



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

## **HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA KOMORBİD DURUMLAR**

Dr. Merve ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN- 2021



T.C.  
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI

## **HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA KOMORBİD DURUMLAR**

Dr. Merve ÇELİK  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Esra TANYEL

SAMSUN- 2021

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm sürecinde, ihtiyaç duyduğum zamanlarda hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, rutinden hoşlanmayan ve bana durumlar karşısında eleştirel bakış açısı kazandıran, zaman zaman yaptıklarımı sorgulatan değerli hocam Doç. Dr. Aydın DEVECİ'ye, naifliği, mütevazılığı ve şefkati ile her zaman örnek aldığım, en güzel anabilim dalı başkanı ve saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Esra TANYEL'e ve eğitim sürecime olan katkılarından dolayı tüm Ondokuz Mayıs Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmem de en çok emeği olan sevgi ve hoşgörülerini her daim hissettiğim anne, babam Mevlüde ve Mustafa ÇELİK'e, eğitim sürecimle yakından ilgilenen, hayatımın her sürecinde bana ışık olan, bir abladan öte hissettiren sevgili ablam Meral YILDIRIM'a ve birlikte çok işler başardığımız kardeşim, dostum, meslektaşım Dr. Şehriban PEYNİR'e ve tanıştığım andan itibaren asistanlık sürecinin katlanılır ve eğlenceli de olabileceğini gösteren, hayatımın bu sürecinde bana ağabeylik yapan Dr. Mustafa URAS'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merve ÇELİK

## **BEYAN**

“**HIV İle Enfekte Hastalarda Komorbid Durumlar**” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Merve ÇELİK

## ÖZET

**Giriş:** HIV enfeksiyonu, vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Son 30 yılda HIV tanı ve tedavi metotlarında hızlı bir ilerleme kaydedilmiş, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek test yöntemleri ile enfekte bireylerin erken evrede saptanması mümkün olmuş ve antiretroviral tedavi (ART) ile beklenen yaşam süresinde uzama olmuştur. Bununla birlikte HIV enfeksiyonu ve antiretroviral tedavi ile ilişkili metabolik komplikasyonlarda ve komorbid hastalıklarda ise belirgin bir artış görülmektedir. Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2005-Aralık 2020 tarihlerinde ayaktan ve yatarak takip edilen HIV ile enfekte hastalarda eşlik eden hastalıkların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanan bu çalışmada HIV ile enfekte hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı tarandı. Çalışmaya 18 yaş üstünde, HIV/AIDS tanısı serolojik olarak doğrulanmış olan ve hasta dosyası ve veri tabanından yeterli düzeyde bilgilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, aldıkları tedaviler, eşlik eden komorbid hastalıkları ve koenfeksiyonları kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 383 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $44,46 \pm 12,23$  yıl, ortalama tanı alma yaşı ise  $39,60 \pm 11,77$  yıl idi. Hastaların 325'i (%84,9) erkek, 58'i (%15,1) kadındı. Heteroseksüel cinsel ilişki hastalarda %60,8 ile belirlenen en sık bulaş riskiydi. HIV pozitif hastaların 199'ünde (%52) en az bir komorbid hastalık vardı. Hastaların 62'sinde (%16,1) hipertansiyon, 55'inde (%14,4) hiperlipidemi, 56'sında (%14,6) psikiyatrik hastalıklar, 36'sında (%9,4) diyabetes mellitus, 27'sinde (%7) maligniteler görüldü. Omurga tedavisi olarak hastaların 220'sine (%57,4) tenofovir disoproksil fumarat-emtrisitabin, 93'üne (%24,3) abakavir-lamivudin, 35'ine (%9,2) lamivudin-zidovudin, 13'üne (%3,4) tenofovir adefovir-emtrisitabin kombinasyonu başlanmıştı. On yedi (%4,4) hastaya omurgasız ikili lamivudin-dolutegravir başlanmıştı. Hastaların 125(%32,6)'inde tedavi değişikliği yapılmıştı. Tedavi değişikliğinin en sık nedeni %46,3 ile ART rejimine bağlı olarak gelişen yan etkilerdi. Takip süresince 32 (%8,4) hastada mortalite gelişti. Bu oran 18-29 yaş arasında %6,7 iken 70 yaş üstünde %20 idi.

**Sonuç:** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni HIV enfeksiyonu olguları görölmekte ve yıllar içerisinde HIV enfeksiyonu olgularının sayılarında artış devam etmektedir. Geçmişte ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen HIV enfeksiyonu, günümüzde geliştirilen etkin antiretroviral tedaviler sayesinde ölümcül olmaktan çıkmış ve kronik bir hastalık haline gelmiştir. Günümüzde edinsel immun yetmezlik sendromu ile ilişkili komplikasyonlarda ve fırsatçı enfeksiyonlarda ciddi bir azalma görölmeye rağmen, tedavilerin katkısı ile daha uzun yaşayan hastalarda gerek HIV enfeksiyonu ve gerekse antiretroviral tedavi ile ilişkili metabolik komplikasyonlarda belirgin bir artış görölmektedir. Tedavilerin sebep olduğu olumsuz etkiler ve HIV enfeksiyonu ilişkili birtakım bozukluklar giderek yaşlanmakta olan HIV enfekte bireylerde birçok komorbid hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Bu sebeple bu hastalara takipler sırasında multidisipliner yaklaşılması ve komorbid hastalıkların tanı takip ve tedavilerine yönelik gerekli özenin gösterilmesi son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** HIV enfeksiyonu, AIDS, komorbidite

## ABSTRACT

**Introduction:** HIV infection is a chronic infectious disease that can affect all systems in the body. In the last 30 years, rapid progress has been made in HIV diagnosis and treatment methods, it has been possible to detect infected individuals at an early stage with test methods with high sensitivity and specificity, and the expected life expectancy has been prolonged with antiretroviral therapy (ART). However, there is a significant increase in metabolic complications and comorbid diseases associated with HIV infection and antiretroviral therapy. In this study, it was aimed to examine the comorbid diseases in HIV-infected patients who were followed up between January 2005 and December 2020 in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine.

**Materials and Methods:** In this study, which was designed as a retrospective cohort study, the files and hospital database of HIV-infected patients were scanned. Patients older than 18 years of age, whose HIV / AIDS diagnosis was confirmed serologically and whose sufficient information could be obtained from the patient file and database were included in the study. Demographic and clinical characteristics of the patients, laboratory results, treatments they received, accompanying comorbid diseases and co-infections were recorded.

**Results:** 383 patients were included in the study. The mean age of the patients was  $44.46 \pm 12.23$  years, and the mean age at diagnosis was  $39.60 \pm 11.77$  years. 325 (84,9%) of the patients were male and 58 (15,1%) were female. Heterosexual sexual intercourse was the most common transmission risk in patients with a rate of 60,8%. 199 (52%) of HIV positive patients had at least one comorbid disease. 62 (16,1%) patients had hypertension, 55 (14,4%) patients had hyperlipidemia, 56 (14,6%) patients had psychiatric diseases, 36 (9,4%) patients had diabetes mellitus, 27 (7%) patients had malignancy. As treatment, 220 patients (57,4%) had tenofovir disproxil fumarate-emtricitabine, 93 (24,3%) abacavir-lamivudine, 35 (9,2%) lamivudine-zidovudine, 13 (3,4%) tenofovir adefenamide-emtricitabine combination was initiated. Dual lamivudine-dolutegravir was initiated in 17 (4,4%) patients. Treatment was changed in 125 (32,6%) of the patients. The most common reason for the change in treatment was the side effects that developed due to the ART regimen (46,3%).

Mortality developed in 32 (8,4%) patients during the follow-up period. While this rate was 6,7% between the ages of 18-29, it was 20% over the age of 70.

**Conclusion:** As in the whole world, new HIV infection cases are seen in our country and the number of HIV infection cases continues to increase over the years. HIV infection, which was regarded as a fatal disease in the past, is no longer fatal thanks to effective antiretroviral treatments developed today and has become a chronic disease. Although there is a significant decrease in complications and opportunistic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome, there is a significant increase in both HIV infection and metabolic complications associated with antiretroviral therapy in patients who live longer with the contribution of treatments. The negative effects caused by the treatments and some disorders related to HIV infection are paving the way for the emergence of many comorbid diseases in HIV-infected individuals who are getting older. For this reason, it is extremely important to approach these patients in a multidisciplinary manner and to pay attention to the diagnosis, follow-up and treatment of comorbid diseases.

**Keywords:** HIV infection, AIDS, comorbidity

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>BEYAN</b> .....	ii
<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	vii
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	x
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. HIV Enfeksiyonu ve AIDS .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. HIV Özellikleri .....	4
2.1.3 HIV Enfeksiyonunun Evreleri .....	8
2.1.4. HIV Enfeksiyonu Tarama ve Tanısı .....	16
2.1.5. HIV Enfeksiyonu Tedavisi .....	20
2.1.6. HIV ve Koenfeksiyonlar .....	26
2.1.7. HIV ve Komorbiditeler .....	33
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	41
3.1. İstatistiksel Analiz .....	42
<b>4. BULGULAR</b> .....	44
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	79
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	92
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	95

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

- ART: Antiretroviral Tedavi  
ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome  
CDC: Centers for Disease Control and Prevention  
CMV: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)  
CYBH: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar  
DM: Diyabetes Mellitus  
ELIZA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay  
GFR: Glomeruler Filtration Rate  
HBV: Hepatit B Virüs  
HCV: Hepatit C Virüs  
HDL: High Density Lipoprotein  
HHV-8: Human Herpes Virus-8  
HIV: Human İmmunodeficiency Virus  
HL: Hiperlipidemi  
HLA: Human Leucocyte Antigen  
HPV: Human Papilloma Virüsü  
HSV: Herpes Simpleks Virüs  
HT: Hipertansiyon  
INSTI: İntegraz İnhibitörleri  
IRIS: İmmune Reconstitution İnflammatory Syndromu  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
KHSV: Kaposi Sarkomu ile İlişkili Herpes Virüs  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
LDL: Low Density Lipoprotein  
MAC: Mycobacterium Avium Kompleks  
MI: Myokart İnfartüsü  
NRTI: Nükleozid Analoğu Revers Transkriptaz İnhibitörleri  
NNRTI: Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri  
PCR: Polymerase Chain Reaction  
Pİ: Proteaz İnhibitörleri

RNA: Ribonucleic Acid

TG: Triglycerit

UNAIDS: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VZV: Varisella Zoster Virus

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1. HIV enfeksiyonu evreleri .....	9
Tablo 2. HIV ile enfekte bir haynaktan bulaş riski.....	10
Tablo 3. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri.....	14
Tablo 4. HIV testleri ve karakteristik özellikleri.....	18
Tablo 5. Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar.....	21
Tablo 6. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi .....	22
Tablo 7. Fırsatçı enfeksiyonlar için kullanılan profilaksiler .....	32
Tablo 8. Demografik özellikler .....	46
Tablo 9. Alışkanlıklar .....	48
Tablo 10. Serolojik tarama nedenleri.....	49
Tablo 11. Risk faktörleri .....	49
Tablo 12. Takip durumu ve virolojik baskılanma oranları .....	50
Tablo 13. İlk başvuru HIV PCR RNA değerleri .....	51
Tablo 14. CD4+ T hücre düzeyi .....	52
Tablo 15. CD4+ T hücre düzeyine göre başvuru evresi .....	52
Tablo 16. Başvuru evresine göre mortalite, komorbidite, koenfeksiyon oranları .....	53
Tablo 17. ART omurga tedavisi.....	54
Tablo 18. ART 3. ajan tedavisi .....	54
Tablo 19. ART değişiklik yapılma nedenleri .....	55
Tablo 20. ART omurga tedavisi değişim sayılarının dağılımı .....	56
Tablo 21. ART 3. ajan değişimi sayılarının dağılımı .....	57
Tablo 22. Komorbid hastalıkların dağılımı .....	58
Tablo 23. Koenfeksiyonların dağılımı .....	60

Tablo 24. Mortalite, komorbidite ve koenfeksiyon oranlarının dağılımı.....	62
Tablo 25. Cinsiyete göre başlangıç CD4+ T hücre sayısının dağılımı .....	63
Tablo 26. Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin komorbidite varlığına göre dağılımı .....	64
Tablo 27. Komorbid hastalıklara göre viral baskılanma süresinin dağılımı .....	65
Tablo 28. Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin koenfeksiyon varlığına göre dağılımı .....	66
Tablo 29. Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin mortalite varlığına göre dağılımı .....	67
Tablo 30. ART omurga tedavi seçeneklerine göre mortalite ve komorbidite oranlarının dağılımı .....	68
Tablo 31. ART 3. ajan tedavi seçeneklerine göre mortalite ve komorbidite oranlarının dağılımı .....	69
Tablo 32. Mortalite üzerine etkili faktörler .....	70
Tablo 33. Komorbidite üzerine etkili faktörler.....	70
Tablo 34. Sık rastlanan komorbiditelerde mortalite ve koenfeksiyon oranlarının dağılımı .....	71
Tablo 35. Mortalite ile ilişkili univariate ve multivariate analizi.....	75
Tablo 36. Omurga tedavi ile GFR ölçümlerinin karşılaştırılması .....	73
Tablo 37. Omurga tedavilerin ilk ve son lipit değerleri.....	75

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HIV yaşam döngüsü .....	7
Şekil 2. Tedavisiz HIV enfeksiyonunun ilerleme grafiği .....	12
Şekil 3. HIV enfeksiyonu taramaya yönelik ulusal algoritma.....	19
Şekil 4. Erişkinlerde tip 2 diyabet tarama ve tanısı .....	35
Şekil 5. Lipit düzeylerine göre 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin değerlendirilmesi .....	36
Şekil 6. Hasta dahil etme algoritması .....	43
Şekil 7. Hastaların takip durumu .....	44
Şekil 8. CD4+ T hücre düzeyi dağılımı .....	51
Şekil 9. Komorbidite, koenfeksiyon ve mortalite oranları.....	57
Şekil 10. Başlangıç ve son ölçüme göre GFR değerlerinin dağılımı.....	72
Şekil 11. Lipit profilinin başlangıç ve son ölçüme göre dağılımı.....	74
Şekil 12. ART tedavilerine göre kolesterol değerlerinin değişimi .....	77
Şekil 13. ART tedavilerine göre LDL değerlerinin değişimi.....	77
Şekil 14. ART tedavilerine göre HDL değerlerinin değişimi .....	78
Şekil 15. ART tedavilerine göre trigliserit değerlerinin değişimi .....	78

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

1980'li yılların başında daha önceden sağlıklı olan erişkin bir grup homoseksüel erkekte, nadir görülen fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması ile tanımlanan Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu'nun [Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)] etkeninin bir virüs olduğu anlaşılmış ve ilk olarak 1983 yılında izole edilmiştir. Keşfedilen bu virüs Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından 1986 yılında İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] olarak adlandırılmıştır. HIV'in dünya çapında 75 milyondan fazla insanı enfekte ettiği ve 38 milyon insanın ise şu anda bu virüsle yaşadığı tahmin edilmektedir (1). HIV enfeksiyonu, tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir ve hastaların çoğu Sahra Altı Afrikadadır (2). Ülkemizde 1985 yılından 2020 yılına kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan HIV pozitif olgu sayısı 25.809'dur (3).

HIV enfeksiyonu, vücuttaki tüm sistemleri etkileyebilen kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Son 30 yılda HIV tanı ve tedavi metotlarında hızlı bir ilerleme kaydedilmiş, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek test yöntemleri ile enfekte bireylerin erken evrede saptanması mümkün olmuş ve antiretroviral tedavi (ART) ile beklenen yaşam süresinde artış olmuştur. Hem yüksek hem de düşük kaynak bölgelerinde, HIV pozitif 50 yaş üzeri bireylerin oranı artmaktadır (4). Beklenen yaşam süresinde artış ile HIV enfeksiyonuna eşlik eden hastalıkların önlenmesi ve bakımı bu hastaların takibinin önemli bir ögesi haline gelmiştir. Yaşam beklentisindeki belirgin artışlara rağmen, HIV ile enfekte kişilerdeki ölüm oranları genel popülasyona göre 3-15 kat daha yüksektir (5). HIV ile enfekte kişiler arasında gözlenen ölümlerin bir kısmı doğrudan immün yetmezliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan hastalıklara bağlansa da son yıllarda ART kullanan HIV ile enfekte hastalar arasında gözlenen ölümlerin yarısından fazlası bulaşıcı olmayan komorbiditelere bağlı gelişmektedir (4,6).

HIV'de komorbidite, edinilmiş immün yetmezlik sendromu ile ilişkili hastalığın kapsamı dışında kalan, eşlik eden hastalıklar olarak tanımlanabilir. HIV ile enfekte kişilerde eşlik eden durumları maligniteler, psikiyatrik bozukluklar, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, kronik karaciğer

hastalıkları, kemik metabolizma bozuklukları, böbrek hastalıkları ve nörokognitif bozukluklar oluşturmaktadır.

Artık HIV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğunda tedavi hedefleri olan kalıcı virolojik baskılanma ve immün düzelme sağlanabilmekte, yaşlanan hastaların izleminde komorbiditelerin yönetimi giderek daha önemli hale gelmekte ve farklı disiplinlerin birlikte çalışması gerekmektedir. HIV enfeksiyonu olan kişiler, normal popülasyona kıyasla daha fazla komorbiditeye sahiptir ve spesifik komorbidite riski ileri yaşlarda daha yüksektir (7). HIV ile enfekte hastaların, kardiyovasküler hastalık, karaciğer ve böbrek hastalığı, osteoporoz ve kırıklar, metabolik bozukluklar ve kanser açısından daha yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir (8). Bu ilişkilerin tümü için nedensel ilişkiler kurulmamıştır ancak, antiretroviral tedavinin yan etkilerine, HIV virüsünün kendisine, immün disfonksiyon/disregülasyona ve kronik immün aktivasyon/inflamasyona bağlı olabilir (9).

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümünde Ocak 2005- Aralık 2020 tarihleri arasında ayaktan ve yatarak takip edilen HIV/AIDS tanısı konulmuş hastaların sosyodemografik verileri, alışkanlıkları, HIV takibinde önemi olan laboratuvar verileri, takip-tedavi durumu, kullanılan tedavi rejimleri, koenfeksiyon durumları ile eşlik eden komorbiditelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. HIV Enfeksiyonu ve AIDS**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

1980 yılında homoseksüel erkeklerde açıklanamayan bağışıklık yetmezlik tablosu ile dünyanın dikkatini çeken HIV enfeksiyonun, muhtemelen 1900'lü yıllarda primatlardan insanlara sporadik olarak yayıldığı düşünülmektedir (10,11). AIDS tanımlanmasından sonra nedenin bir virüs olduğu keşfedilmiştir (12,13). Önce Lenfadenopati Bağlantılı Virüs (LAV) sonra, İnsan T Hücre Lenfotropik Virüs Tip-3 (HTLV-3) olarak adlandırılan bu virüs, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından 1984 yılında “İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü” (HIV) olarak adlandırılmıştır. Tanı için antikor tespiti 1985 yılında lisans almış, 1987 yılında ilk ilaç zidovudin kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde ilk vaka 1985 yılında bildirilmiştir. 1996 yılında kombinasyon halinde HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) kullanımı dönüm noktası olmuştur. Ancak etkin tedaviye rağmen insan vücudundan tamamen yok edilmesi henüz mümkün olmamıştır.

Dünya çapında 75 milyondan fazla insanın enfekte olduğu ve 38 milyon insanın ise şu anda bu virüsle yaşadığı tahmin edilmektedir (1). HIV enfeksiyonu, tüm dünyada morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve hastalığın çoğu Sahra altı Afrika'da yoğunlaşmıştır (2). Erken tanı, ölüm oranlarını azaltarak yaşam beklentisini uzatmakta ve bulaş oranlarını düşürmektedir.

Dünyanın hemen hemen tüm bölgelerinde, ortak risk faktörlerini paylaşan belirli gruplarda HIV yaygınlığı en yüksektir. Etkilenen bu önemli popülasyonlar arasında erkeklerle seks yapan erkekler, damar içi uyuşturucu kullanıcıları, hapishanelerde ve diğer kapalı ortamlarda yaşayanlar, seks işçileri ve transseksüel bireyler bulunmaktadır. Bu grupların her birinin, davranışlarıyla ilgili, HIV enfeksiyonuna karşı duyarlılığını artıran, önleme ve tedavi hizmetlerine erişimlerini engelleyen karmaşık yasal ve sosyal sorunları vardır. HIV pozitif annelerin bebekleri, enfeksiyon riski yüksek olan diğer bir gruptur. Ancak HIV enfeksiyonu ile mücadelede en büyük başarı öykülerinden biri, antiretroviral tedavi kullanıldığında anneden çocuğa

bulaşmanın neredeyse ortadan kalkmasıdır. Küresel düzeyde, erkeklerle seks yapan erkeklerde HIV enfeksiyonu görülme sıklığı, son 10 yılda genel olarak yüksek kalmıştır (14). Bu risk, kısmen, anal cinsel ilişki sırasında nispeten yüksek bulaşma olasılığı ve daha sık maruziyetten kaynaklanmaktadır.

