiers in Immunology **15**: 1343124.
53. Quiros-Roldan, E., et al. (2016). "Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular disease incidence in HIV-infected patients: a population-based cohort study." PLoS One **11**(5): e0154900.
54. Blaauw, M. J., et al. (2023). "Traditional Cardiovascular Risk Factors Are Stronger Related to Carotid Intima-Media Thickness Than to Presence of Carotid Plaques in People Living With HIV." Journal of the American Heart Association **12**(20): e030606.
55. Bavinger, C., et al. (2013). "Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review." PLoS One **8**(3): e59551.
56. Hemkens, L. G. and H. C. Bucher (2014). "HIV infection and cardiovascular disease." European heart journal **35**(21): 1373-1381.
57. Maggi, P., et al. (2017). "Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review." BMC Infectious Diseases **17**: 1-17.

58. Bavinger, C., et al. (2013). "Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review." PLoS One **8**(3): e59551.
59. Serrão, R., et al. (2019). "Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study." International Journal of Infectious Diseases **79**: 94-100.
60. Mutoh, Y., et al. (2018). "Incomplete recovery of CD4 cell count, CD4 percentage, and CD4/CD8 ratio in patients with human immunodeficiency virus infection and suppressed viremia during long-term antiretroviral therapy." Clinical Infectious Diseases **67**(6): 927-933.
61. Olalla, J., et al. (2015). "Factors related to NT-proBNP levels in HIV patients aged over 40 years." AIDS Research and Therapy **12**: 1-4.
62. Duprez, D. A., et al. (2011). "N-terminal-proB-type natriuretic peptide predicts cardiovascular disease events in HIV-infected patients." Aids **25**(5): 651-657.
63. Hsue, P. Y., et al. (2010). "Impact of HIV infection on diastolic function and left ventricular mass." Circulation: Heart Failure **3**(1): 132-139.
64. Erqou, S., et al. (2019). "Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis." JACC: Heart Failure **7**(2): 98-108.
65. Ahmed, H. A., et al. (2022). "Cardiovascular risk factors and markers of myocardial injury and inflammation in people living with HIV in Nairobi, Kenya: a pilot cross-sectional study." BMJ open **12**(6): e062352.
66. Butler, J., et al. (2020). "Diastolic dysfunction in patients with human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy: results from the CHART study." Journal of cardiac failure **26**(5): 371-380.
67. Ridker, P. M. (2003). "C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke." Circulation **108**(12): e81-e85.

68. Ridker, P. M., et al. (1997). "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men." New England Journal of Medicine **336**(14): 973-979.
69. Ridker, P. M., et al. (2005). "C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy." New England Journal of Medicine **352**(1): 20-28.
70. Quiros-Roldan, E., et al. (2016). "Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular disease incidence in HIV-infected patients: a population-based cohort study." PLoS One **11**(5): e0154900.
71. Kim, H.-L. (2023). "Arterial stiffness and hypertension." Clinical Hypertension **29**(1): 31.
72. Rider, O. J., et al. (2014). "HIV is an independent predictor of aortic stiffness." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **16**(1): 57.
73. Mulè, G., et al. (2020). "Aortic stiffness in HIV infection with and without antiretroviral therapy. A meta-analysis of observational studies." Artery Research **26**(1): 13-20.
74. Kaluba, L., et al. (2021). "Immune activation and arterial stiffness in lean adults with HIV on antiretroviral therapy." Southern African journal of HIV medicine **22**(1).
75. van Vonderen, M. G., et al. (2009). "Increase in carotid artery intima-media thickness and arterial stiffness but improvement in several markers of endothelial function after initiation of antiretroviral therapy." The Journal of infectious diseases **199**(8): 1186-1194.
76. Wolf, K., et al. (2002). "Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1." The Journal of infectious diseases **185**(4): 456-462.