HIV enfeksiyonu salgını, Sahra Altı Afrika'nın pek çok bölgesindeki yetişkin nüfusa yayılmıştır ve hastalık yükünün çoğu kadınlara yüklenmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, HIV enfeksiyonu ile yaşayan insanların yaklaşık yarısı kadındır; bu oran Sahra Altı Afrika'da daha yüksektir (%57) (15). Bulaşın çoğu, HIV durumu bilinmeyen veya açıklanamayan bir partnerden heteroseksüel geçişin bir sonucu olarak meydana gelir. Birleşmiş Milletler HIV / AIDS Programı (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: UNAIDS), her ülkedeki tahmini HIV enfeksiyonu yükünü düzenli olarak raporlamaktadır. Kişi başına, en yüksek yüke sahip ülkeler Svaziland, Lesotho, Botswana ve Güney Afrika'dır; Sayısal olarak en fazla HIV pozitif hasta olan ülke Güney Afrika'dır (1). Enfeksiyon yükü pek çok bölgede sabit kalmasına rağmen, Zimbabwe, Malawi ve Tanzania gibi bazı ülkelerde azalmıştır. Bu düşüş muhtemelen, artan prezervatif kullanımı dahil olmak üzere HIV bulaşmasını önleyici çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır (16).

Ülkemizde 1985 yılından 30 Kasım 2020 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan 25.809 HIV (+) kişi ve 1.958 AIDS vakası mevcuttur. Hastaların %81'i erkek, %19'u kadın olup, %15,6'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş aralığı 25-29 ve 30-34'tür. Bulaş yolu olarak %47,5'inde cinsel temas, %1,1'inde ortak enjektör kullanımı sonucu ile enfekte kan yoluyla olduğu bildirilmiş olup, %51'inin bulaş yolu bilinmemektedir. 01 Ocak-30 Kasım 2020 tarihlerinde ise 1461 HIV (+) kişi ve 31 AIDS vakası olmak üzere toplam 1492 vaka doğrulama testi pozitif olarak bildirilmiştir (3).

### **2.1.2 HIV Özellikleri**

HIV lentivirüs ailesinden, retroviral RNA virüsüdür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki türü vardır. HIV-2, ilk olarak 1986 yılında HIV-1 enfeksiyonunda görülenlere benzer semptomları olan ancak HIV-1 antikoru için negatif serolojisi hastalarda AIDS'in bir nedeni olarak tanımlanmıştır. HIV- 1, HIV- 2'den daha yaygın ve daha patojeniktir

ve küresel pandeminin büyük çoğunluğundan sorumludur. İnsanlarda HIV-2'nin azalmış patojenitesinin, daha düşük seviyelerde virüs replikasyonunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Portekiz, Fransa, İspanya ve Brezilya'da küçük salgınlar bildirilmesine rağmen, HIV-2 enfeksiyonu en çok Batı Afrika'da yaygındır. HIV-2 enfeksiyonu insidansı düşmekte ve potansiyel olarak düşük viral yük ile ilişkili azalmış bulaşma oranlarını yansıtmaktadır. Standart HIV-1 testlerinin ya atipik sonuçlar vermesi ya da HIV-2 RNA'yı saptayıp ölçmede başarısız olması nedeniyle HIV-2 enfeksiyonunu teşhis etmek ve izlemek için özel testlere ihtiyaç vardır.

HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonu arasındaki temel klinik fark, immün yetmezliğe ilerlemenin HIV-1 ile karşılaştırıldığında, HIV-2 enfeksiyonunda daha yavaş gerçekleşmesidir. Bununla birlikte, ilerleme meydana geldiğinde, ortaya çıkan sendromun (AIDS) klinik belirti ve şiddeti benzerdir. Batı Afrika'da yapılan çalışmalarda HIV-2 ile enfekte kişilerin, HIV-1 enfeksiyonu olanlardan daha iyi bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (17). Yine de bu olgularda ölüm oranları genel popülasyondan yaklaşık iki kat daha fazladır. HIV-2'de daha iyi prognoz; daha düşük patojenite veya daha etkili bir bağışıklık yanıtı gibi HIV-2'deki "koruyucu" etkiye bağlanmaktadır.

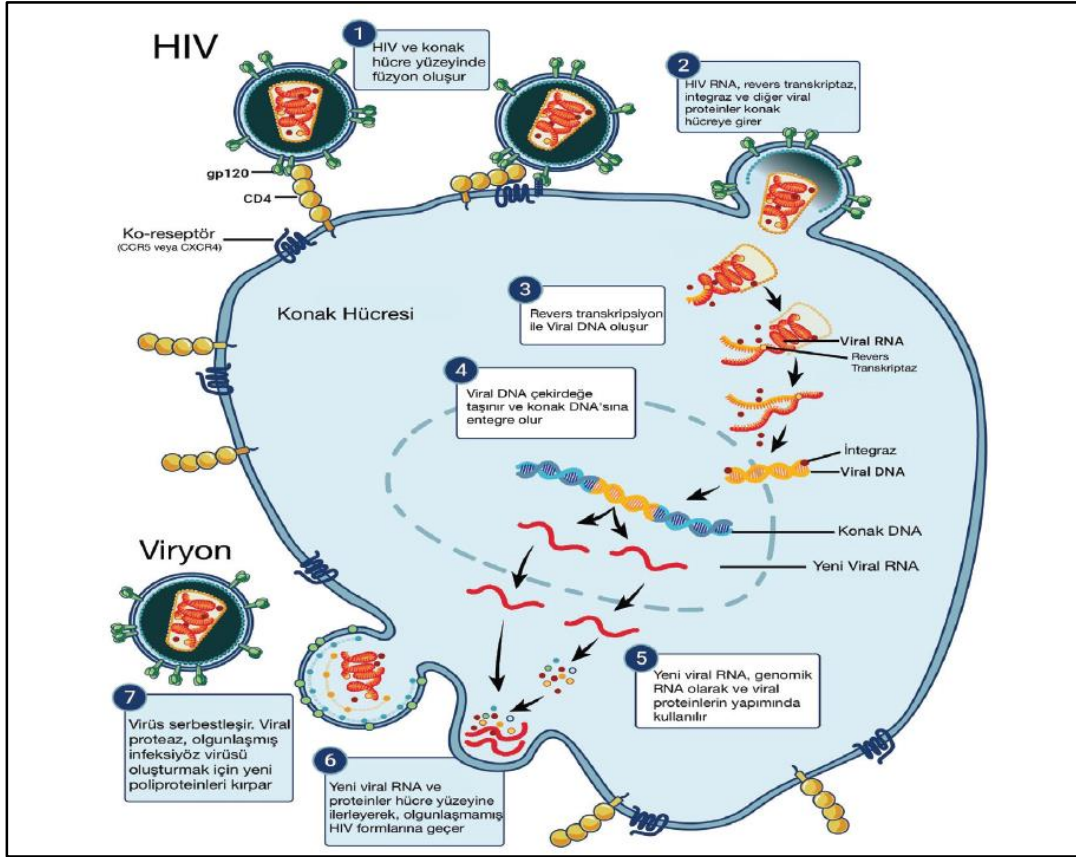
HIV retrovirüs olması nedeniyle DNA'sını konakçı genomuna entegre edebilir; bu özellik, virüsün mevcut tedavilerle tamamen vücuttan elimine edilmesini zorlaştırmaktadır. Virüsün az sayıda proteini vardır ve yapısında oldukça etkilidir (15). HIV sferik yapıda, ortalama 110 nm büyüklüğünde dondurma külâhı şeklinde bir virüstür. Bir lipit membran veya zarf ile çevrelenmektedir. Bu membranda zarf glikoproteini olarak bilinen 72 adet çıkıntı (peplomer) bulunmaktadır. Bu yapılar yüzeyde bulunan gp120 ve membran içerisinde bulunan gp41 olmak üzere iki bölümden meydana gelmektedir. Viral genom 2 adet pozitif polariteli tek iplikli RNA içermektedir (15).

HIV-1'in genom yapısındaki "gag" geni virion kapsid proteinlerinin öncüllerini, "pol" geni virion enzimlerinin öncüllerini (proteaz, revers transkriptaz ve integrase) ve "env" geni zarf glikoproteinlerinin öncüllerini sentezler. Transkripsiyon transaktivatörü (tat) ve viral ekspresyon regülatörü (rev) virion yapısına girmeyen küçük moleküler ağırlıklı proteinler olup, virüs replikasyonunda önemli fonksiyonları vardır. Bunun

dışında HIV replikasyonu için gerekli olmayan ve "accessory" olarak adlandırılan bazı genler mevcuttur.

HIV, hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak direkt füzyon ile hücre içine girer. Yüzeyinde bulunan gp120 yüzey glikoproteini ile T lenfositler, monositler, makrofajlar ve diğer bazı hedef hücrelerde bulunan CD 4 (cluster of differentiation 4: farklılaşma kümesi 4) reseptörleri ile bağlantı sağlar (15). Virüs hücre içine girdikten sonra virüse özgü pol geni ile kodlanan reverstranskriptaz enzimi viral RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çevirir. Meydana gelen bu DNA, viral integras enzimi aracılığı ile hücrenin DNA'sına entegre edilir veya hücre içerisinde serbest olarak kalır. Konakçı enzimlerden yararlanılarak virüs kopyalanır, proteinler üretilir, bölünür ve olgun viryonlar salınır (15) (Şekil 1). Günümüzde geliştirilen tedavilerle bu adımlar engellenebilmektedir.

HIV-1 için primer reseptör, T lenfositlerin, monositlerin, makrofajların ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan CD4'tür. HIV ayrıca, konakçı hücreye girmek için tipik olarak kemokin reseptörleri CCR5 (C chemokine receptor type 5) ve CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) gibi ortak bir reseptör grubunu kullanır. Farklı HIV-1 varyantları tipik olarak bu kemokin reseptörlerinden birini kullanır, ancak bazıları ikisini de kullanabilir; bu ortak reseptörleri giriş için kullanan virüslere sırasıyla R5, X4 veya R5X4 virüsleri denir. CCR5 ve CXCR4, bazı T hücresi alt kümelerinde farklı şekilde bulunur; CCR5, saf T lenfositlerinde bulunmazken, bellek T lenfositlerinde yüksek seviyelerde bulunur. Ancak CXCR4 her ikisinde de bulunur. CCR5 ayrıca makrofajlarda ve dendritik hücrelerde eksprese edilir (15).



**Şekil 1.** HIV yaşam döngüsü (15).

HIV-1 enfeksiyonunun ayırt edici özelliklerinden biri, yüksek varyasyon oranıdır. Bu varyasyonların birkaç replikasyonda bir oluşan mutasyonlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir (18). Sürekli yüksek seviyeli virüs replikasyonu ile birleşen bu yüksek mutasyon oranı, HIV-1'de kapsamlı varyasyonlara yol açmaktadır. Bu varyantlardan hangisinin hayatta kalarak replike olacağı, bağışıklık sistemi ve antiretroviral ilaçların etkinliği ile şekillendirilir (18). CD4 ve ko-reseptörlere bağlanan proteinleri kodlayan zarf genindeki değişimler, enfekte bir kişide bile zarf dizininde yılda %0,6 -1 oranında meydana geldiği gösterilen kapsamlı mutasyonlara dayandırılabilir (19). HIV-1'in farklı alt tipleri ile enfekte olan farklı bireylerden alınan zarf dizileri, ortalama olarak %25-35'e varan oranda farklılık göstermektedir. Bu çeşitlilik koruyucu bir aşının geliştirilmesi için büyük zorluklar ortaya çıkarmaktadır.

HIV-1 enfeksiyonunun başlangıcındaki olayların insanlarda incelenmesi zor olduğundan, bu kritik dönemle ilgili bilgilerin çoğu, Maymun İmmün Yetmezlik Virüsü (SIV) enfeksiyonu çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalar, CD4+ T

lenfositlerin üretken enfeksiyonunun viral yüklemenin ilk iki günü içinde tespit edilebileceğini göstermektedir (20,21). Virüs hızlı bir şekilde enfeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon odakları oluşturur ve daha sonra hızla lenf düğümlerine ve diğer dokulara yayılır. SIV modelinde, bunların tümü 2 haftalık bir süre içinde gerçekleşir. Yeni enfeksiyonlar tipik olarak bir veya birkaç genetik varyant tarafından oluşturulur (22). Bazı varyantlar iletim için diğerlerine göre daha uygun olabilir. En önemlisi, CCR5 mukozal yüzeyler içindeki CD4 + T hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiğinden, iletilen virüsler hücreye girmek için neredeyse her zaman CXCR4 yerine CCR5 kullanır (23). Aslında, CCR5'ten yoksun kişiler (CCR5-Δ32 delesyonunu barındıran) HIV enfeksiyonuna yakalanmaktan neredeyse tamamen korunmaktadır (24). Tüm bireylerde olmasa da bazılarında, virüs popülasyonu CCR5-tropikten CXCR4-tropic'e evrilir; bu değişimin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (25).

### **2.1.3 HIV Enfeksiyonunun Evreleri**

HIV enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan, hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve eşlik eden malignitelere kadar değişen çok çeşitli klinik tablolar ile seyretmektedir. Klinik tablonun immünopatogenezinde bağışıklık sisteminde merkezi görev üstlenen CD4+T lenfositlerinin HIV ile harabiyeti bulunur. Antiretroviral tedavi HIV'in çoğalmasını yavaşlatır ve büyük ölçüde kişinin yaşam kalitesini arttırabilir, ancak HIV enfeksiyonunu tamamen ortadan kaldırmaz (26). HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde meydana gelen immün yetmezlik, yaşamı tehdit eden durumlarla sonuçlanmaktadır. HIV enfeksiyonu hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfosit sayısı ve başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanılarak evrenmektedir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evreleme Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** HIV enfeksiyonu evreleri

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T Lenfosit sayısı ve oranı
1	Yok	$\geq 500/ \text{mm}^3 \geq \%29$
2	Yok	200-499/ $\text{mm}^3$ veya %14-28
3(AIDS)	Var	$<200/ \text{mm}^3$ veya $<\%14$

Klinik olarak HIV enfeksiyonu aşağıdaki aşamalarda seyretmektedir:

1. Viral bulaş
2. Primer veya akut HIV enfeksiyonu
3. Serokonversiyon
4. Klinik latentlik periyodu  $\pm$  persistan jeneralize lenfadenopati
5. Erken Dönem Semptomatik HIV Enfeksiyonu
6. AIDS ve ileri evre HIV enfeksiyonu

#### 2.1.3.1 HIV bulaşı

HIV enfeksiyonu cinsel temas, kan ve kan ürünleri ve anneden bebeğe bulaşmaktadır. Kan, genital salgılar ve anne sütü bulaşta en fazla öneme sahiptir. Bulaş riski; yüksek viral yük, virüsün vücut sıvısındaki konsantrasyonu, temas süresi, virüsün hücre tropizmi ve temasta bulunan kişinin HLA (Human Leukocyte Antigen/ İnsan Lökosit Antijeni) yapısına göre değişmektedir (27) (Tablo 2). Kan, tükürük, gözyaşı, balgam, anne sütü, genital salgılar ve beyin omurilik sıvısında virüs bulunabilmektedir. Pratikte diğer salgılar ile bulaş olması beklenmemektedir.

Her türlü cinsel temasla (homoseksüel, heteroseksüel, oral, vajinal veya anal) bulaş söz konusudur. Enfekte kişilerle cinsel temas sıklığı arttıkça bulaş riski de artmaktadır

ancak tek bir ilişki ile de bulaş görülebilmektedir. Bulaş riski anal cinsel temasta daha fazladır. Çok eşlilik ve sık eş değiştirme riski artırmaktadır.

HIV en yoğun enfekte kişilerin kanında bulunur. Bu nedenle virüsü taşıyan kişilerden alınan kan ve kan ürünlerinin kullanılması ile hastalık bulaşabilmektedir. Transfüzyon öncesi rutin viral tarama yapılmaya başlanması ile bu yolla bulaş oldukça azalmıştır. Ancak damar içi madde kullanım alışkanlığı olan kişilerin aynı iğne/enjektörü paylaşımları ile bulaş giderek artan oranlarda görülmektedir. Ek olarak sağlık çalışanlarında kesici delici alet yaralanması ya da enfekte materyalin mukozal veya bütünlüğü bozulmuş deri ile teması da bulaş için önemlidir.

Gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirme ile anneden bebeğe bulaş olabilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakan'lığı tarafından ilk muayenede tüm gebelere anti-HIV bakılması önerilmektedir. Eğer HIV ile yaşayan gebenin viral yükü negatif ise anneden bebeğe bulaş riski çok düşük (%0.009) olup, 399 kopya/ml üzerinde ise bulaş riski %1'e kadar artmaktadır (28). Tedavi almayan gebelere doğum sonrası yenidoğana uygulanan profilaksi ve doğumun sezaryen ile gerçekleştirilmesi ile de bulaş oranı azalmaktadır.

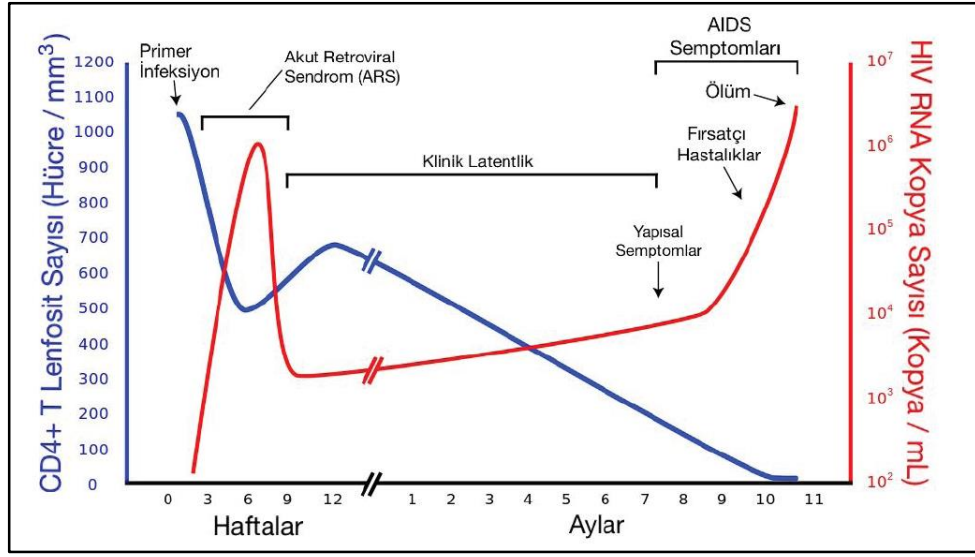
**Tablo 2.** HIV ile enfekte bir haynaktan bulaş riski

Maruziyet yolu	10.000 kişi başına enfeksiyon	%95 CI
<b>Parantral Maruziyet</b>		
Kan transfüzyonu	9,25	8,90-9,61
Enfekte enjektör paylaşımı	63	41-92
İğne batması	23	0-46
<b>Prezervatif Kullanmadan Cinsel Maruziyet</b>		
Pasif anal seks	138	102-186
Aktif anal seks	11	4-28

Vajinal seks, Erkekten kadına	8	6-11
Vajinal seks, Kadından erkeğe	4	1-14
Oral seks, Erkekten kadına	Düşük	0-4
Oral seks, Kadından erkeğe	Düşük	0-4
<b>Dikey Geçiş</b>		
Doğum sırasında geçiş	2,26	1,70-2,90

### 2.1.3.2 Primer veya akut enfeksiyon

Akut HIV enfeksiyonu veya ARS (Akut Retroviral Sendrom) olarak da adlandırılan bu dönem HIV bulaşından yaklaşık 2-8 hafta sonra olguların %40 -90'ında görülebilmektedir (27). Yüksek viral replikasyon hızı ve CD4+ hücrelerinin hızla enfekte olup dramatik olarak azalması ile karakterizedir. Ateş, lenfadenopati, farenjit, oral aftöz lezyonlar, ishal, bulantı kusma, spesifik olmayan döküntü, miyalji ve artralji, halsizlik ile seyreden, laboratuvarında lökopeni, trombositopeni, transaminaz yüksekliğinin görülebildiği mononükleoz benzeri bir klinik tablodur. Semptomlar genelde 1-2 hafta sürer. Semptomları 14 günden uzun ve şiddetli seyreden olgularda, AIDS dönemine gidişin daha hızlı olduğu bildirilmiştir (29). Menejit gibi daha şiddetli mortal komplikasyonlar ortaya çıkabilir, ancak çoğu kişi asemptomatiktir. Bu dönemde görülen bulguların nonspesifik olması nedeniyle genelde tanı koymak zordur. Kuvvetli bir klinik şüphe varsa Anti-HIV ve HIV PCR RNA (Polymerase Chain Reaction, Ribonucleic Acid) testleri birlikte istenmelidir, çünkü bu dönemde Anti-HIV negatif olabilir. Bu primer veya akut enfeksiyon dönemi sırasında, HIV RNA'nın plazma seviyeleri tipik olarak en üst düzeydedir. Semptomların ciddiyeti, enfeksiyonun bu fazı sırasında yüksek viral yük ile ilişkilidir (30). Bu dönem olguların yüksek viral yükleri nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır. Bulaştıran yaklaşık 20 gün sonra ya da ARS semptomlarının başlamasından altı gün sonra bulaştırıcılık, maksimum seviyeye ulaşır (31).



**Şekil 2. Tedavisiz HIV enfeksiyonunun ilerleme grafiği**

#### 2.1.3.4 Serokonversiyon

Virüsün vücuda girişini takiben, %95 vakada 6-12 hafta içerisinde HIV'e karşı antikorlar gelişir. Bu antikorların hastalığın ilerlemesini engelleyici etkileri yoktur, ancak hastalığın teşhisi açısından önem taşırlar. Bu döneme "serokonversiyon dönemi" denmektedir. Antikorlar gelişene kadar geçen sürede, kanda virüs mevcuttur ve hasta bulaştırıcıdır.

#### 2.1.3.5 Klinik latentlik periyodu

Bulaştan sonra yaklaşık 6 ay içerisinde viral yük, sabit bir düzeye ulaşır ve CD4+ T hücre düzeylerinin daha da düşmesi engellenir. Bu düzeye ulaşmada CD8+ T hücrelerinin kritik rolü vardır (15). Bu evrede folliküler dentritik hücreler, serbest virüs ve enfekte CD4+ T hücrelerini yok eder. Ancak HIV replikasyonu ve CD4+ T lenfosit üretimi de hızlı olduğundan bir denge kurulur (32). Bağışıklık yanıtı geliştiğinde, virüs seviyeleri azalır ve denge noktasında sabit seyrederek. Denge noktası seviyesi, her hastada farklılık gösterebilir ve bebeklerde yetişkinlerden daha yüksek olma eğilimindedir (33). Daha da önemlisi, bu seviye klinik sonuçla ilişkilidir. Ulaşılan denge noktası, enfeksiyonun prognozunda önemli bir ön gördürücü faktördür. Bu seviyenin yüksek olduğu kişiler daha düşük olan kişilere kıyasla tipik olarak AIDS'e

ve ölüme daha hızlı ilerler (34). HIV RNA düzeyi, enfeksiyonun erken evre prognozunda önemli rol oynarken; CD4+ T hücre düzeyi, geç dönem prognozun belirlenmesinde rol sahibidir (35). Bu dönemde viral yük, akut dönemle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Hastalık ilerledikçe lenf nodu yapısı zarar görür ve periferik dolaşımdaki virüs miktarı arttığından dolayı HIV RNA düzeyi giderek artar. Destrüksiyon ve periferik dolaşımdan lenfatik dokuya geçiş nedeniyle CD4+ T hücre düzeyinde azalır. Birinci yıldan sonra, yılda yaklaşık 30-90 hücre / mm<sup>3</sup> düşüş görülür. CD4+ T hücre sayısının düşüş hızı, ön planda viral yük ile ilişkilidir (36). Bu dönemde fizik muayenede bulgu olarak sadece persistan jeneralize lenfadenopati görülebilir. Persistan jeneralize lenfadenopati, en az iki enfekte olmayan bölgede (inguinal bölge dışında), 3-6 aydan uzun süre devam eden ve başka bir nedenle açıklanamayan lenfadenopati olarak tanımlanmıştır.

#### 2.1.3.6 Erken dönem semptomatik HIV enfeksiyonu

Bu dönemde görülen hastalıklar AIDS için tanımlayıcı değildir ancak daha sık ve şiddetli formda görülürler. CDC kategori B hastalıkları görülebilmektedir (Tablo 3). HIV enfeksiyonuna atfedilen veya hücre aracılı immünite bozukluğunu gösteren durumlardır ancak bunlarla sınırlı değildir. Orofarengiyal kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis, oral tüylü lökoplaki, servikal displazi veya servikal karsinoma in situ, konstitüsyonel semptomlar (bir aydan uzun süren  $\geq 38,5^{\circ}$  C ateş veya diyare vb.), zona (en az iki atak veya birden fazla dermatomu tutan), idiyopatik trombositopenik purpura, pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle eşlik eden tubaovarian abse birlikteliği), periferik nöropati, basiller anjiyomatozis ve listeriyozis görülebilir (36).

#### 2.1.3.7 AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu

AIDS kronik HIV enfeksiyonunun CD4+ hücre sayısındaki azalmanın sonucudur. Bu dönemde hücresel immüntenin baskılanmasına bağlı olarak ağır immünsüpresyon tablosu vardır. CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ mm<sup>3</sup>'ün altında ya da CD4+ hücre sayısından bağımsız olarak herhangi bir AIDS tanımlayıcı hastalık varlığı ile tanımlanır (Tablo 3). ART almayan hasta grubunda, CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ mm<sup>3</sup>'ün altına düştükten sonra, ortalama 12 – 18 ay içerisinde AIDS tanımlayıcı hastalıkların geliştiği saptanmıştır (36). CD4+ T lenfosit sayısı 50 hücre / mm<sup>3</sup> 'ün

altına düştüğünde, ileri HIV enfeksiyonu dönemine girilir ve genellikle iki yıl içerisinde hastaların çoğunluğunda mortalite gelişmektedir.

**Tablo 3.** Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (37)

Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu	Persistan jeneralize lenfadenopati
Akut semptomatik HIV enfeksiyonu	
Kategori B	
Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücrel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir	
-Basiller anjiyomatoz  -Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları  -Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster  -İdiyopatik trombositopenik purpura  -Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	-Listeriyoz  -Oral kıllı lökoplaki  -Orofaringiyal kandidoz  -Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz  -Servikal displazi veya cinsinoma in situ  -Periferik nöropati
Kategori C	
AIDS tanımlayıcı hastalıklar	

<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz</li> <li>-Özefagal kandidiyaz</li> <li>-Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları</li> <li>-Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi</li> <li>-HIV ile ilişkili ansefalopati</li> <li>-Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (&gt;1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit</li> <li>-Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz</li> <li>-Kronik (&gt;1 ay), intestinal izosporiyaz</li> <li>Kaposi sarkomu</li> <li>-Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz</li> <li>-Ekstrapulmoner kriptokokkoz</li> <li>-Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Burkitt lenfoması</li> <li>-İmmünoblastik lenfoma</li> <li>-Primer santral sinir sistemi lenfoması</li> <li>-Yaygın veya akciğer dışı Mycobacterium avium complex veya Mycobacterium kansasii enfeksiyonu</li> <li>-Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon</li> <li>-Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP)</li> <li>-Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni</li> <li>-Progresif multifokal lökoansefalopati</li> <li>-Tekrarlayan Salmonella sepsisi</li> <li>-Tüberküloz</li> <li>-Tükenmişlik sendromu</li> <li>-İnvaziv serviks karsinomu</li> </ul>
---	---

#### 2.1.3.8 HIV kontrolü sağlayanlar

HIV enfeksiyonunun seyri kişiler arasında değişiklik gösterebilmektedir. HIV enfekte ve ART almayanların çok az bir kısmında klinik progresyon görülmez. Bu kişilerde CD4 hücre sayıları uzun süre fırsatçı enfeksiyonlardan koruyacak kadar yüksek ve virüs yükü <10.000 kopya/ml altındadır ve **“uzun dönem ilerleme göstermeyenler”** şeklinde tanımlanmaktadır. Bu hastalar yavaş da olsa CD4+ hücrelerin azalması ile AIDS aşamasına geçerler. Daha az sayıda kişide ise CD4+ hücre sayısı normal seviyede olduğu ve plazmada viral yükü saptanabilir düzeyin altında olduğu **“elit kontrol sağlayanlar”** olarak isimlendirilen bir tablo mevcuttur. Elit kontrolün altında yatan mekanizma defektif bir HIV varyantı ile enfeksiyon veya konağın genetik polimorfizmi olabilir. Çalışmalarda elit ve virüs kontrolü sağlayanlarda, CD8+ hücre cevabının tercihen HIV gag proteinlerini hedef aldığı, elit kontrolörlerde HIV’e özgün

CD4+ ve CD8+ hücrelerin ürettiği interferon-gama ve interlökin 2 yüksek düzeyde tespit edilmiştir. HIV kontrolü sağlayanlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir (38).

#### **2.1.4 HIV Enfeksiyonu Tarama ve Tanısı**

Doğru ve uygulanabilir tanı testleri ile enfekte bireylerin tespiti, HIV enfeksiyonundan korunmada ve tedavinin başlanmasında önemli ve gereklidir. HIV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı öncelikli olarak serolojik bir tarama testi temeline dayanır. Görece yüksek duyarlılık sayesinde hem HIV spesifik antikorlarını hem de p24 antijenini eşzamanlı saptayan 4. nesil test kullanılmalıdır. Reaktif sonuç bir doğrulama testi ile onaylanmalıdır (39).

HIV enfeksiyonunun önlenmesi, hastanın tedavi edilmesi ve HIV ile yaşayan bireyin sağlık hizmetine erişmesi için HIV testi ile tanının konulması önceliklidir. Tüm testlerde olduğu gibi HIV testide gönüllülük esasına göre yapılmaktadır. Aşağıdaki durumları sağlayan bireylerin “reddetmedikçe test edilmeleri” önerilmektedir.

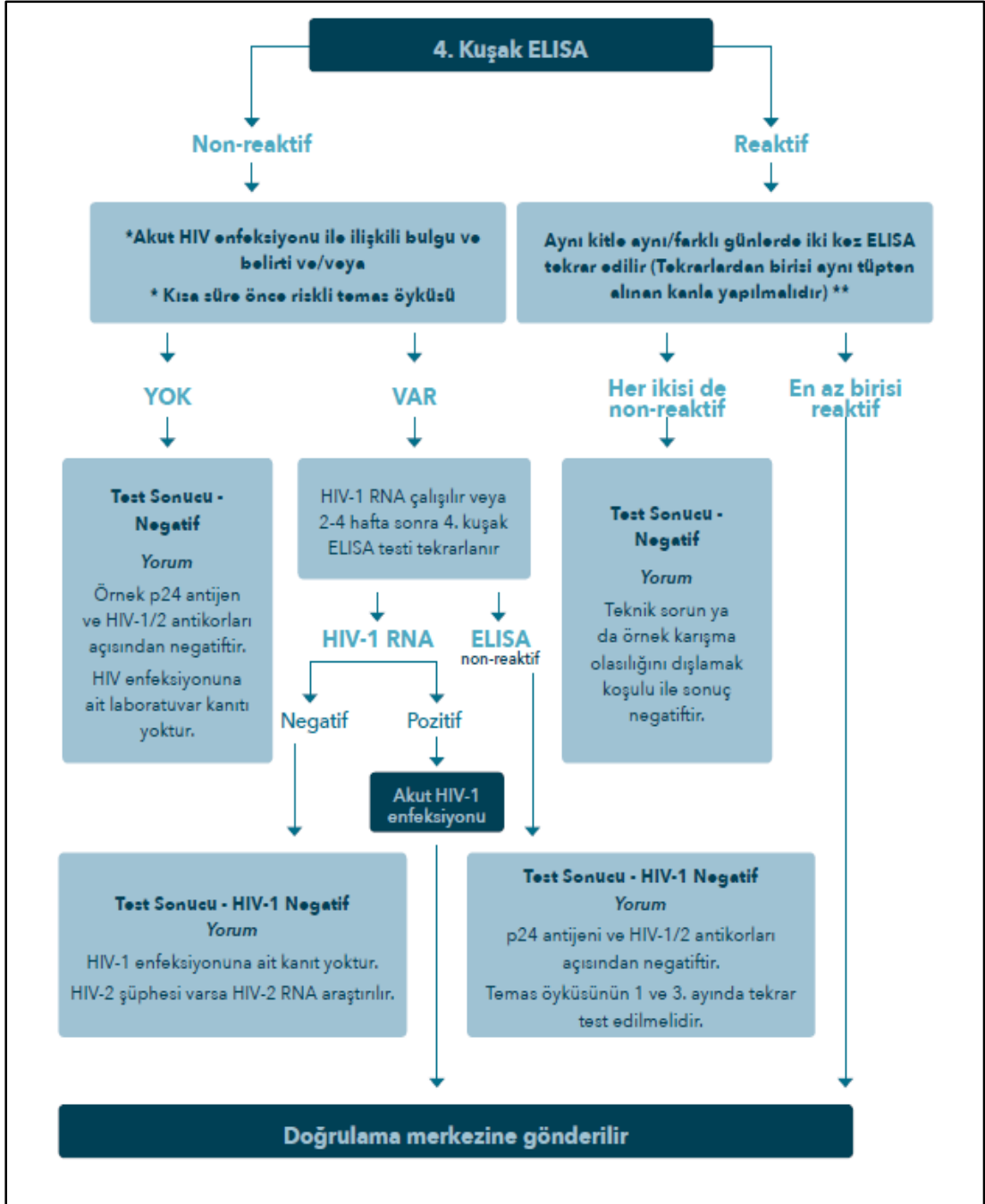
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklarla (CYBH) kliniklerine başvuran tüm bireyler
- Tıbbi öyküsüne göre HIV ile temas etmiş olduğu düşünülen bireyler
- Akut retroviral hastalık veya immün süpresyon ile ilişkili belirti
- Geçirilmiş veya güncel CYBH öyküsü
- Cinsel istismara uğrama
- HIV ile enfekte olan bireyin bilinen cinsel eşleri
- Damar içi ilaç kullanıcısında iğne paylaşımı öyküsü
- HIV prevelansının yüksek olduğu ülkede cinsel ilişki öyküsü
- HIV enfeksiyonu riski olan bireylerin (örneğin HIV’in endemik olduğu ülkede yaşayan) cinsel eşleri
- Rutin HIV taraması başlamadan önce kan veya kan ürünü alma öyküsü
- Risk faktörüne bakılmaksızın tüm gebeler
- Kendileri test olmak isteyen bireyler

Test doğruluğu arttıkça HIV test algoritmaları zamanla değişmiştir. Mevcut ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve HIV testi için Avrupa kılavuzları, taramanın bir antijen-antikor testi ile yapılmasını önermektedir (40) (Tablo 4). Pozitif

sonuçlar, HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarını ayırt edebilen bir antikor testi ile doğrulanmalıdır. Akut enfeksiyonun saptanması, ileriye dönük HIV bulaşını önlemek için önemlidir. Rutinde HIV tanısı amacıyla kullanılan yöntemler; antijen / antikor tespit etmeye yönelik tarama, kişideki spesifik proteinleri saptayan doğrulama ve viral RNA'yı saptamaya yönelik moleküler yöntemler olarak 3 grupta toplanmaktadır. HIV tarama testlerinin temelinde ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), doğrulama testlerinin temelinde WB (Western Blot) ve moleküler testlerin temelinde ise PCR (Polymerase Chain Reaction) yer almaktadır. Son dönemde CDC doğrulama için WB yerine HIV-1 ve HIV-2'yi ayırabilen immünoloji temelli antikor testlerini önermektedir. Şekil 3'te Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı-Tedavi Rehberi ulusal tarama algoritması görülmektedir. Bunlara ek olarak HIV enfeksiyonu laboratuvarında; moleküler yöntem temelli HIV RNA ve/veya HIV DNA tespiti, kandaki CD4+ T lenfosit sayı ve oranının saptandığı flow sitometri temelli testler ve ART ajanlarına karşı oluőması muhtemel direnç gelişimini saptayan moleküler temelli direnç testleri yer almaktadır (41).

**Tablo 4.** HIV testleri ve karakteristik özellikleri (15)

<b>Test tipi</b>	<b>Ölçüm</b>	<b>Tutulma dönemi</b>	<b>Notlar</b>
Birinci jenerasyon	Viral lizata karşı IgG	4-7 hafta	HIV-1 western blot ve HIV-1 immüno Floresan analizi
İkinci jenerasyon	Sentetik peptidlere veya rekombinant proteinlere karşı IgG	4-7 hafta	En hızlı testler kullanılır HIV-1 enfeksiyonunu HIV-2 enfeksiyonundan ayırt edebilir
Üçüncü jenerasyon	Sentetik peptidlere veya rekombinant proteinler karşı IgG ve IgM	3-5 hafta	Dördüncü nesil test ile aynı teknoloji, ancak daha az duyarlıdır
Dördüncü jenerasyon	Sentetik peptidlere veya rekombinant proteinlere karşı IgG ve IgM ve p24'e karşı monoklonal antikorlar	2-3 hafta	HIV enfeksiyonu için ilk tanı testi olarak önerilir
Nükleik asid testi	HIV-1 RNA tespiti	10 gün	HIV-2 enfeksiyonunu tespit etmeyebilir



**Şekil 3.** HIV enfeksiyonu taramaya yönelik ulusal algoritma

### 2.1.5 HIV Enfeksiyonu Tedavisi

ART kombinasyonunun gelişimi genellikle modern tıbbın en büyük başarılarından biri olarak lanse edilmektedir. Tedaviye uyumlu ve motive olmuş kişilere verildiğinde, çağdaş kombinasyon rejimleri viremi düzeyini birkaç hafta içinde birkaç derece azaltır. Prensip olarak, bu rejimler sonsuza kadar çalışmalıdır. Viral replikasyonun baskılanmasıyla, bağışıklık sistemi kayıp fonksiyonunun çoğunu kurtarır ve AIDS önlenir (15).

ART her zaman tam olarak etkili değildir. İlaç direncinin gelişmesi ve diğer kişilere bulaşması önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Kalıcı viral baskılama elde edilse bile, birçok kişi ART'den birkaç yıl sonra bile optimal bağışıklık fonksiyonunu geri getirmede başarısız olur. Son olarak, tüm ilaçların kısa vadeli ve uzun vadeli toksisite potansiyeli vardır. Bu ilaçların ömür boyu uygulanması gerektiğinden, hafif toksisiteler bile büyük bir kümülatif etkiye sahip olabilir (15).

#### 2.1.5.5 Antiretroviral tedavi

Virüsün yaşam döngüsünde replikasyon basamaklarını bloke eden beş terapötik sınıfı kapsar. Antiretroviral tedavi olarak adlandırılan bu ilaçlar giriş inhibitörleri, nükleozid ve nükleotid analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), integraz inhibitörleri (İntegrase Strand Transfer Inhibitors: INSTI), proteaz inhibitörleri (PI) olarak sınıflandırılmaktadır. Ek olarak farmakokinetik güçlendiriciler bulunmaktadır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar

Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI)	Nonnükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)	Proteaz İnhibitörleri (PI)	İntegraz inhibitörleri (INSTI)	Giriş İnhibitörleri	Güçlendiriciler
Abakavir(ABC)	Efavirenz(EFV)	Darunavir(DRV)	Dolutegravir(DTG)	Maravirok(MVC)	Kobisistat
Didanozin(ddI)	Nevirapin(NVP)	İndinavir(IDV)	Raltegravir(RAL)	Enfuvirtid(T-20)	(COB)
Emtrisitabin(FTC)	Rilpivirin(RPV)	Sakinavir(SQV)	Elvitegravir(EVG)		Ritonavir(r)
Lamivudin(3TC)	Etravirin(ETV)	Tipranavir(TPV)			
Tenofovir(TDF)	Delavirdin(DLV)	Ritonavir(RTV)			
Zidovudin(AZT)		Fosamprenavir			
Stavudin(d4T)		(FPV)			
		Nelfinavir(NFV)			
		Lopinavir(LPV)			

Antiretroviral tedavi CD4 hücre sayısına bakılmaksızın başlanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün de önerdiği 90-90-90 hedefi de bu yaklaşımla uyumludur. 2030 hedefi olarak HIV pozitif olguların %90'nına tanı konulması; tanı konularının, %90'nına tedavi başlanması ve tedavi alanların, %90'nında viral baskılanma sağlanması ve böylece bulaşım ve mortalitenin önüne geçilmesi hedeflenmektedir (42).

Bunun istisnası tanı anında kriptokok ya da tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyon varlığıdır. Bu durumda bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu [Immune Reconstitution Inflammatory Syndromu: (IRIS)] gelişme riski vardır. Kriptokok enfeksiyonunda ART'nin 4 hafta ertelenmesi önerilirken, tüberküloz koenfeksiyonunda CD4+ lenfosit <50 hücre/mm<sup>3</sup> ise tedavi tolere edilir edilmez 2 hafta içerisinde, CD4+ lenfosit >50 hücre/mm<sup>3</sup> ise özellikle ilaç etkileşimi, uyum sorunu ve toksisite söz konusu ise tüberküloz tedavisi başladıktan sonra 8-12 haftaya kadar tedavi ertelenebilir (43).

Daha önce tedavi almamış hastalarda ART seçiminde temel prensip, iki NRTI ilacın, bir PI veya INSTI ile kombine edilmesidir. Alternatif olarak bir NNRTI ile de kombine edilebilir. Tedavi düzenlenirken, beklenen etkinlik ve yan etkiler kadar, hastanın eşlik

eden hastalıkları, doz sıklığının günlük yaşantısına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçlarının da dikkate alınması gerekmektedir. Direnç testi sonucu bilinmiyorsa iki nükleozit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörünün yanına genetik bariyeri yüksek üçüncü bir ilaç eklenmesi tercih edilir (44).

**Tablo 6.** Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi

<b>A) Önerilen rejimler</b>			
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü</b>			
<b>Rejim</b>	<b>Doz</b>	<b>Uyarı</b>	<b>Gıda gereksinimi</b>
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg Günde 1 tablet	-Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).  -Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	yok
TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	-Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	yok
TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG	-TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet -TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet -DTG 50 mg Günde 1 tablet	-Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).  -Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	yok
TAF/FTC/EVG/c veya TDF/FTC/EVG/c	-TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg Günde 1 tablet -TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg Günde 1 tablet	-Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat)	yemekle
TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet veya RAL 600 mg Günde	- Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez.  - Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır	yemekle

	bir defa 2 tablet alınmalıdır.		
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü</b>			
TAF/FTC veya TDF/FTC + DRV/c(v) veya DRV/r(v)	-TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet - TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet -DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet -DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	-Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir	yemekle
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü</b>			
TAF/FTC/RPV veya TDF/FTC/RPV	-TAF/FTC/RPV 25/200/25mg Günde 1 tablet -TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg Günde 1 tablet	-CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm <sup>3</sup> ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/ml ise kullanılabilir -PPI kontrendikedir. H2 antagonistleri, RPV'den 12 saat önce ve 4 saat sonra alınabilir	yemekle
<b>B) Alternatif rejimler (önerilen rejimdeki ilaçlardan hiçbiri kullanılmıyorsa, temin edilemiyorsa veya uygun değilse)</b>			
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü</b>			
ABC/3TC + RAL	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet	-Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez -Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	yok
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü</b>			
ABC/3TC + EFV	-ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet ,EFV 600 mg Günde 1 tablet HIV RNA düzeyi	HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/ml ise kullanılabilir	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg Günde 1 tablet		Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
<b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü</b>			

TAF/FTC veya TDF/FTC + ATV/c veya ATV/r	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ATV/c 300/150 mg Günde 1 tablet veya ATV 300 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet		yemekle
ABC/3TC + ATV/c veya ATV/r	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet ATV/c 300/150 mg Günde 1 tablet veya ATV 300 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/ml ise kullanılabilir	yemekle
ABC/3TC + DRV/c veya DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	Sülfonamid alerjisi olan hastalar izlenmelidir.	yemekle
<b><i>Diğer kombinasyonlar</i></b>			
RAL + DRV/c veya DRV/r	RAL 400 mg, Günde iki defa 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	-CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm <sup>3</sup> ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/ml ise kullanılabilir -Al veya Mg içeren antasitlerle birlikte kullanılması önerilmez.	
LPV/r + 3TC	LPV/RTV 200/50 mg Günde iki defa 2 tablet 3TC 150 mg Günde iki defa 1 tablet		
DTG + 3TC	DTG 50 mg Günde 1 tablet 3TC 150 mg Günde iki defa 1 tablet	-Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir) -Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	

Bazı durumlarda ilaç değişikliği (switch) yapılması gerekebilir. Bu endikasyonlar virolojik başarısızlık ve ilaç direnci, planlanmış gebelik, ART'ye sekonder gelişen yan etkiler, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim, tedavi uyumsuzluğu, tedavi basitleştirilmesi (kullanılan hap sayısının azaltılması, gıda kısıtlamasının ortadan kaldırılması ve uyumun artırılması), koruyucu değişiklik (yaşlanma ve/ya komorbiditelerin ortaya çıkması ile ilaçların olası yan etkileri dikkate alınır) olarak sayılabilir (45).

#### 2.1.5.1. HIV direnci

HIV reverse transkriptaz enziminin 'proofreading' aktivitesi yoktur. Yani yanlış bağladığı bazları doğrusu ile değiştirememektedir. Bu nedenle mutasyonlar sıkça olmaktadır. ART kullanılsa bile türümsü suşlar oluşabilir. Ayrıca farklı dizilimlere sahip virüslerin aynı hücreyi enfekte etmesi de genetik rekombinasyona sebep olmaktadır.

HIV ile enfekte olan ve tedavi rejimine düzenli uyan bireylerin büyük çoğunluğu, HIV replikasyonunu tamamen bastırabilir (46). Ancak bazı hastalarda; eksik virolojik yanıt olabilir (HIV RNA >200 kopya/ml), virolojik kaçış(rebound), virolojik sıçramalar (blip) görülebilir ve düşük düzey viremi (HIV RNA 50-200 kopya/ml) devam edebilir

Direnci saptamada fenotipik ve genotipik testler yapılmaktadır. Fenotipik testler izole edilen virüsün bir ilaca karşı duyarlılık düzeyini in vitro doğrudan niceliksel olarak ölçen testlerdir. Genotipik testler ise bir ilaç veya ilaç grubuna karşı duyarlılık düzeyini değiştiren mutasyonlar hakkında bilgi vermektedir (47,48).

ART başlamadan önce genotipik direnç testleri yapılması önerilir. İdeal olan tanı konulduğunda yapılmasıdır. Mümkün olmadıysa tedaviye başlanırken yapılmalıdır. Test yapılması önerilen diğer durumlar tedaviye rağmen viral süpresyonun sağlanamadığı ya da suboptimal sağlandığı hastalardır. Dikkat edilmesi gereken direnç testlerinin en iyi 1000 kopyanın üzerinde çalıştığı> 350-500 kopya ise çalışılabileceğidir.

## 2.1.6 HIV ve Koenfeksiyonlar

### 2.1.6.1. HIV ile Hepatit B ve Hepatit C koenfeksiyonu

Bulaş yollarındaki benzerlik sebebiyle HIV ile HBV ve HCV enfeksiyonlarının birlikteliğine sık rastlanmaktadır. HIV tanısı alan hastalara koenfeksiyona yönelik anti-HCV, HBsAg, anti-HBc total ve anti-HBs bakılmalı ve risk devam eden hastalarda her yıl tekrarlanmalıdır.

Hepatit B serolojisi negatif olan tüm HIV pozitif kişiler CD4+ hücre sayısına bakılmaksızın aşılanmalıdır. Önce ART başlanmalı sonra aşılama başlanmalıdır. CD4+ T lenfosit sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV ile enfekte bireylerin %36'sında aşuya yanıt olmakta iken, CD4 T lenfosit sayıları  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> olanlarda bu oran %86'ya ulaşmaktadır (63). Aşı yapılmış ancak yanıt alınmamış hastalarda (anti-HBs  $<10$  IU/L) üç ya da dört doz olarak çift doz aşılama düşünülmelidir. İzole anti-HBc total pozitifliğinde aşılama mevcut verilerin yetersizliği nedeni ile önerilememektedir (45).

HIV ile enfekte olgularda karaciğer hastalıkları ile ilişkili mortalite oranları genel popülasyona oranla 15 kat fazladır. HIV/HBV koenfekte kişilerde HBV'nin yüksek düzeyde replikasyonu hastalığın hızla ilerlemesine neden olmakta ve siroz riskini 4,2 kat artırmaktadır (49).

Anti-HCV pozitif bulunanlarda kantitatif HCV RNA testi yapılmalıdır. EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, CD4 T lenfosit sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması sebebiyle %5 oranında yalancı negatiflik görülebilir. Bu sebeple, HCV enfeksiyonu riskinin yüksek olduğu, nedeni açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği bulunan anti-HCV negatif HIV pozitif olgularda HCV PCR RNA testi yapılmalıdır (50)

Dünya genelinde HIV pozitif bireylerin ortalama %6'sı HCV ile de enfektedir. Bu oran ülkemizde %0,9 olup genel toplumdakine benzerdir. HIV ile ilişkili immünsüpresyon, HCV'nin doğal seyrini olumsuz etkilemektedir. HIV pozitif kişilerde (özellikle CD4+ T lenfosit seviyesinin düşük olduğu bireylerde), akut HCV enfeksiyonunun spontan klerensi daha azdır. Koenfeksiyon olan bireylerde fibrozisin ilerlemesi ile siroz ve ileri

evre karaciğer yetmezliği daha sık oranda gelişmektedir. Tek başına HCV enfeksiyonunda fibrozisin ilerlemesi açısından risk faktörü oluşturan ileri yaş, alkol kullanımı, diyabet, obezite, yüksek AST düzeyi ve hepatosteatoz, HIV/HCV birlikteliğinde de risk faktörü olarak kabul edilmektedir. CD4 T lenfosit sayısının <200/ mm<sup>3</sup>, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve ART kullanılmaması da fibrozisin ilerlemesini artıran diğer faktörlerdir (50).

### **2.1.6. HIV ve Koenfeksiyonlar**

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve HIV ile ilişkili immünsüpresyon, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere bağlı fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Etkili antiretroviral tedavi uygulamalarının geliştirilmesinden önce, bu fırsatçı enfeksiyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedeni iken günümüzde bu fırsatçı enfeksiyonlar daha çok tedavi edilmemiş veya tanı konulmamış hastalarda görülmektedir. Bazı hastalar bu fırsatçı enfeksiyonların neden olan klinik şikayetler araştırılırken HIV enfeksiyonu tanısı almaktadır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP), toksoplazma ensefaliti, sitomegalovirüs (CMV) retinitisi, dissemine *Mycobacterium avium complex* (MAC) enfeksiyonu, kriptosporidiyum enfeksiyonu, kriptokok menenjitisi ve *Mycobacterium tuberculosis* tespit edilen hastalarda HIV serolojisi bakılmalıdır. HIV ile enfekte bireylerde en önemli morbidite ve mortalite sebebi halen bu fırsatçı enfeksiyonlardır (51).

#### **2.1.6.1. Viral enfeksiyonlar**

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları: Ciddi immün süpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda dissemine veya lokal tutulum yapabilen bir DNA virüsüdür. Klinik hastalığın çoğu daha önce CMV ile karşılaşmış seropozitif kişilerde görülür ve bu durum çoğu kez latent enfeksiyonun reaktivasyonunu veya nadiren yeni bir tür ile reenfeksiyonunu göstermektedir. CMV'nin sebep olduğu organ tutulumu tipik olarak henüz ART almayan veya ART tedavisinin başarısız olduğu, CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/ mm<sup>3</sup> olan, ciddi immün süpresyonu olan hastalarda görülmektedir (52). HIV pozitif bireylerde CMV en sık retinit tablosuyla ortaya çıkar. Kolit %5-10 hastada görülür (52).CMV pnömonisi nadirdir. Nörolojik tutulum; demans, ventriküloensefalit ve poliradikülomyelopati şeklindedir (53).

Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları: HIV enfekte kişilerde %70 HSV-2, %95'inde HSV-1 seropozitifdir. HIV enfekte hastalarda HSV saçılması daha fazla olur ve HSV-2 enfeksiyonu HIV bulaş riskini 2-3 kat artırmaktadır (54). Orolabial ve genital ağırlı veziküler ve ülseratif lezyonlar en sık görülen tablodur. HSV, HIV pozitif erkeklerle seks yapan erkeklerde proktit etkeni olabilir. Keratit, ensefalit, hepatit, dolama gibi mukoza dışı bölgelerde de HSV enfeksiyonları görülebilir. HSV'ye bağlı dissemine hastalık HIV enfekte kişilerde nadirdir (55). Bununla birlikte VZV'den ayırt edilmesi zor nekrotizan retinit yapabilir (56).

Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları: Primer VZV enfeksiyonu (suçiçeği) geçirildikten sonra, latent VZV'nin reaktivasyonu ile herpes zoster (zona) gelişir. Zona HIV pozitif bireylerde HIV negatiflere göre 15 kat daha siktir. HIV pozitif bireylerde özellikle pnömoniye neden olarak mortal seyredebilir. CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda daha sık karşılaşılmakta olup tanı klinik olarak konulur. Postherpatik nevralji %10-15 hastada meydana gelebilir. Primer varisella enfeksiyonu visseral yayılım en çok da pnömoniye neden olabilir. Santral sinir sistemi herpes zoster için hedef yayılım organıdır. Vaskülit, multifokal lökoensefalit, ventrikülit, myelit, optik nörit, fokal beyin tabanı lezyonları ve aseptik menenjit yapabilir.

Human herpes virüsü-8 (HHV-8) enfeksiyonları: Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüs (KSHV) olarak da bilinir. Kaposi sarkomunun (KS) tüm formları (klasik, endemik, AIDS ilişkili, iyatrojenik), multisentrik Castleman hastalığı (MCH) ve primer efüzyonlu lenfoma (PEL) ile ilişkili bulunmuştur. KS vasküler bir tümördür ve HIV pozitif olup, erkeklerle seks yapan erkeklerde ve biseksüellerde HIV negatif olanlara göre daha sık görülür. Kutanöz ve visseral tutulum yapabilir. Deri lezyonları ağrısız, hiperpigmente, maküler veya nodüler cilt lezyonlarıdır. Oral lezyonlar pulmoner tutulumun göstergesi olabilir. Lenfatik tutulum siktir. İç organ tutulumu vakaların %50'sinde görülür. KS ve PEL genellikle CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olanlarda görülürken, MCH CD4 sayısından bağımsızdır.

Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonu: Cinsel yolla bulaşan hastalıklardandır. Oral, genital ve anal siğiller (kondiloma akuminata) en sık klinik tablosudur. Kadınlarda servikal kanserin başlıca risk faktörüdür. HPV 16 ve 18 servikal kanserlerin %60-65'inde, HPV tip 6 ve 11 genital siğillerin %90'ında etkindir. Ayrıca

anüs, vulva- vajina, penis, oral kavite ve orofarinks kanserlerine de sebep olabilir. HPV 16 serviks dışı kanserlerin başlıca etkenidir. HIV pozitif kadınlarda servikal kanser görülme oranı genel popülasyona göre daha yüksektir ve özellikle düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile doğrudan ilişkilidir (57). ART ile servikal kanser sıklığında değişiklik olmamıştır (58).

Polyoma virüs JC virüs: Primer enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir. Progresif multifokal lökoensefalit santal sinir sistemi fırsatçı enfeksiyonudur. Sinsi seyir gösteren ve demiyelinizan lezyonların olduğu ilerleyici fokal nörolojik bulgularla karakterizedir.

#### 2.1.6.2 Bakteriyel enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar, tüm dünyada HIV pozitif olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. En yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlar arasında tüberküloz, bakteriyel pnömoni, sifiliz, bakteriyel enterik hastalıklar, MAC enfeksiyonları ve bartonelloz yer almaktadır (59).

Tüberküloz HIV/AIDS hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Tespit edildiğinde HIV serolojisi mutlaka bakılmaldır. Latent tüberküloz enfeksiyonu olanlarda HIV enfeksiyonu gelişmesi halinde aktif hastalığa dönüşme riski artmaktadır. İmmün yetmezlik derecesi ile orantılıdır ancak CD4 sayısından bağımsız her dönemde görülebilir. HIV tanısı konulan hastaların tüberküloz açısından sorgulanması ve aktif tüberküloz lehine bulgu yoksa latent enfeksiyon açısından taranması önerilmektedir (45).

Sifiliz koenfeksiyonu cinsel yolla hem HIV'in bulaşmasını hem de bulaştırılmasını artırmaktadır. HIV tanısı konulduğunda non-trepanomal ve trepanomal testlerle seroloji değerlendirilmelidir. HIV hastalarında sifiliz seyri hızlanabilir. Primer sifilizde görülen şankrlar HIV hastalarında birden çok sayıda ve daha ağır tutulumlar yapabileceği gibi görülmeye de bilir. Sekonder sifiliz döneminde akut HIV enfeksiyonu ile klinik ayrımı zorlaşabilir. Tersiyer sifiliz yavaş ilerler ve tüm organları tutabilir. Nörosifiliz tüm dönemlerde görülebilir. HIV enfekte kişilerde üveit ve menenjit daha sıktır.

İshal şikâyeti olan HIV hastalarında öncelikle toplumda sık görülen erkekler düşünülmelidir. Ancak *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* enfeksiyon insidansı genel topluma göre 20-100 kat daha sıktır. Klinik olarak akut kendi kendini sınırlayan gastroenterit, daha ağır ve uzamış ishal ya da bağırsak dışı tutulumla ilişkili bakteriyemi/sepsis tablosunda olabilir.

Bartonella enfeksiyonları; kedi tırnağı hastalığı, retinit, endokardit, siper ateşi, basiller anjiyomatöz ve basiller peliozis hepatittir. Çok sayıda bartonella tipi olmakla birlikte *B. henselae* ve *B. quintana* HIV enfekte hastalarda tanımlanmıştır.

#### 2.1.6.3 Parazit enfeksiyonları

HIV enfeksiyonunun seyrinde bireyin immün durumu ile ilişkili olarak bazı parazit enfeksiyonlar “fırsatçı enfeksiyon” etkeni olarak ön plana çıkmaktadır. Bunlar arasında serebral toksoplazma enfeksiyonu ilk akla gelen enfeksiyondur. Bunu kriptosporidiyum ile ilişkili enfeksiyonlar izlemektedir. Yaşanılan bölgeye göre görülebilen diğer parazit enfeksiyonlarda etken olarak görülebilmektedir (60).

Toksoplazma HIV enfekte kişilerde primer enfeksiyona bağlı akut serebral tutulum ve dissemine hastalık nadirdir. Daha çok latent doku kistlerinin reaktivasyonu ile klinik oluşur. En sık baş ağrısı, konfüzyon, motor defekt, ateş ve nöbetin görüldüğü fokal ensefalit tablosu görülür. Genellikle anti- Toxoplasma Ig G antikoru pozitif, ağır immün yetmezliği olan ( $CD4^+$  T lenfosit  $<50$  hücre/ $mm^3$ ) ve profilaksi almayan hastalarda görülmektedir.

#### 2.1.6.4 Mantar enfeksiyonları

*Pneumocystis jiroveci (carinii)* pnömonisi (PCP) insidansı günümüzde dramatik olarak azalmakla birlikte, HIV pozitif olgularda sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur ve HIV ile ilişkili mortalitenin de önemli bir nedenidir. Nefes darlığı, ateş ve nonproduktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. İmmünsüpresyon düzeyi, PCP gelişmesinde en temel risk faktörüdür. Hastalık  $CD4^+$  T lenfosit sayısı  $>200$  hücre/  $mm^3$  olanlarda oldukça nadir görülür.  $CD4^+$  T lenfosit sayısının  $<200$  hücre/  $mm^3$  olması, daha önce PCP geçirilmiş olması, ağızda mantar enfeksiyonu

öyküsü ve plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması, PCP için risk faktörü kabul edilmektedir (51).

HIV pozitif olgularda mukokütanöz kandidiyaz, orofaringiyal-özofageal ve vulvovaginal kandidiyaz olmak üzere 3 formda görülür. Etken genellikle *Candida albicans*'tır. Orofaringiyal kandidiyazda tipik ağrılı beyaz plaklar görülür. Kandida özofajitinde en sık (%95) ortaya çıkan yakınma yutkunma güçlüğüdür. Farinkste de lezyonlar gözlemlenebilir. HIV pozitif bir hastada orofaringiyal kandidiyazın yanında yeni gelişmiş yutma güçlüğü yakınması orofaringiyal kandidiyaz için önemli bir göstergedir. Vulvovaginal kandidiyazda beyaz renkli, peynir kıvrıntısı şeklinde akıntı görülebilir (51).

Kriptokok türlerinin neden olduğu bir hastalık olan kriptokokkoz, genellikle immünitesi baskılanmış kişilerde görülen bir mantar enfeksiyonudur. En sık tutulum yeri santral sinir sistemidir. Yine en sık ölüm nedeni santral sinir sistemi tutulumudur. Santral sinir sistemi kriptokokkozu subakut menenjit veya meningoensefalit şeklinde olup, sıklıkla sinsi başlangıçlıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonundan sonra ikinci sıklıkta gören pulmoner tutulumdur. Asemptomatik kolonizasyondan solunum yetmezliğine neden olabilen pnömoniye kadar geniş dağılımda olabilir. Hastanın immün durumu klinik tablonun şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. Deri, enfeksiyonun en sık görüldüğü üçüncü bölgedir. Kriptokokkal menenjitli olguların yaklaşık %5'inde deri tutulumu görülebilmektedir (51).

#### 2.1.6.5 Kemoprofilaksi

HIV ile enfekte hastalarda CD4+ T lenfosit sayısına göre fırsatçı enfeksiyonlar için koruyucu profilaksi verilmektedir (Tablo 6).

*Mycobacterium tuberculosis* için; CD4+ T hücre sayısına bakılmaksızın HIV enfekte tüm kişiler önceden geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu ya da pozitif bir tarama testi olmadıkça, latent enfeksiyon açısından taranmalıdır. Tarama testi olarak tüberkülin deri testi (>5 mm pozitif kabul edilir) ya da interferon gama salınım testleri kullanılabilir. CD4'ün <200 hücre/mm<sup>3</sup> olduğu hastalarda tarama testleri negatif sonuçlanabilir. Tedavi ile immün düzelme sağlandıktan sonra tarama testinin

tekrarlanması önerilir. Latent enfeksiyon saptanması durumunda izoniazid ile 9 ay süre ile profilaksi verilir.

*Pneumocystis jirovecii* için; CD4 hücre sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olanlarda, orofarengeal kandidiyazis varlığında ve AIDS tanımlayıcı hastalık olduğunda, *Toxoplasma gondii* için; Toxoplazma Ig G pozitif ve CD4 <100 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalara, *Mycobacterium avium kompleks* (MAC) için; CD4+ hücre sayısı <50 hücre/ mm<sup>3</sup> olan hastalara önerilen durumlarda verilebilir.

Fırsatçı mantar enfeksiyonları için; hastanın endemik bölgelerde olmasına göre tercih yapılır. Kriptokok enfeksiyonları için kaynakları sınırlı bölgelerde serum antijen bakılarak pozitif olanlarda CD4 sayısına göre profilaksi başlanabilir.

**Tablo 7.** Fırsatçı enfeksiyonlar için kullanılan profilaksiler

CD4 sayısı	Etken	Profilaksi
Hücre sayısına bakılmaksızın	Tüberküloz	-Tüm hastalara tarama yapılır -İzoniazid 1x300 mg 9 ay
≤ 250 hücre/mm <sup>3</sup>	Koksikoidomikoz	-Endemik bölgelerde yıllık Ig M ve Ig G taraması -Flukonazol -6 ay süre ile CD4 >250 olunca kesilir
≤ 200 hücre/ mm <sup>3</sup>	PCP	-Trimetoprim sulfometaksazol uzun salımlı tablet günde bir kere -alternatif dapson, atovakuan , pentamidin -3 ay süre CD4 >200 olunca kesilir
≤ 150 hücre/ mm <sup>3</sup>	Histoplazmoz	-hiperendemik bölgelerde uygulanabilir -itrakonazol -6 ay süre ile CD4 >150 olunca kesilir
≤ 100 hücre/ mm <sup>3</sup>	Toksoplazmoz	-Trimetoprim sulfometaksazol uzun salımlı tablet günde bir kere -Alternatif dapson, atovakuan , pentamidin - 3 ay süre ile CD4 >200 olunca kesilir
	Kriptokok	-Rutin önerilmemektedir

		-Kaynak sınırlı ülkelerde serum antijen taranarak verilebilir -flukonazol 1x100 mg
$\leq 50$ hücre/ mm <sup>3</sup>	MAC	-Rutin önerilmemektedir -ART başlanması gecikecekse verilebilir -Azitromisin 1x1200mg/ haftada bir ya da klaritromisin 2x500 mg /gün - 3 ay süre ile CD4 >100 olunca kesilir

### 2.1.7 HIV ve Komorbiditeler

ART ile HIV ile enfekte hastalarda kalıcı virolojik yanıt elde edilse de virolojik baskılanma olması tek başına klinik stabilite anlamına gelmemektedir. ART ile HIV enfeksiyonunun getirdiği persistan inflamasyon baskılanmakta ancak enfekte olmayan kişilerle aynı düzeye inmemektedir. Normal yaşlanma süreci, yaşam tarzı risk faktörleri, HIV enfeksiyonunun getirdiği persistan immün disfonksiyon ve inflamasyon ile ART toksisitesi varlığı komorbidite ve hızlanmış yaşlanma ile ilişkilidir (61,63).

Komorbidite ile ilgili bu endişelere ek olarak, hücre ve doku yaşlanmasını etkilediği bilinen biyolojik faktörlerin çoğu bu hastalıkta yaygın olduğundan (mitokondriyal toksisite, metabolik anormallikler, telomer kısalması, iltihaplanma ve kök hücre disfonksiyonu) HIV enfeksiyonunun ve/veya tedavisinin yaşlanmayı etkilediğine dair endişeler vardır (62). Sağlıklı yaşlanmayı olumsuz etkilediği bilinen klinik faktörlerin çoğu, HIV enfeksiyonu olanlarda yaygındır (örneğin; çoklu hastalık, polifarmasi, yoksulluk, madde kötüye kullanımı ve sosyal izolasyon). Birçok çalışmada, HIV enfeksiyonu olanlar, HIV enfeksiyonu olmayan aynı yaşta bireylerle karşılaştırıldığında komorbiditeler açısından artmış risk ile karşı karşıyadır (64). Yapılan çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerin aynı yaştaki HIV negatif popülasyona göre daha fazla sayıda komorbiditeye sahip oldukları ve komorbiditelerin HIV ile enfekte kişilerde yaklaşık 10 yıl daha erken görüldüğü gösterilmiştir (65). HIV enfekte hastalarda görülen en önemli komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar (KVH), böbrek hastalıkları, osteoporoz, diyabet, kanserler ve nörokognitif bozukluklardır.

Tedavi gören HIV pozitif bireyler yaşlandıkça, sıklıkla birden fazla komorbidite ortaya çıkar ve bireyin daha kırılgan ve engelli hale gelmesine neden olabilir. Bu tür durumlar “geriatrik tipte” çok boyutlu ve birden çok disiplini kapsayan ayrıntılı bir değerlendirme yapılmasını ve yaşlı HIV pozitif bireyin tıbbi, psikososyal ve işlevsel kapasitesinin ve kısıtlılıklarının belirlenmesini gerektirir (9).

HIV hastalarının takibinde yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili ihtiyaç halinde her vizitte görüşülmelidir. İlaçların optimal absorpsiyonu için gerekmediği sürece diyet önerilmemektedir. Genel olarak sağlıklı beslenme önerileri ve ideal kilonun sağlanması teşvik edilmelidir. Hastada HIV’e bağlı erime sendromu veya dislipidemi varsa diyetisyen desteği alınmalıdır. Alkol alımı özellikle hastalarda ilaç uyum problemi, karaciğer hastalığı, malignite gibi eşlik eden durumlar varsa, alınmaması konusunda desteklenmelidir. Sigara kullanıyorsa, sigaraya bağlı olası riskler konusunda bilgilendirilmeli ve her vizitte sorgulanmalı, sigara bırakma polikliniklerine yönlendirilmelidir.

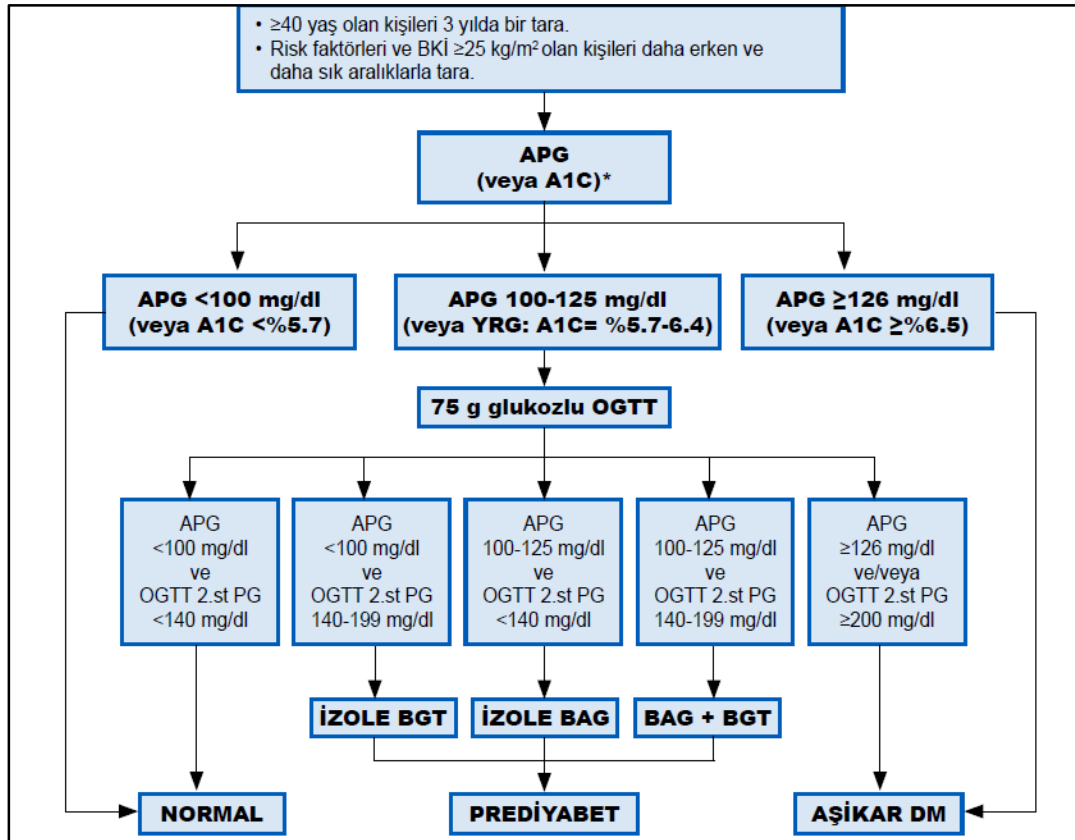
#### 2.1.7.1. Lipodistrofi/ Lipoatrofi

HIV ile ilişkili lipodistrofi, vücut yağ dağılımında değişiklikler (lipoatrofi ve lipohipertrofi) ve metabolik bozukluklar (insülin direnci ve dislipidemi) ile karakterize bir sendromdur. Lipoatrofi, HIV/AIDS olgularında en sık rastlanan morfolojik bozukluktur. Yüz, kalça ve ekstremitelerde, deri altı yağ dokusunda azalma ve sonuçta bacak ve kol venlerinde belirginleşme ile karakterizedir (66). Hastalığın evresi, CD4+ hücre sayısında düşüklük, hastalık süresi, yaş ve vücut kitle indeksi düşüklüğü risk faktörleri arasındadır (67).

#### 2.1.7.2. Tip 2 Diyabetes mellitus

HIV enfeksiyonu saptanan bireyler, tedavi başlamadan önce ve başladıktan veya değiştirdikten 3 ay sonra açlık kan glukozu ile taranmalıdır. Tarama sonuçları normale yılda bir açlık glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer prediabet [bozulmuş açlık glukozu (APG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT)] saptanır 3-6 ay aralıklarla diyabete ilerleme açısından takip edilmesi uzman görüşü olarak önerilmektedir. Özellikle bazı PI ve NRTI içeren tedavi rejimleri diyabet riskini artırmaktadır, bu

nedenle düzenli takip gereklidir. HIV ile enfekte bireylerde HbA1c düzeylerinin hiperglisemiye tam olarak yansıtamayacağı için bu hastalarda tanı ve tedavinin takibinde güvenilir olmayacağı akılda tutulmalıdır. Şekil 4’te Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunda yer alan erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanı algoritması görülmektedir.



**Şekil 4.** Erişkinlerde tip 2 diyabet tarama ve tanısı

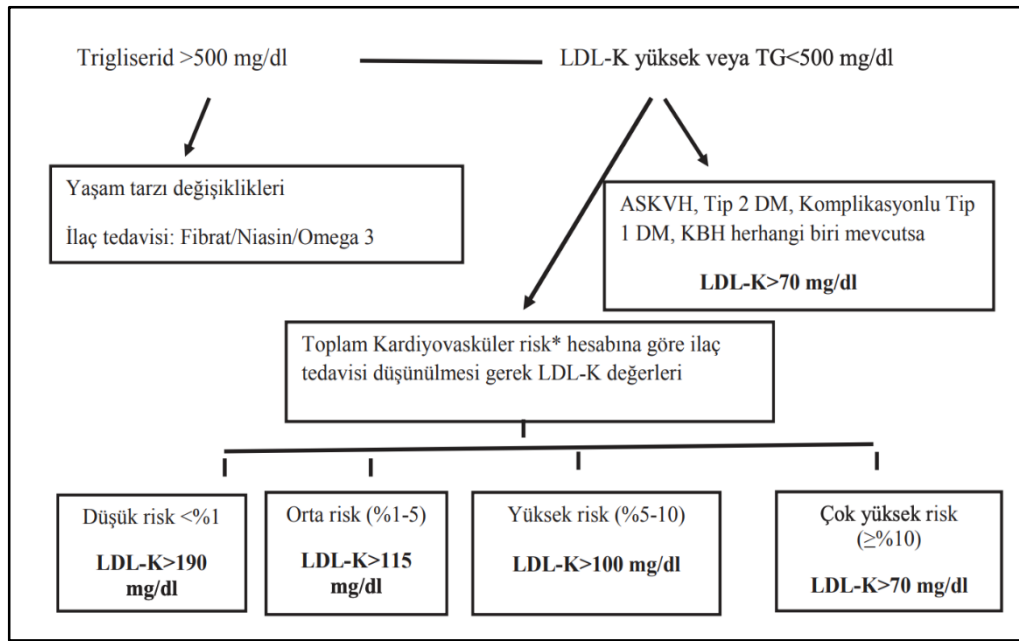
\*A1C: Hemoglobin A1C (glikozile hemoglobin), APG: açlık plazma glukozu, OGTT: oral glukoz tolerans testi, BGT: bozulmuş glukoz toleransı, BAG: bozulmuş açlık glukozu

### 2.1.7.3. Hiperlipidemi

Giderek yaşlanan HIV pozitif bireylerde, hiperlipidemi gün geçtikçe daha çok önemli hale gelmektedir. HIV enfeksiyonu, tromboza eğilimi artırmaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol dengesi bozulmaktadır. Etiyolojisinde geleneksel risk faktörlerinin yanında, HIV enfeksiyonunun kendi etkileri ve antiretroviral tedavi yer alır. Kontrolsüz HIV

enfeksiyonu olan bireylerde HDL ve LDL kolesterol düşerken, trigliseridler yükselmektedir (68).

Dislipidemi olgularında tedavi kararı verirken lipit düzeyleri ve 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin değerlendirilmesi önemlidir (Şekil 5). Tedavi kararı ve tedavi hedeflerindeki en önemli parametre LDL kolesteroldür. Bilinen KVH veya KVH eş değeri (DM, KBH gibi) hastalık varsa kolesterol düzeyinden bağımsız statin kullanımı önerilmektedir. Trigliserit düzeyleri çok yüksek ise (>500 mg/dl) öncelik trigliserit düzeyini düşürecek tedaviler olmalıdır. LDL yüksekliğinde statinler tercih edilir. Statin grubundaki ilaçların farkı etkinlikleri mevcuttur. ART statinlerin etkinliği artırıp azaltabilmektedir. Statin seçilirken hastanın kullandığı tedavilere göre seçim yapılması önerilir.



**Şekil 5.** Lipit düzeylerine göre 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riskinin değerlendirilmesi (69)

#### 2.1.7.4. Kardiyovasküler hastalıklar

İleri yaş, HT, sigara, hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri HIV pozitif ve negatif bireylerde KVH riskini artırır. Geçirilmiş kardiyovasküler hastalık, aile öyküsü, erkek cinsiyet, diyabet, sigara kullanımı, HT ve ileri yaş HIV pozitif bireylerde kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (70). HIV enfeksiyonu kronik enflamatuvar bir durumdur ve bu durum endotelial disfonksiyona

ve aterojenik dislipidemiye sebep olmaktadır (71). Miyokard infarktüsü (MI) geçirme riski, HIV/AIDS hastalarında genel popülasyona göre daha yüksektir.

On yıllık KVH riskini hesaplamada birçok hesaplama yöntemi mevcuttur. HIV pozitif hastalar için Framingham veya DAD (Data Collection on Adverse Effects on Anti-HIV Drugs Cohort) skorlaması gibi yöntemler mevcuttur. Birbirlerine üstünlükleri ise gösterilememiştir. DAD risk cetvelinin 18-75 yaş arası kişilerde, Framingham risk cetvelinin 30-75 yaş arasındaki kişilerde uygulandığına dikkat edilmelidir. Ayrıca Türk toplumu için uyarlanmış Türk Kardiyoloji Derneği ve Türk Endokrin Metabolizma Derneği tarafından 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplaması için önerilen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) risk cetveli bulunmaktadır. Skorum sistemlerine online olarak erişilebilmektedir ve 40 yaş üstü bireylerde geçerli olduğuna dikkat edilmelidir.

HIV ile enfekte kişilerde hipertansiyon taraması, tanısı ve tedavisi HIV ile enfekte olmayan kişilerle aynıdır. Her vizitte kan basıncının ölçülmesi önerilir. Hipertansiyon tanısı için klinik kan basıncı ölçümü, ev ölçümleri ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinden yararlanılır. Klinik ölçümlerde kan basıncı  $\geq 140/90$  mm Hg olması hipertansiyon tanısını koydurur (72).

#### 2.1.7.5. Kemik hastalıkları

Osteopeni, menopoz sonrası kadında ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde kemik mineral dansitometresi (KMD) ölçümünde, T-skorunun -1 ve -2.5 standart sapma arasında olmasıdır. Osteoporoz, menopoz sonrası kadınlarda ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde KMD ölçümünde Tskoru  $\leq -2.5$ , menopoz öncesi kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde Z-skoru  $\leq -2$  ve fragilite kırıklarının varlığı olarak tanımlanmaktadır.

Menopoz sonrası kadınlar,  $\geq 50$  yaş erkekler, düşük travmalı kırık öyküsü, düşme riski yüksek kişiler, semptomatik hipogonadizm olanlar, oral glukokortikoid kullananlarda (en az 5 mg/gün prednizolon eş değeri, 3 aydan uzun süreli kullanılması) ART başlamadan önce KMD ölçümü yapılmalıdır. Hastalar 40 yaş ve üzerindeyse, FRAX (Fracture Risk Assessment Tool: Kırık Risk Değerlendirme Aracı) risk skoru belirlenerek hastadaki 10 yıllık majör kırık riski hesaplanabilir. KMD normal olan

hastalarda postmenapozal kadınlar ve >50 yaş üstü erkekler 2-5 yılda bir, steroid kullanmaya devam edenler 6 ayda bir diğer risk grubundakiler de risk faktörleri değiştiğinde KMD ölçümleri tekrarlanmalıdır (69).

D vitamini eksikliği ve kemikte fosfat kaybı sonucu kemik mineralizasyonunun bozulması, osteomalazi olarak tanımlanmaktadır. Kemikte ağrı, kas güçsüzlüğü ve kemiklerde kırık riskinde artışa neden olmaktadır. HIV ile enfekte tüm hastalarda tanı sırasında vitamin D düzeyi istenmelidir. KMD düşük olan kırığı olan ya da kırık riski yüksek olan hastalarda D vitamini özellikle kontrol edilmelidir. Serumda 25 (OH) vitamin D düzeyinde düşüklük HIV enfekte popülasyonda %80'den daha fazla oranda görülmektedir (73)

Hastalar ART başlanırken ve takipte osteoporoz açısından değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. ART başlarken kemik kütlelerini koruyacak seçenekler seçilmelidir. Eğer ART tedavisi altındayken osteoporoz tespit edilirse, kemik dansitesini koruyacak ilaçlar seçilmelidir. KMD kaybının büyük çoğunluğu, ART başlandıktan sonraki ilk yıl içerisinde olur ve özellikle tenofovir disoproksil fumarat ve bazı proteaz inhibitörleri ile belirgindir (74).

HIV pozitif bireylerde kalsiyum ve D vitamininin yetersiz alımı, tütün, alkol ve opiyat kullanımı, sedanter yaşam, hormonal faktörler, kullanılan antiretroviral ilaçlar, HIV enfeksiyonunun süresi, CD4+ T lenfositlerinin düşüklüğü, HIV RNA düzeyi, ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük testosteron düzeyleri ve hepatit ile koenfeksiyon kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olmaktadır. HIV pozitif bireylerde düşük kemik yoğunluğu %40-83 oranında saptanmaktadır ve bu oran genel popülasyona göre daha yüksektir. HIV, immun aktivasyon yoluyla, sitokin salınımına yol açarak (IL-6 ve TNF, kemik iliği prekürsörlerinin osteoklastlara dönüşümünü artırır) veya endokrinolojik fonksiyonları değiştirerek, kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olur (75).

#### 2.1.7.6. Böbrek hastalıkları

Böbrek hastalığı HIV enfeksiyonunun sık rastlanan komplikasyonlarından biridir ve %3,5- 48,5 oranında görülmektedir. HIV ilişkili nefropati (HIVAN), fokal segmental

glomeruloskleroz, immün kompleks böbrek hastalığı gibi komorbid böbrek hastalıkları yanında ART'ye ve fırsatçı enfeksiyonlara bağlı böbrek hasarı da görülebilmektedir (76)

Siyah ırk, düşük CD4 sayısı, yüksek viral yük, HCV koenfeksiyonu ve tenofovir disoproksil fumarat ve ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (PI) gibi bazı antiretrovirallerin kullanımı böbrek hastalığında ilerleme riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (77). Dolutegravir, rilpivirin, kobisistat ve ritonavir ile güçlendirilmiş PI kullanan hastalarda proksimal tübüler kreatinin taşıyıcılarının inhibe olmasına bağlı serum kreatinin değerinde artış ve eGFR değerinde 10-15 ml/dk kadar düşüş görülebilir.

Böbrek hasarı gelişen bireylerde AIDS daha hızlı bir seyir göstermekte ve mortaliteye neden olabilmektedir (78). HIV enfekte hastalarda hem akut hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) riski artmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı(eGFR) ölçümü için CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) formülü kullanımı önerilmektedir. En az 3 ay veya daha uzun süre eGFR değerinin  $\leq 60$  mL/dk olması KBH olarak tanımlanmaktadır. Hastanın daha önceden bilinen KBH yok ise eGFR değeri iki hafta içinde tekrarlanmalıdır. Ek olarak, tedavi başlamadan önce ve takip sırasında yılda bir defa olmak üzere idrar çubuk analizi istenmesi, eGFR  $< 60$  mL/dk ise veya hızla düşüyorsa çubuk testinin 6 ayda bir istenmesi, çubuk testinde  $\geq 1$  proteinüri saptanmışsa ve/veya eGFR  $\leq 60$  mL/dk ise idrar protein/kreatin (İP/K) veya idrar albumin/kreatin (İA/K) testlerinin istenmesi önerilmektedir (8). KBH olan HIV enfekte hastaların takibinin proteinüri durumuna göre yapılması önerilmektedir (73). Albuminürisi olan ve eGFR değeri  $< 30$  mL/dk olan HIV pozitif olgularda mortalite daha yüksek olup, KVH riski altı kat daha fazladır (75).

#### 2.1.7.7. Kanser hastalıkları

HIV pozitif olgularda kanser, genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Kaposi sarkomuna, AIDS epidemisinin başında çok sayıda hastada rastlanmış ve bu sebeple Kaposi sarkomu, CDC tarafından AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında kabul edilmiştir. Sonrasında non-Hodgkin lenfoma ve servikal kanser de bu hastalıklar arasında yer almıştır. Bunlar AIDS tanımlayıcı maligniteler olarak adlandırılmaktadır.

Antiretroviral tedavilerin yaygın kullanılmasıyla bu malignitelerin sıklığı azalırken, anal kanser, Hodgkin lenfoma gibi AIDS tanımlayıcı hastalık olmayan malignitelerin sıklığında artış meydana gelmiştir. Kanser olguları HIV pozitif bireylerde sıklıkla erken yaşta görülmeleri, ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkmaları, atipik patoloji sergilemeleri ve daha agresif seyretmeleri ile karakterizedirler (75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26/01/21021 tarihli 2021/38 sayılı onayı ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yürütüldü. Araştırmanın tüm aşamaları “İyi Klinik Uygulamalar Yönerge”sine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma kapsamında Ocak 2005 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı poliklinik ve servisinde takip ve tedavi edilen HIV/AIDS tanılı hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 18 yaş üstünde, HIV/AIDS tanısı serolojik olarak doğrulanmış olan ve hasta dosyasından ve veri tabanından yeterli düzeyde bilgilerine ulaşılabilen hastalar dahil edildi. HIV tanısı serolojik olarak doğrulanmayan hastalar, on sekiz yaşından küçük hastalar ve kayıtlarından yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Son 1 yılda poliklinik başvurusu olanlar ve medulla sisteminden düzenli olarak ilaç yazdıran hastalar takipli, başvurusu olmayan hastalar takibi bırakmış olarak değerlendirildi (Şekil 6).

Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum gibi demografik verileri, sigara, alkol, madde kullanım alışkanlıkları, başlangıç ve son olarak ölçülen CD4+ T lenfosit sayısı ile HIV PCR RNA düzeyi, serum lipit paneli (trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol), biyokimyasal parametreler (kreatin, transaminazlar), idrar çubuk analizi gibi laboratuvar değerleri, tedavi uyumu, virolojik baskılanma durumu, virolojik baskılanma süresi, verilen tedavi rejimleri, tedavide değişiklik gibi klinik parametreler ve eşlik eden koenfeksiyonlar, komorbid hastalıklar ve mortalite değerlendirildi.

Poliklinik başvurularında sistolik kan basıncı  $>140$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $>90$  mmHg üzerinde ölçülen hastalar ve yaşam tarzı değişikliği ya da antihipertansif tedavi önerilen hastalar hipertansiyon olarak kabul edildi.

Diyabetes mellitus tanısı olup tedavi alan hastalar ile açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dL veya HbA1c değeri  $\geq 6,5$  olan hastalar diyabet olarak kabul edildi.

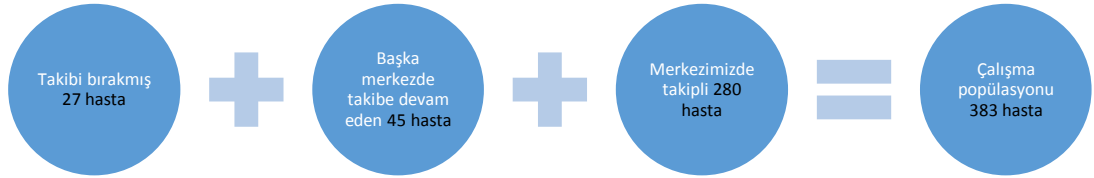
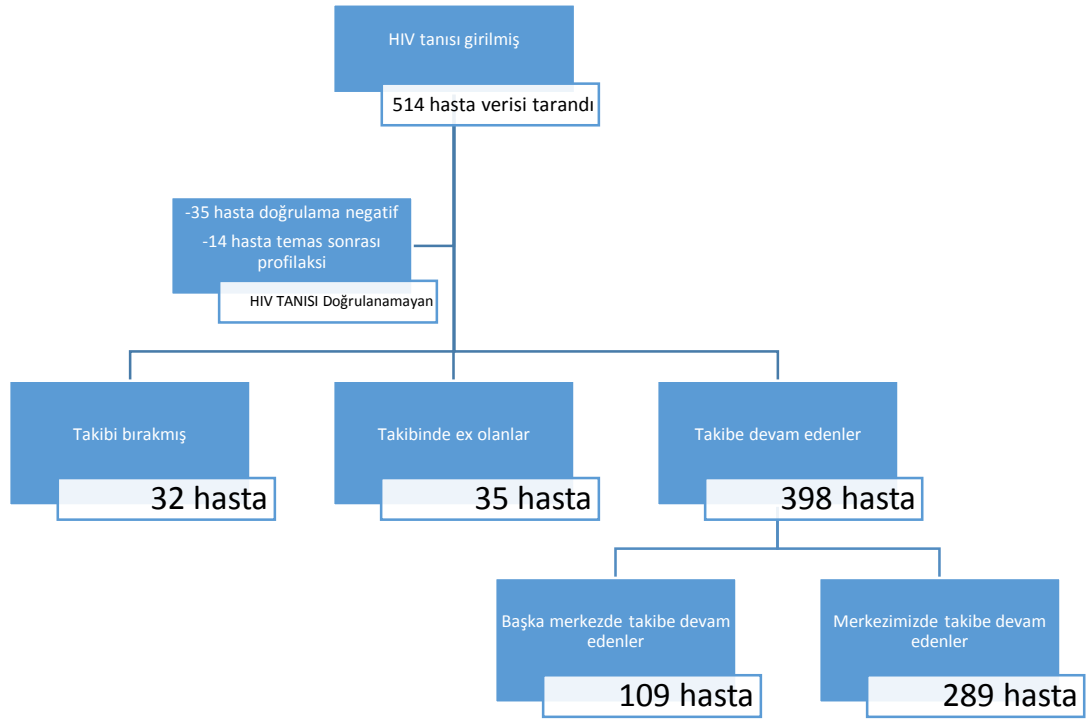
Hiperlipidemi tedavisi alan hastalar veya kan lipit düzeyleri optimal değerlerin üzerinde olan hastalar (total kolesterol >200 mg/dL, LDL kolesterol >100 mg/dL, trigliserit >150 mg/dL) dislipidemi olarak kabul edildi.

Üç aydan uzun süre GFR değerinin  $\leq 60$  ml/dk olan hastalar kronik böbrek hastası olarak kabul edildi.

Diğer hastalıklar için hastaların hastanemizin veri tabanındaki anamnez bilgileri, ilgili branş hekimleri tarafından girilen ICD tanı kodları, reçete ve ilaç raporları tarandı.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart ve ortanca (en küçük-en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Shapiro Wilk testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Normal dağılım sağlandığı durumlarda ortalamalar independent simple t test ile normal dağılımın sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki den fazla gurubun karşılaştırıldığı durumlarda Kruskal Wallis testi uygulandı, fark çıkması durumunda farkın kaynağı pairwise analizi ile incelendi. Logistik regresyon analizi ile ilişkili faktör analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square testi ve Fisher's exact testi uygulandı. Sonuçlar  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tekrarlayan lipit ölçümleri ve GFR için Wilcoxon signed rank test ve tedavi bazında değerlendirmek için varyans analizi yapıldı.



**Şekil 6.** Hasta dahil etme algoritması

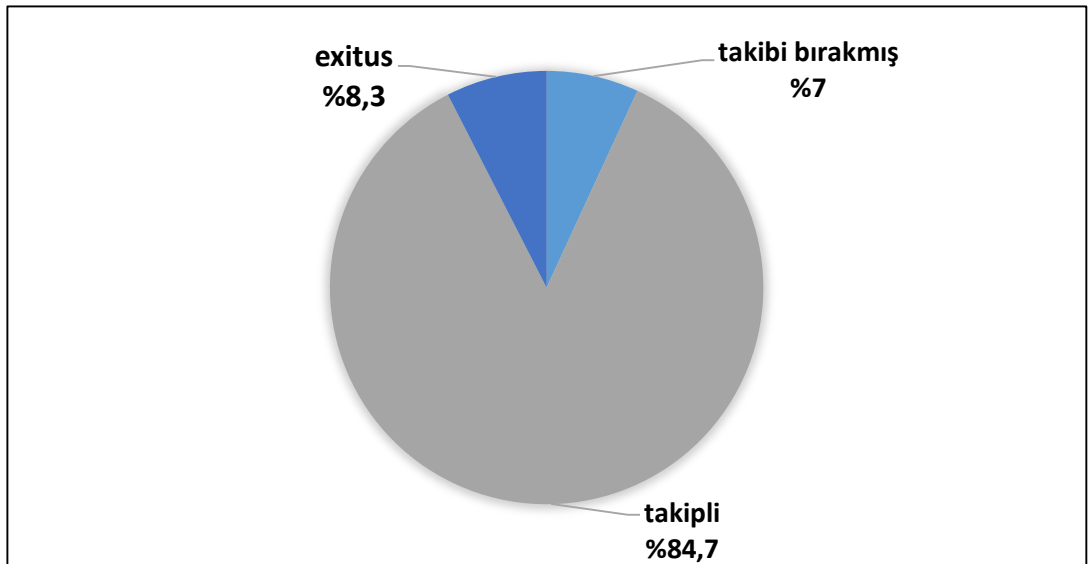
#### 4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğine başvurusu olan İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) tanısı girilmiş 514 hastanın verileri tarandı.

Otuz beş hasta HIV doğrulaması negatif olması, 14 hasta sağlık çalışanı olup, kesici delici alet ile riskli temas sonrası profilaksi verilmesi amacı ile tanı girildiği için çalışma dışı bırakıldı.

Geriye kalan 465 hasta değerlendirildiğinde 32 (%6,8) hastanın takibi bıraktığı, 35 (%7,5) hastanın öldüğü görüldü. 398 (%85,5) hasta düzenli takibe devam etmektedir. Bu hastaların 289'u merkezimizde takipli olup, 109'u çeşitli nedenlerle dış merkezde takibe devam etmektedir.

HIV tanısı olan, takibe devam eden, takibi bırakan ya da ölen hastalardan verilerine ulaşılabilen 383 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 27'si takibi bırakmış, 45'i merkezimizde takibe başlamış sonrasında başka bir merkezde takibe devam etmekte, 280'i merkezimizde takiplidir. Çalışma grubundaki 32 hastanın takibinde mortalite gelişmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların takip durumu

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $44,46 \pm 12,23$ , ortalama tanı alma yaşı  $39,60 \pm 11,77$  idi. En sık tanı alma yaşı 30-39 yaş grubundaydı. Hastaların 325(%84,9)'i erkek, 58(%15,1)'i kadındı. Yüzde 28,5'i bekar, %59,0'u evli ve %12,5'i boşanmıştı. Sıklık sırasıyla 132(%34,4)'ü ilkokul, 98(%25,5)'i lise, 64(%16,9)'ü üniversite, 20(%5,2) ortaokul mezunu idi ve 68 (%17,7) hastanın eğitim durumu bilgisine ulaşılamadı (Tablo 8). Sigara kullanım oranı %53, alkol kullanım oranı %33,4 ve uyuşturucu madde kullanım oranı %6,8 idi (Tablo 9).

**Tablo 8.** Demografik özellikler

<b>Özellik</b>	<b>Değer</b>
<b>Yaş</b>	<b>44,46±12,23</b>
18-29	44 (%11,5)
30-39	97 (%25,3)
40-49	106 (%27,7)
50-59	89 (%23,2)
60-69	37 (%9,7)
≥ 70	10 (%2,6)
<b>Tanı yaşı</b>	<b>39,60±11,77</b>
18-29	88 (%22,9)
30-39	108 (%28,1)
40-49	105 (27,4)
50-59	61 (15,9)
60-69	18 (%4,6)
≥ 70	3 (%0,7)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	325 (%84,9)
Kadın	58 (%15,1)
<b>Medeni Durum</b>	
Bekar	109 (%28,5)
Evli	226 (%59,0)
Boşanmış	48 (%12,5)
<b>Eğitim Durumu</b>	
İlkokul	132 (%34,4)
Ortaokul	20 (%5,2)
Lise	98 (%25,5)

Üniversite	64 (%16,9)
Veri yok	68 (%17,7)
<b>Meslek</b>	
İşçi- özel sektör çalışanı	135 (%35,2)
Kamu görevlisi	53 (13,8)
Ev hanımı	36 (%9,4)
Emekli	30 (%7,8)
İşsiz	25 (%6,5)
Esnaf	20 (%5,2)
Taşımacılık sektörü çalışanı	15 (%3,9)
Tarım-hayvancılık	9 (%2,3)
Öğrenci	9 (%2,3)
Seks işçisi	6 (%1,6)
Veri yok	45 (%11,7)

\*Veriler ortalama±SS ve sayı (%) olarak gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Alışkanlıklar

	n (%)
<b>Sigara kullanımı</b>	
Evet	203 (%53,0)
Hayır	113 (%29,5)
Bilinmiyor	67 (%17,5)
<b>Alkol kullanımı</b>	
Evet	128 (%33,4)
Hayır	182 (%47,5)
Bilinmiyor	73 (%19,1)
<b>Madde bağımlılığı</b>	
Evet	26 (%6,8)
Hayır	277 (%72,3)
Bilinmiyor	80 (%20,9)

\*Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Hasalara en sık, klinik şikayetleri HIV enfeksiyonu düşündürmesi nedeni ile serolojik tarama yapılmıştı (%45,4). Diğer tarama nedenleri; %25,1’inde rutin kan tetkikleri ile, %7,6’sında kan bağıışı öncesi, %7’sinde pre-operatif, %6,3’ünde ise partner pozitif olması nedeniyle yapılan tetkikler sırasında tanı konulmuştu (Tablo 10).

Bulaş için risk faktörü olarak; 233 (%60,8) hastada heteroseksüel cinsel ilişki, 107 (%27,9) hastada homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki öyküsü vardı. Hastaların %11,2’sinde risk faktörüne yönelik veriye ulaşılamadı (Tablo 11).

**Tablo 10.** Serolojik tarama nedenleri

<b>HIV enfeksiyonu tarama nedeni</b>	<b>n (%)</b>
Klinik bulgular nedeniyle tetkik	175 (%45,6)
Rutin Kan tetkiki	96 (%25,1)
Kan bağışısı sırasında tetkik	29 (%7,6)
Preoperatif tetkik	27 (%7)
Partner pozitif olması nedeniyle tetkik	24 (%6,3)
Şüpheli nedeniyle tetkik	6 (%1,6)
Evlilik öncesi tarama amaçlı tetkik	5 (%1,3)
Bilinmeyen	20 (%5,2)

\*Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

**Tablo 11.** Risk faktörleri

<b>Risk durumu</b>	<b>n (%)</b>
Heteroseksüel cinsel ilişki	233 (%60,8)
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	107(%27,9)
Bilinmiyor	43 (%11,2)

\*Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

Hastaların mortalite ile sonuçlananlar da dahil edilerek bakıldığında, 355 'i (%92,6) rutin takiplerine devam ederken 28'i (%7,4) takipleri bırakmıştı. HIV PCR RNA düzeyi 50 kopya/ml'nin altında olan hastalarda virolojik baskılanma olduğu kabul edildi. Yirmi beş hastanın (%6,5) son PCR düzeyine ulaşamadı. Bu hastalar ya takibi bırakmış ya da dış merkezde takibe geçmiş ve verilerine e-nabızdan ulaşamamış ya da tanı aldıktan sonra kontrol PCR bakılmadan ölmüştür. Tüm hastaların %78,6'sında virolojik baskılanma sağlanmıştır. Dış merkezde ya da merkezimizde rutin takibine devam eden hastalarda virolojik baskılanma oranı ise %87,9'dur (Tablo 12).

**Tablo 12.** Takip durumu ve virolojik baskılanma oranları

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Takip durumu</b>		
Evet	355	92,6
Hayır	28	7,4
<b>Virolojik baskılanma</b>		
Evet	301	78,6
Hayır	57	14,8
Verisi olmayan	25	6,6
<b>Toplam</b>	<b>383</b>	<b>100</b>

\*Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

İlk başvuruda HIV PCR RNA ortanca değeri 135.000 (22- 330.000.000) kopya/ml idi. 2012 yılından önce tanı konulan 36(%9,3) hastanın, hasta dosyası ve sistem kayıtlarından başlangıç HIV PCR RNA değerine ulaşılamadı. Başlangıç anındaki HIV PCR RNA sonucuna göre (eşik değer = 100.000) düşük viral yük ve yüksek viral yük olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hastaların %37,3'ünde viral yük düşük, %53,2'ünde ise viral yük yüksekti (Tablo 13).

27 hastanın tedavi başlangıcında ölçülen CD4+ T lenfosit sayısına ulaşılamadı. Başlangıçta ölçülen CD4+ T hücre sayısı ortalama  $343,76 \pm 250,41$  idi. Son olarak ölçülen CD4+ T hücre sayısı ortalama  $673,82 \pm 338,40$  idi (Şekil 8). Tedavi başlangıcında ve takibindeki son ölçülen CD4+ T hücre sayısındaki bu artış beklenen immünolojik düzelme ile uyumlu olarak istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 14).

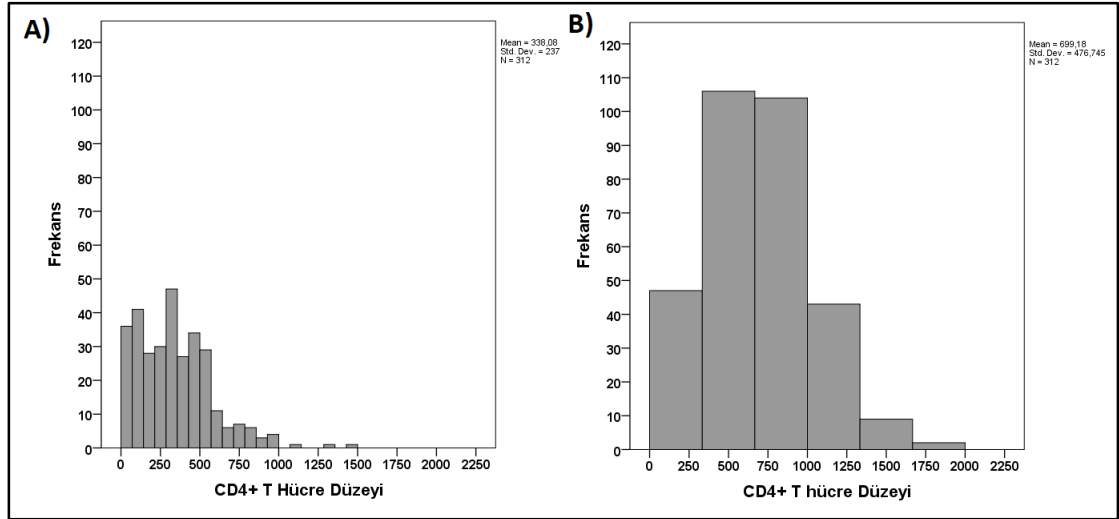
Tanı anında bakılan CD4+ T hücre sayısı ayrıca erken başvuru ( $\geq 350$  hücre/  $\text{mm}^3$ ), geç başvuru ( $< 350$  hücre/  $\text{mm}^3$  ya da AIDS tanımlayıcı hastalık olması) ve ileri evre HIV enfeksiyonu ( $< 200$  hücre/  $\text{mm}^3$ ) olarak sınıflandırıldı (Tablo 15). Hastaların %41'inin

erken başvurduğu %52'sinin geç başvuru evresinde olduğu, %30,5'inde ise ileri evre HIV enfeksiyonu olduğu görüldü.

**Tablo 13.** İlk başvuru HIV PCR RNA değerleri

<b>İlk Başvuru HIV PCR RNA (kopya/ml)</b>	<b>135.000 (22- 330.000.000)</b>
>100.000 (Yüksek viral yük)	204 (%53,2)
≤100.000 (Düşük viral yük)	143 (%37,3)
Verisine ulaşılamayan	36 (%9,3)

PCR; Polymerase Chain Reaction, HIV; İnsan immünyetmezlik virüsü, veriler ortanca (en küçük-en büyük) ve sayı (%) olarak gösterilmiştir



Şekil 8. CD4+ T Hücre Düzeyi Dağılımı, A) Başlangıçtaki CD4+ T Hücre Düzeyi dağılımı B) Son CD4+ T hücre düzeyi dağılımı

**Tablo 14.** CD4 T hücre düzeyi

		İlk Başvurudaki ölçüm (mm <sup>3</sup> )	Son yapılan ölçüm (mm <sup>3</sup> )	p
CD4+ T Hücre Düzeyi	Ortalama±SS	343,76±250,41	673,82±338,40	<0,001*
	Ortanca	328(1-1480)	668(0-1763)	

SS; standart sapma, \* Wilcoxon Test

**Tablo 15.** CD4+ T hücre düzeyine göre başvuru evresi

	İlk Başvuru CD4+ T Hücre sayısı	n (%)
Erken Başvuru	>350 hücre / mm <sup>3</sup>	157 (%41)
Geç Başvuru	<350 hücre / mm	199 (%52)
İleri evre HIV enfeksiyonu	<200 hücre / mm	117 (%30,5)
Verisine ulaşılamayan		27(%7)

\*Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

Hastaların CD4+ hücre sayısına göre erken ve geç başvuru olarak sınıflandırıldığında, geç başvuran hastalarda mortalite ve koenfeksiyon görülme sıklığının daha fazla olduğu görüldü ( $p<0,001$ ,  $p=0,004$ ) (Tablo 16). Erken başvuru evresindeki hastaların yaş ortalaması  $41,63\pm 11,02$ , geç başvuru evresindekilerin yaş ortlaması ise  $45,56\pm 12,11$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ). İleri evre HIV enfeksiyonu ile başvuranların yaş ortalaması  $46,21\pm 11,14$  olup anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,007$ ).

**Tablo 16.** Başvuru evresine göre mortalite, komorbidite, koenfeksiyon oranları

	<b>Mortalite</b>	<b>Komorbidite</b>	<b>Koenfeksiyon</b>
<b>Erken Başvuru</b>	%0,6	%50,3	%31,8
<b>Geç Başvuru</b>	%11,6	%51,8	%47,7
<b>p</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,787</b>	<b>0,004</b>

\*Veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir

Hastaların birinde başlanan tedaviye yönelik veriye ulaşılamadı, dördünde ise ART başlanamamıştı. Tedavi başlanamama sebebi bir hastanın tedaviyi kabul etmemesi, üçünün tanı konulduktan sonra tetkik aşamasında 10 gün içerisinde ölmesiydi. Hastaların 378'ine ART başlandı. Omurga tedavi olarak hastaların %57,4'ünde tenofovir disoproksil fumarat-emtrisitabin (TDF+FTC), %24,3'ünde abakavir-lamivudin (ABC+3TC), %9,1'inde lamivudin-zidovudin (3TC+ZDV), %3,1'inde ise tenofovir alefenamid-emtrisitabin (TAF+FTC) kombinasyonu başlanmıştı. Hastaların %4,4'ünde ise omurga olmadan ikili tedavi (lamivudin-dolutegravir) tercih edilmişti (Tablo 17).

Tedavide 3. ajan olarak; %53,3'üne dolutegravir, %22,7'sine efavirenz, %11,2'sine ise lopinavir-ritonavir, %8,7'sine elvitegravir kobistat kombinasyonu verilmişti. Bir hastaya nevirapin, bir hastaya indinavir, dört hastaya raltegravir başlanmıştı ve diğer tedavi olarak gruplandırıldı. Beş hastaya ise yukarıda belirtilen nedenlerle tedavi başlanamamıştı (Tablo 18).

**Tablo 17.** ART omurga tedavi

<b>Tedavi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tenofovir disoproksil-Emtrisitabin	220	57,4
Abakavir-Lamivudin	93	24,3
Lamivudin-Zidovudin	35	9,2
Tenofovir adefenamid-Emtrisitabin	13	3,4
Omurga tedavi almayan	17	4,4
Tedavi başlanamayan	5	1,3
<b>Toplam</b>	<b>383</b>	<b>100,0</b>

**Tablo 18.** ART 3. ajan tedavi

<b>Tedavi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Dolutegravir	203	53,3
Efavirenz	87	22,7
Lopinavir-Ritonavir	43	11,2
Elvitegravir-Kobisistat	34	8,7
Darunavir-Ritonavir	5	1,3
Diğer	6	1,5
Tedavi başlanamayan	5	1,3
<b>Toplam</b>	<b>383</b>	<b>100,0</b>

Hastaların 125'inde (%32,6) tedavi değişikliği (switch) yapılmıştı. Değişiklik nedenleri sıklık sırasına göre yan etki (%45,6), tedavinin basitleştirilmesi (%24,8),

koruyucu değişiklik (%13,6), tedaviye direnç gelişmesi (%7,2), tedavi uyumsuzluğu (%4,8) ve ilaç etkileşimleri (%4) olarak belirlendi. (Tablo 19).

**Tablo 19.** ART değişiklik yapılma nedenleri

<b>Neden</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Yan Etki	57	45,6
Tedavi Basitleştirilmesi	31	24,
Koruyucu Değişiklik	17	13,6
Direnç	9	7,2
İlaça Uyumsuzluk	6	4,8
İlaç Etkileşimi	5	4,0
<b>Toplam</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>

Omurga tedavisinde en çok değişiklik tenofovir disoproksilin başlanan hastalarda tedavinin, tenofovir alefenamide değiştirilmesi idi ve bu değişikliğin en sık nedeni yan etki görülmesi idi (%36,3). Diğer sık değişim lamivudin-zidovudinin başlanan grupta 21 hastanın 10'unda (%47,6) koruyucu değişiklik amacı ile tenofovir disoproksil-emtrisitabine geçilmesi idi. Tablo 20'de ART omurga tedavisinde değişiklik yapılan hasta sayılarının tedavilere göre dağılımları görülmektedir.

**Tablo 20.** ART omurga tedavisi değişim sayılarının dağılımı

		Değişim sayısı	Yeni tedavi				
			Tenofovir disoproksil-Emtrisitabin	Abakavir-Lamivudin	Lamivudin - Zidovudin	Tenofovir afeenamid-Emtrisitabin	Omurgasız tedavi
Başlangıç Tedavi	Tenofovir disoproksil-Emtrisitabin	54	0	14	4	22	14
	Abakavir-Lamivudin	1	0	0	0	0	1
	Lamivudin-Zidovudin	30	21	4	0	2	3
	Tenofovir afeenamid-Emtrisitabin	4	2	0	0	0	2

\*Veriler sayı olarak gösterilmiştir

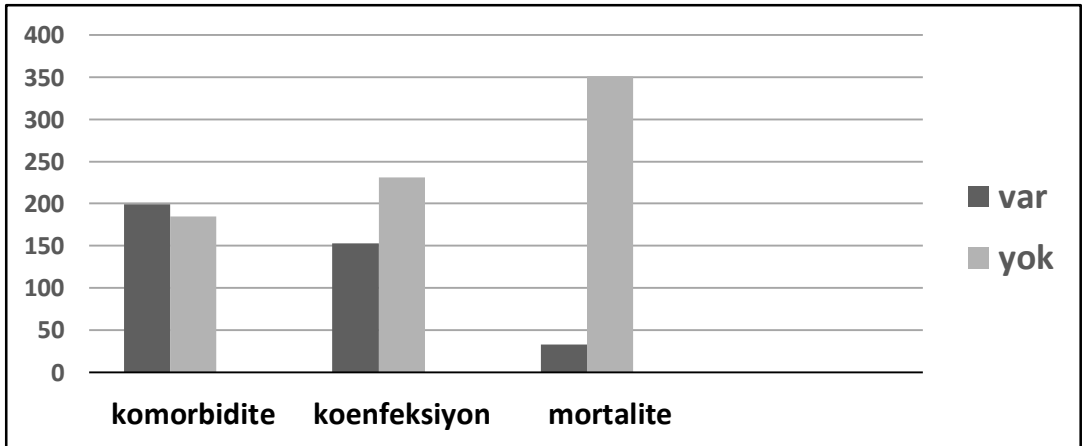
Tedavi değişikliği yapılan 125 hastanın 38'inde sadece 3. ajan değişimi yapılmıştı. En sık değişim lopinavir-ritonavir ve efavirenzden, dolutegravire geçiş idi. En sık değişim nedeni ise 38 hastanın 13'ünde görülen yan etkilerdi (Tablo 21).

**Tablo 21.** ART 3. ajan değişimi sayılarının dağılımı

		Değişim sayısı	Yeni tedavi			
			Dolutegravir	Efavirenz	Lopinavir-Ritonavir	Elvitegravir-Kobisistat
Başlangıç Tedavi	Dolutegravir	3	0	0	0	3
	Efavirenz	49	35	0	1	13
	Lopinavir-Ritonavir	29	23	0	0	6
	Elvitegravir-Kobisistat	6	6	0	0	0
	Darunavir-ritonavir	5	4	0	0	1

\*Veriler sayı olarak gösterilmiştir

Hastaların 199’unda (%52,0) en az bir komorbidite vardı. Yüz elli üç hastada (%39,9) en az bir koenfeksiyon gelişmişti. Takip süresince 32 (%8,3) hastada mortalite gelişti (şekil 9).



**şekil 9.** Komorbidite, koenfeksiyon ve mortalite oranları

HIV ile enfekte hastalarda en sık eşlik eden komorbiditeler %25,9 ile endokrin hastalıklardı. Endokrin hastalıklar arasında hiperlipidemi %14,4, diyabetes mellitus %9,4 ve hipotiroidi %2,1 oranında görülmekteydi. İkinci sırada sık görülen hastalıkları %23,6 oranıyla kardiyovasküler sistem hastalıkları oluşturmaktaydı. Bunlar arasında hipertansiyon %16,1, koroner arter hastalığı %4,4, aritmiler %2,3 oranında görülmekteydi. Komorbid hastalıklar arasında üçüncü sırada psikiyatrik hastalıklar yer almaktaydı (%14,6). Depresyon %9,4 oranıyla en sık görülen psikiyatrik problemdi ve bunu %4,2 oranıyla anksiyete bozukluğu takip etmekteydi. Solunum sistemi hastalıkları %5,2, sinir sistemi hastalıkları %5,7, renal hastalıklar %1,8, cilt hastalıkları %2,4, gastrointestinal ve hepatobiliyer sistem hastalıkları %3,2 ve romatolojik hastalıkla %2,1 oranında görülmekteydi (Tablo 22).

Hastalarda en sık görülen koenfeksiyonlar cinsel yolla bulaşan hastalıklardı. Yüzde %15,1 oranında sifiliz, %8,1 oranında HPV saptanmıştır. İkinci sırada fungal enfeksiyonlar mevcuttu ve bunların içinde en sık kandida özefajiti görülmüştür. Mikobakteri enfeksiyonları 31 hastada görülmüş olup 28'i *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlıdır. 21 hastada akciğer tüberkülozu, 6 hastada miliyer tüberküloz, 1 hastada tüberküloz menenjit görülmüştür (Tablo 23).

Hepatit B koenfeksiyonu 18 (%4,7), hepatit C koenfeksiyonu iki (%0,5) hastada görülürken, bir (%0,3) hastada akut hepatit A enfeksiyonu geliştiği görüldü.

**Tablo 22.** Komorbid hastalıkların dağılımı

Organ/Sistem	%	Komorbidite	n(%)
Endokrin ve Metabolik Hastalıklar	%25,9	Hiperlipidemi	55 (%14,4)
		Diyabetes Mellitus	36 (%9,4)
		Hipotiroidi	8 (%2,1)
		Hepatosteatoz	6 (%1,6)
		Adrenal yetmezlik	1 (%0,3)
Kardiyovasküler Hastalıklar	%23,6	Hipertansiyon	62 (%16,1)
		Koroner arter hastalığı	17 (%4,4)

		Aritmi	9 (%2,3)
		Kalp yetmezliği	3 (%0,8)
Psikiyatrik hastalıklar	%14,6	Depresyon	36 (%9,4)
		Anksiyete bozukluğu	16 (%4,2)
		Panik atak	4 (%1,0)
Maligniteler	%7,0	Kaposi sarkomu	7 (%1,8)
		Lenfoma	7 (%1,8)
		Akciğer kanseri	4 (%1,0)
		Meme kanseri	2 (%0,5)
		Cilt kanseri	3 (%0,8)
		Kolon kanseri	3 (%0,8)
		Troid kanseri	1 (%0,3)
Sinir Sistemi Hastalıkları	%5,7	Serobrovasküler olay	5 (%1,3)
		Migren	3 (%0,8)
		Parkinson	3 (%0,8)
		Epilepsi	9 (%2,3)
		Periferik nöropati	2 (%0,5)
Solunum Sistemi Hastalıkları	%5,2	Astım	12 (%3,1)
		Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	8 (%2,1)
Gastrointestinal ve Hepatobilyer Sistem Hastalıkları	%3,2	Ülseratif kolit	4 (%1,0)
		Crohn	1 (%0,3)
		Siroz	1 (%0,3)
Dermatolojik Hastalıkları	%2,4	Psoriasis	7 (%1,8)
		Liken Planus	1 (%0,3)
		Vitiligo	1 (%0,3)

Kas İskelet Sistemi Hastalıkları	%2,3	Osteoporoz	9 (%2,3)
Romatolojik ve İmmünolojik Hastalıklar	%2,1	Behçet	2 (%0,5)
		Akut romatizmal ateş	2 (%0,5)
		FMF	1 (%0,3)
		Üveit	2 (%0,5)
		Romatoid Artrit	1 (%0,3)
Böbrek Hastalıklar	%1,8	Böbrek yetmezliği	7 (%1,8)

Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

**Tablo 23.** Koenfeksiyonların dağılımı

Kategori	%	Enfeksiyon	n (%)
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	%22,2	Sifiliz	58 (%15,1)
		HPV	31 (%8,1)
Fungal enfeksiyonlar	%15,3	Pneumocystis jirovecii pnömonisi	24 (%6,2)
		Orofarengeal kandidiyazis	18 (%4,7)
		Kandida Özefajiti	13 (%3,4)
		Kriptokok menenjitisi	4 (%1,0)
Mikobakteri enfeksiyonları	%8	Tüberküloz	28 (%7,3)
		MAC	3 (%0,7)
Viral enfeksiyonlar	%6	Zona Zoster	17 (%4,4)
		CMV	6 (%1,6)
Viral hepatitler	%5,5	Hepatit B	18 (%4,7)
		Hepatit C	2 (%0,5)
		Hepatit A	1 (%0,3)

Paraziter enfeksiyonlar	% 1,5	Toxoplazma ensefaliti	4 (% 1,0))
		Cryptosporidium	2 (%0,5)

\*CMV; sitomegalovirüs, HPV; Human papilloma virüs, MAC; Mycobacterium avium complex Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 24'te mortalite, komorbidite ve koenfeksiyon oranlarının dağılımı görülmektedir. Yaşla birlikte mortalite oranında anlamlı bir artış görüldü ( $p<0,001$ ). 18-29 yaş arasında mortalite oranı %6,7 iken bu oran 70 yaş üstünde %20 idi. En az bir komorbidite görülme oranında yaşla birlikte artış görüldü ( $p<0,001$ ). 18-29 yaş arasında komorbidite görülme oranı %37,8, 50-59 yaş aralığında %67,4, 60-69 yaş aralığında %75,7 ve 70 yaş ve üstünde %100 idi.

Yaşla birlikte koenfeksiyon görülme oranlarında artış görülsede bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,069$ ). 18-29 yaş aralığında koenfeksiyon oranı %28,9 iken bu oran 70 yaş ve üstünde %40'a yükseldi.

Mortalite, tedaviye uyumlu olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ). Tedavi uyumu olmayanlarda komorbidite %63,6 iken olanlarda %48,9 olup istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$ ).

Başlangıçta viral yükü yüksek ve düşük olan hastalar arasında mortalite, komorbidite ve koenfeksiyon oranları benzerdi (sırasıyla  $p=0,692$ ,  $p=0,587$ ,  $p=0,166$ ). Viral baskılanma süresi artıkça mortalitede anlamlı artış olup ( $p<0,001$ ), komorbidite ve koenfeksiyon oranlarında ise anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 24 ).

Takip süresince mortalite oranı %8,4 idi. Erkeklerde mortalite oranı %9,5, kadınlarda %1,7 olup cinsiyet mortalite ile ilişkili bulunmadı ( $p=0,066$ ). Komorbidite görülme oranı erkeklerde %50,8, kadınlarda %57,6 idi. Cinsiyetin komorbidite görülmesinde fark oluşturmadığı görüldü ( $p=0,322$ ). Erkeklerde koenfeksiyon görülme oranı %43,1, kadınlarda ise %22 idi ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$ ).

**Tablo 24.** Mortalite, komorbidite ve koenfeksiyon oranlarının dağılımı

	<b>Mortalite (%)</b>	<b>Komorbidite (%)</b>	<b>Koenfeksiyon (%)</b>
<b>Yaş</b>			
18-29	%6,7	%37,8	%28,9
30-39	%4,1	%33,0	%29,9
40-49	%7,5	%49,1	%47,2
50-59	%12,4	%67,4	%46,1
60-69	%13,5	%75,7	%43,2
≥ 70	%20,0	%100,0	%40,0
<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,069
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n=325)	%9,5	%50,8	%43,1
Kadın (n=58)	%1,7	%57,6	%22,0
<b>p*</b>	0,066	0,322	<b>0,002</b>
<b>Tedavi uyumu</b>			
Var (n= 307)	%5,2	%48,9	%6,5
Yok (n=76)	%22,1	%63,6	%53,2
<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,007</b>
<b>Başlangıçtaki Viral Yük</b>			
≤100.000 (Düşük viral yük)	%5,6	%50,7	%34,7
>100.000 (Yüksek viral yük)	%6,6	%47,7	%42,1
<b>p*</b>	0,692	0,587	0,166
<b>Viral Baskılanma Süresi</b>			
0-3 ay	%1,1	%41,5	%29,8
4-6 ay	%2,6	%44,2	%36,4
7-12 ay	%4,3	%45,7	%41,4

13-24 ay	%4,8	%66,7	%42,9
≥ 25 ay	%30,8	%69,2	%61,5
<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,122	0,174

\* Chi Square Test veya Fisher's exact test, veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir

Cinsiyetler arasında koenfeksiyonun başlangıç CD+ T hücre sayısından kaynaklanabileceği düşünülerek, erkek ve kadınlarda başlangıç CD4+ T hücre sayısı karşılaştırıldığında anlamlı olarak erkeklerde daha düşük saptandı (p=0,035) (Tablo 25).

**Tablo 25.** Cinsiyete göre başlangıç CD4+ T hücre sayısının dağılımı

	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Ortanca (min-mak)</b>	<b>p</b>
Erkek	334 ± 252,7	320 (1 - 1480)	<b>0,035</b>
Kadın	399,7 ± 231,5	366 (11 - 995)	

\*Mann Whitney U Test

Komorbidesi olan ve olmayan hastalar arasında tanı başlangıç HIV PCR RNA düzeylerinde ve CD4+ T lenfosit hücre sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,555, p=0,988). Komorbidesi olmayan hastalarda virolojik baskılanma oranı anlamlı olarak daha yüksek ve virolojik baskılanma süresi anlamlı olarak daha kısa (sırasıyla p=0,218, p=0,071). Komorbidite durumuna göre koenfeksiyon görülme oranlarının dağılımında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,093) (Tablo 26).

**Tablo 26.** Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin komorbidite varlığına göre dağılımı

	<b>Komorbidite yok</b>	<b>Komorbidite var</b>	<b>p</b>
Yaş	40,29±10,22	48,31±12,69	<0,001*
Tanı yaşı	36,04±9,77	43,00±12,43	<0,001*
Cinsiyet			
Erkek	160	165	0,270**
Kadın	24	34	
HIV PCR RNA	135000 (22-33000000)	148500 (128-19500000)	0,555***
İlk CD4+ T hücre sayısı	335 (1-1435)	321 (3-1480)	0,988***
Son CD4+ T hücre sayısı	710 (5-1556)	642 (0-1763)	0,368***
Tedavi uyumu			
Var	156	150	<b>0,022**</b>
Yok	28	49	
Tedavi Değişikliği			
Var	51	72	0,119**
Yok	132	124	
Virolojik Baskılanma			
Var	163	164	0,218**
Yok	20	34	
Viral baskılanma süresi (ay)	5 (1-36)	6 (1-96)	0,071***
Koenfeksiyon			
Var	65	87	0,093**
Yok	119	112	

Veriler ortalama±SS, ortanca (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı olarak gösterilmiştir. \* Indedependet Simple T test, \*\* Chi Square Test veya Fisher's exact test, \*\*\* Mann Whitney U test

Komorbiditesi olan hastalarda ortanca viral baskılanma süresi beş (1-36) ay iken komorbiditesi olmayan hastalarda ise altı (1-96) ay olup benzerdi (p=0,07). Komorbiditeler tek tek irdelendiğinde, diyabetes mellitusu olanlarda viral baskılanma süresi diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu [12(1-96) vs 4(1-96); p=0,010] (Tablo 27).

**Tablo 27.** Komorbid hastalıklara göre viral baskılanma süresinin dağılımı

	Viral baskılanma süresi (ay)	p
Komorbidite		
Var (n=128)	5 (1-36)	0,071
Yok (n=147)	6 (1-96)	
Hipertansiyon		
Var (n=39)	5 (1-60)	0,237
Yok (n=236)	6 (1-96)	
Diyabetes mellitus		
Var (n=18)	12 (1-96)	<b>0,010</b>
Yok (n=257)	4 (1-96)	
Hiperlipidemi		
Var (n=33)	6 (1-24)	0,381
Yok (n=242)	5 (1-96)	
Koroner arter hastalığı		
Var (n= 11)	12 (2-36)	0,334
Yok (n=264)	5 (1-96)	

\*Chi Square Test veya Fisher's exact test, veriler ortanca(min-mak) şeklinde gösterilmiştir

Koenfeksiyon görülen hastaların ortalama yaşı koenfeksiyon görülmeyen hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,040). Başlangıç HIV PCR RNA düzeyleri açısından koenfeksiyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,144). Başvuruda belirlenen CD4+ T hücre sayısı koenfeksiyonu olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü [220(1-1480) vs 354(16-1291);

p<0,001)]. Koenfeksiyonu olan hastalarda, viral baskılanma sağlanamayan hastaların oranı daha yüksekti ve viral baskılanma süresi anlamlı olarak daha uzundu (p=0,020 ve p=0,013) (Tablo 28).

**Tablo 28.** Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin koenfeksiyon varlığına göre dağılımı

	Koenfeksiyon yok	Koenfeksiyon var	p
Yaş	43,42±12,49	46,03±11,69	<b>0,040*</b>
Tanı yaşı	38,76±11,93	41,02±11,36	0,066*
Cinsiyet			
Erkek	185	140	<b>0,004</b>
Kadın	46	12	
HIV PCR RNA	112000 (22-19500000)	192500 (128-33000000)	0,144***
İlk CD4+ T hücre sayısı	354 (16-1291)	220 (1-1480)	<b>&lt;0,001***</b>
Son CD4+ T hücre sayısı	709 (23-1629)	585 (0-1763)	<b>0,009***</b>
Tedavi Uyumu			
Var	195	111	<b>0,018**</b>
Yok	36	41	
Tedavi Değişikliği			
Var	69	54	0,072**
Yok	162	94	
Virolojik Baskılanma			
Var	207	120	<b>0,020**</b>
Yok	24	30	
Viral baskılanma süresi (ay)	4 (1-48)	6 (1-96)	<b>0,013***</b>

Veriler ortalama±SS, ortanca (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı olarak gösterilmiştir. \* Indedependet Simple T test, \*\* Chi Square Test veya Fisher's exact test, \*\*\* Mann Whitney U test

Hastalarda yaş ve tanı alma yaşı anlamlı olarak mortalite grubunda daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,003$  ve  $p=0,001$ ). Cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,066$ ). Mortalite olan grupta başlangıç ve son CD4+ T hücre sayısı anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ). Mortal seyreden hastalarda tedavi uyumu ve viral baskılanma daha düşük oranda idi ve viral baskılanma süresi anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,010$ ). Koenfeksiyonlar ölen hastalarda daha sık görülmekteydi ( $p<0,001$ ) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Demografik, laboratuvar ve klinik verilerin mortalite varlığına göre dağılımı

	Mortalite yok	Mortalite var	p
Yaş	43,91±12,01	50,50±12,88	<b>0,003*</b>
Tanı yaşı	39,00±11,50	46,78±12,23	<b>0,001*</b>
Cinsiyet			
Erkek	294	31	0,066**
Kadın	57	1	
HIV PCR RNA	135000(22-33000000)	215500(3160-7208848)	0,213***
İlk CD4+ T hücre sayısı	343(1-1480)	78 (5-970)	<b>&lt;0,001***</b>
Son CD4+ T hücre sayısı	699(5-1763)	115 (0-1200)	<b>&lt;0,001***</b>
Tedavi uyumu			
Var	291	15	<b>&lt;0,001**</b>
Yok	60	17	
Tedavi Değişikliği			
Var	115	8	<b>&lt;0,001**</b>
Yok	236	20	
Virolojik Baskılanma			
Var	313	14	<b>&lt;0,001**</b>
Yok	37	17	
Viral baskılanma süresi (ay)	5 (1-96)	12(1-96)	<b>0,010***</b>
Koenfeksiyon			
Var	126	26	<b>&lt;0,001**</b>
Yok	225	6	

Veriler ortalama±SS, ortanca (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı olarak gösterilmiştir.  
\*Independet Simple T test, \*\* Chi Square Test veya Fisher's exact test, \*\*\* Mann Whitney U test

Mortalite, başlangıçta ART omurga tedavisi tenofovir disoproksil-emtrisitabin kullanan hastalarda %10,9; lamivudin-zidovudin kullananlarda %8,6 ve abakavir-

lamivudin %1,1 idi. Tedavi rejimlerini arasında mortalite ve komorbidite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p=0,020$ ;  $p=0,020$ ). Alt grup analizlerinde tenofovir disoproksil-emtrisitabin tedavisi alanlarda, abakavir-lamivudin tedavisi alanlara göre daha fazla mortalite saptandı ( $p=0,004$ ). Tenofovir disoproksil-emtrisitabin ve lamivudin-zidovudin alanlar arasında mortalite benzerdi ( $p=0,721$ ). Lamivudin-zidovudin alanlarda mortalite abakavir-lamivudin alanlardan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,029$ ) (Tablo 30).

**Tablo 30.** ART omurga tedavi seçeneklerine göre mortalite ve komorbidite oranlarının dağılımı

ART Omurga Tedavi	Mortalite n (%)	Komorbidite n (%)
(T1) Tenofovir disoproksil-Emtrisitabin (n=221)	24 (%10,9)	114 (%51,6)
(T2) Abakavir-Lamivudin (n= 93)	1 (%1,1)	41 (%44,1)
(T3) Lamivudin-Zidovudin (n=35)	3 (%8,6)	27 (%77,1)
(T4) Omurgasız ikili tedavi	0 (%0,0)	9 (%52,9)
(T5) Tenofovir alefenamid-Emtrisitabin (n=12)	0 (%0,0)	5 (%41,7)

Chi Square Test, veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir, \* T1-T2;  $p= 0,004$ , T1-T3;  $p=0,721$ , T2-T3;  $p=0,029$ , \*\* T1-T2;  $p= 0,209$  T1-T3;  $p=0,005$  T2-T3;  $p= 0,001$

Mortalite oranlarında ART 3. ajan tedavileri arasında istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0,029$ ). En çok mortalite sırası ile efavirenz (%13,8) ve lopinavir-ritonavir (%12,2) başlanan hastalarda görüldü.

ART 3. ajan tedavileri komorbidite açısından karşılaştırıldığında en sık efavirenz (%64,4) tedavisi alanlarda komorbidite tespit edilirken bu tedaviyi %58,5 ile lopinavir-ritonavir ve %49 ile dolutegravir takip etti. Komorbidite oranları arasında rejimler arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0,020$ ). Alt grup analizlerinde efavirenz

tedavisi alanlarda elvitegravir-kobisistat tedavisi alanlara oranla daha fazla komorbidite olduğu saptandı (p=0,002) (Tablo 31).

**Tablo 31.** ART 3. ajan tedavi seçeneklerine göre mortalite ve komorbidite oranlarının dağılımı

ART 3. Ajan Tedavi	Mortalite	Komorbidite
	n (%)	n (%)
(T1) Dolutegravir (n=202)	9 (4,9)	99 (49,0)
(T2) Efavirenz (n= 87)	12 (13,8)	56 (64,4)
(T3) Lopinavir+Ritonavir (n=41)	5 (12,2)	24 (58,5)
(T4) Elvitegravir+Kobisistat (n= 35)	1 (2,9)	12 (34,3)
(T5) Diğer (n=14)	2 (14,3)	6 (42,9)
<b>p</b>	<b>0,029*</b>	<b>0,020**</b>

Chi Square Test, veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir, \*T1-T2; p=0,008, T2-T4; p=045, \*\*T1-T2; p=0,020, T2-T4; p=0,002, T3-T4; p=0,040

Mortalite üzerine etkili bulunan faktörlere bakıldığında geç başvuru evresinde olanlarda mortalite 20,63 kat daha sık görüldü. Roc analizi yapıldığında yaş için eşik değer 46 olarak bulundu. Yaşı 46 üzerinde olanlarda, mortalitenin 2,81 kat daha sık olduğu görüldü. Tedavi uyumu olanlarda mortalite azalmaktadır. Virolojik baskılanma olmaması ise belirgin bir fark oluşturmamaktadır (Tablo 32). Komorbidite olanlarda ise yaş için eşik değer 43 olarak bulundu ve üzerinde olanlarda komorbidite 3,16 kat daha sık görülmektedir. Tedavi uyumu komorbidite için koruyucu faktör olarak görülmektedir (Tablo 33).

**Tablo 32.** Mortalite üzerine etkili faktörler

	Univaryant		Multivaryant	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş ( $\geq 46$ )	2,81 (1,31 - 6,01)	<b>0,008</b>	2,17 (0,79 - 5,91)	0,131
Tedavi uyumu olması	0,12 (0,05 - 0,28)	<b>&lt;0,001</b>	0,11 (0,04 - 0,29)	<b>&lt;0,001</b>
CD 4 T hücre sayısına göre geç başvuru evresi	20,63 (2,75 - 154,57)	<b>0,003</b>	17,78 (2,29 - 137,98)	<b>0,006</b>
Virolojik baskılanma olmaması	1,17 (0,39 - 3,48)	0,777	1,81 (0,37 - 8,85)	0,462

GA; Güven aralığı OR: odd ratio

**Tablo 33.** Komorbidite üzerine etkili faktörler

	Univaryant		Multivaryant	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Yaş ( $\geq 43$ )	3,16 (2,08 - 4,8)	<b>&lt;0,001</b>	3,43 (2,23 - 5,28)	<b>&lt;0,000</b>
Tedavi uyumu olması	0,55 (0,33 - 0,93)	<b>0,024</b>	0,49 (0,28 - 0,84)	<b>0,010</b>

GA; Güven aralığı OR: odd ratio

Ölen hastalarda, komorbidite olarak en sık %43,8 ile malignite saptanırken, bunu %21,9 ile DM, %21,9 ile hiperlipidemi ve %21,9 ile hipertansiyon takip etti. Mortalite ile en sık görülen komorbiditeler (diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ya da malignite) karşılaştırıldığında bu komorbiditesi olanların olmayanlara oranla daha mortal seyrettiği görülmüştür. (Sırasıyla  $p=0,021$ ;  $p=0,009$  ve  $p<0,001$ ) (Tablo 34).

**Tablo 34.** Sık rastlanan komorbiditelerde mortalite ve koenfeksiyon oranlarının dağılımı

En sık saptanan komorbiditeler	Mortalite olan n (%)	p*	Koenfeksiyon olan n (%)	p*	
Diyabetes Mellitus	7 (21,9)	<b>0,021</b>	15 (9,9)	0,939	
Hiperlipidemi	7 (21,9)	0,196	25 (16,4)	0,345	
Hipertansiyon	7 (21,9)	0,508	21 (13,8)	0,307	
Koroner arter hastalığı	5 (15,6)	<b>0,009</b>	11 (7,2)	0,057	
Psikiyatrik hastalıklar	4 (12,5)	0,754	24 (15,8)	0,518	
Maligniteler	14 (43,8)	<b>&lt;0,001</b>	17 (11,2)	0,151	
Kronik akciğer hastalığı	2 (6,3)	0,679	10 (6,6)	0,463	

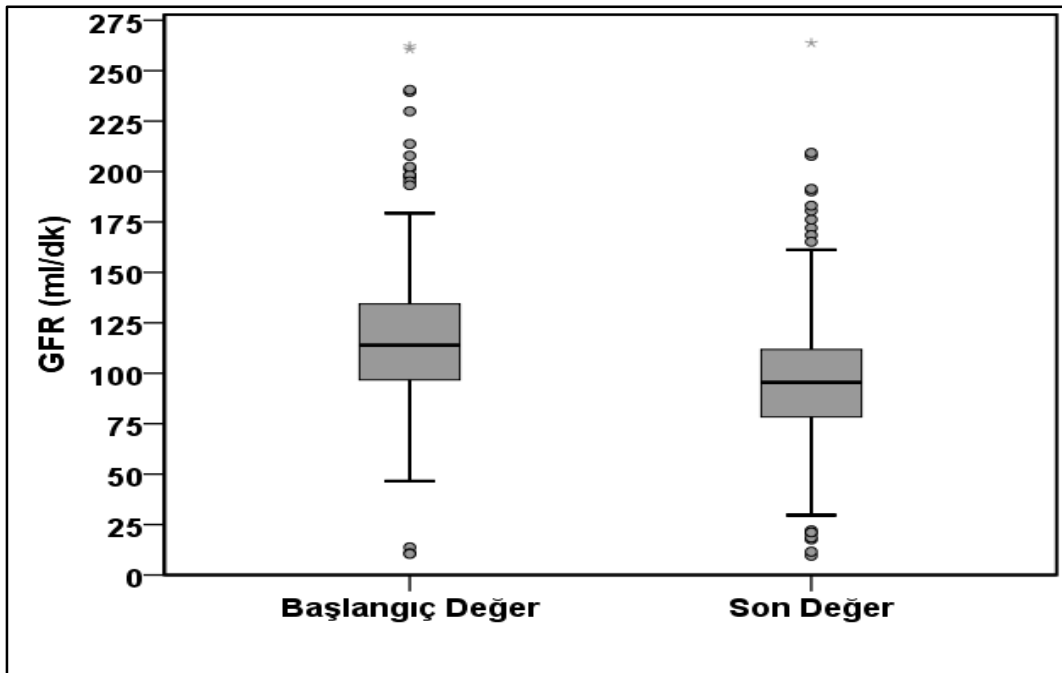
\* Chi Square Test. Veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir

HIV enfekte hastalarda mortalite üzerine diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve malignite varlığı bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Diyabetes mellitus mortaliteyi 3,11 kat ( $p=0,016$ ), koroner arter hastalığı 5,23 kat ( $p=0,004$ ) ve malignite varlığı ise 14,39 kat ( $p<0,001$ ) artırmaktadır. En sık rastlanan komorbiditeler çok yönlü regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise koroner arter hastalığının 7,26 kat ( $p=0,005$ ) ve malignite varlığının 16,92 kat ( $p=<0,001$ ) mortaliteyi artırdığı tespit edildi (Tablo 35)

**Tablo 35.** Mortalite ilişkili univaryant ve multivaryant analiz

	Univaryant		Multivaryant	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
<b>Diyabetes Mellitus</b>	3,11 (1,24 - 7,80)	<b>0,016</b>	2,27 (0,71 - 7,23)	0,166
<b>Hiperlipidemi</b>	1,77 (0,73 - 4,31)	0,211	0,87 (0,29 - 2,59)	0,807
<b>Hipertansiyon</b>	1,51 (0,62 - 3,66)	0,364	0,73 (0,24 - 2,22)	0,579
<b>Koroner arter hastalığı</b>	5,23 (1,72 - 15,95)	<b>0,004</b>	7,26 (1,84 - 28,73)	<b>0,005</b>
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	0,84 (0,28 - 2,50)	0,840	1,01 (0,3 - 3,39)	0,984
<b>Maligniteler</b>	14,39 (6,19 - 33,47)	<b>&lt;0,001</b>	16,92 (6,91 - 41,44)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kronik akciğer hastalığı</b>	1,23 (0,27 - 5,57)	0,785	1,26 (0,23 - 6,82)	0,789

GA; Güven aralığı OR: odd ratio



**Şekil 10.** Başlangıç ve son ölçüme göre GFR değerlerinin dağılımı

Hastaların tedavi başlangıcı ve tedavi sonrası son hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları karşılaştırıldığında azalma olduğu görülmektedir (Şekil 10)

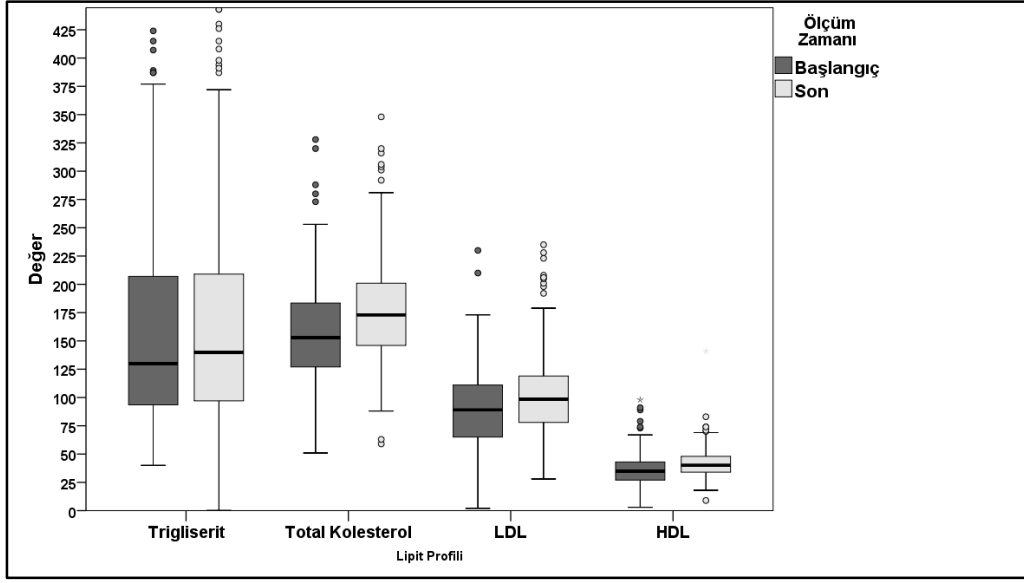
Başlanan omurga tedavilere bakıldığında tenofovir adefenamid- emtrisitabin başlanan hastalar dışında tüm gruplarda GFR’de azalma olduğu görüldü (p= 0,139). Tenofovir disoproksil-emtrisitabin başlanan 216 hastanın 206’sında, abakavir-lamivudin başlanan 93 hastanın 91’inde, omurgasız ikili tedavi başlanan 17 hastanın 14’ünde son kreatin değerleri olduğu için GFR hesaplanabildi ve azalmanın anlamlı olduğu görüldü (p <0,001, p <0,001, p= 0,004). Lamivudin-zidovudin başlanan tüm hastalarda GFR hesaplandı ve azalma olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 36).

**Tablo 36.** Omurga tedavi ile GFR ölçümlerinin karşılaştırılması

		<b>n</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>p</b>
<b>Tenofovir disoproksil-Emtrisitabin</b>	GFR(ilk)	216	117,9 ± 38,3	<b>&lt;0,001</b>
	GFR(son)	206	94,9 ± 32,3	
<b>Abakavir-Lamivudin</b>	GFR(ilk)	93	120,6 ± 29,4	<b>&lt;0,001</b>
	GFR(son)	91	99,7 ± 24,2	
<b>Lamivudin-Zidovudin</b>	GFR(ilk)	35	110,2 ± 24,4	<b>&lt;0,001</b>
	GFR(son)	35	97 ± 40,4	
<b>Omurgasız tedavi</b>	GFR(ilk)	17	123 ± 36	<b>0,004</b>
	GFR(son)	14	101,3 ± 16,3	
<b>Tenofovir adefenamid-Emtrisitabin</b>	GFR(ilk)	12	134,4 ± 34,1	0,139
	GFR(son)	12	119,1 ± 32	

\*Wilcoxon signed rank test

Hastaların takibinde değerlendirilen bir diğer ölçüm olan lipitlerin tedavi başlangıcındaki ve son ölçümlerindeki değerlerinde total kolesterol, LDL, HDL’de artış olduğu görülmektedir (Şekil 11).



**Şekil 11.** Lipit profilinin başlangıç ve son ölçümlere göre dağılımı

Başlanan omurga tedavilerinde ölçüm değerleri mevcut olan hastalarda lipitlerin başlangıç ve son değerlerine bakılmıştır. Tenofovir adefenamid-emtrisitabin başlanan hastalarda trigliserit değerleri dışında tüm ölçümlerinde yükselme mevcut ancak hepsinde istatistiksel anlamlılık yoktur. Omurgasız ikili tedavinin sadece HDL değerini anlamlı oranda yükselttiği ve bunun da lipit değerlerine koruyucu olumlu etkisi olduğu görülmektedir ( $p=0,043$ ). Abakavir-lamivudin kullanımının tüm lipit gruplarında değerlerde yükselmeye neden olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Tenofovir adefenamid-emtrisitabin verilen hastalarda LDL düzeylerinde anlamlı yükselme, trigliserit düzeylerinde anlamlı azalma olmuştur ( $p=0,032$ ,  $p=0,04$ ). Tenofovir disoproksil-emtrisitabin başlanan hastalarda trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemiş ( $p=0,596$ ), diğer tüm lipitlerde anlamlı artış mevcuttur (Tablo 37).