77. Kitilya, B., et al. (2022). "Levels and correlates of physical activity and capacity among HIV-infected compared to HIV-uninfected individuals." PLoS One **17**(1): e0262298.
78. Lebech, A. M., et al. (2007). "Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability." Clinical physiology and functional imaging **27**(6): 363-367.
79. Mirea, O., et al. (2022). "Echocardiography assessment of cardiac function in adults living with HIV: a speckle tracking study in the era of antiretroviral therapy." Journal of Clinical Medicine **11**(13): 3792.
80. Berg, C. J., et al. (2023). "Left Atrial Mechanics and Diastolic Function Among People Living With Human Immunodeficiency Virus (from the Veterans Aging Cohort Study)." The American journal of cardiology **186**: 50-57.
81. Athanasiadi, E., et al. (2022). "Subclinical Left Ventricular Systolic Dysfunction in HIV Patients: Prevalence and Associations with Carotid Atherosclerosis and Increased Adiposity." Journal of Clinical Medicine **11**(7): 1804.
82. Mendes, L., et al. (2014). "Impact of HIV infection on cardiac deformation." Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition) **33**(9): 501-509.
83. Mondillo, S., et al. (2011). "Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size." Journal of the American Society of Echocardiography **24**(8): 898-908.
84. Mondillo, S., et al. (2011). "Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function." Journal of Ultrasound in Medicine **30**(1): 71-83.
85. Sims, A., et al. (2012). "Abnormal cardiac strain in children and young adults with HIV acquired in early life." Journal of the American Society of Echocardiography **25**(7): 741-748.

8. EKLER

Ek 1. (HASTA GÖNÜLLÜ ONAM FORMU)

HASTA GÖNÜLLÜ ONAM FORMU:

BİLGİLENDİRME:

Bildiğiniz gibi Marmara Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde erişkinde immün yetmezlik sendromu tanısı ile takip edilmektesiniz. Kombinasyon antiretroviral tedavinin (ART) kullanıma sunulmasından bu yana, insan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yaşam süreleri belirgin şekilde artmış, hatta normal popülasyona yaklaşmış durumdadır. Yaşam süresi uzadıkça HIV enfeksiyonunun uzun vadeli etkilerine ilişkin endişeler artmaktadır. HIV ve ART'ye bağlı metabolik anormallikler, HIV ile yaşayan bireylerde artan kardiyovasküler hastalık insidansında rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı erişkinde immün yetmezlik sendromu hastalarında hastalık seyri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Bu nedenle ekokardiyografi adı verilen ultrasonografik temelli görüntüleme yapılacaktır. Çalışma esnasında herhangi bir yan etki gelişmesi beklenmemektedir. Çalışmadan istediğiniz zaman ayrılma hakkınız bulunmaktadır. Çalışmamızın yaklaşık 6 ay içinde bitmesi planlanmaktadır. Çalışma esnasında herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Tüm bilgileriniz gizli tutulacak, kimseyle paylaşılmayacaktır.

Sayın Dr. Aytan Seydaliyeva tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma süresince sormak istediğim bir şey olduğunda Dr. Aytan Seydaliyeva'yı, numaralı telefondan arayabileceğimi ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

İMZA:
HASTA ADI SOYADI:

Ek 2. (GÖNÜLLÜ ONAM FORMU)

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRME:

Kombinasyon antiretroviral tedavinin (ART) kullanıma sunulmasından bu yana, insan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yaşam süreleri belirgin şekilde artmış hatta normal popülasyona yaklaşmış durumdadır. Yaşam süresi uzadıkça HIV enfeksiyonunun uzun vadeli etkilerine ilişkin endişeler artmaktadır. HIV ve ART'ye bağlı metabolik anormallikler, HIV ile yaşayan bireylerde artan kardiyovasküler hastalık insidansında rol oynamaktadır. Çalışmamızın amacı erişkinde immün yetmezlik sendromu hastalarında hastalık seyri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Bu bulguların HIV belirteçleri ile hangi düzeyde ilişkilerinin olduğunu saptamak adına bir grup sağlıklı gönüllülere de ekokardiyografi görüntülemesi yapılacaktır. Ekokardiyografi ultrasonografik temelli görüntülemedir. Çalışma esnasında herhangi bir yan etki gelişmesi beklenmemektedir. Çalışmadan istediğiniz zaman ayrılma hakkınız bulunmaktadır. Çalışmamızın yaklaşık 6 ay içinde bitmesi planlanmaktadır. Çalışma esnasında herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Tüm bilgileriniz gizli tutulacak, kimseyle paylaşılmayacaktır.

Sayın Dr. Aytan Seydaliyeva tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma süresince sormak istediğim bir şey olduğunda Dr. Aytan Seydaliyeva'ya, numaralı telefonda arayabileceğimi ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi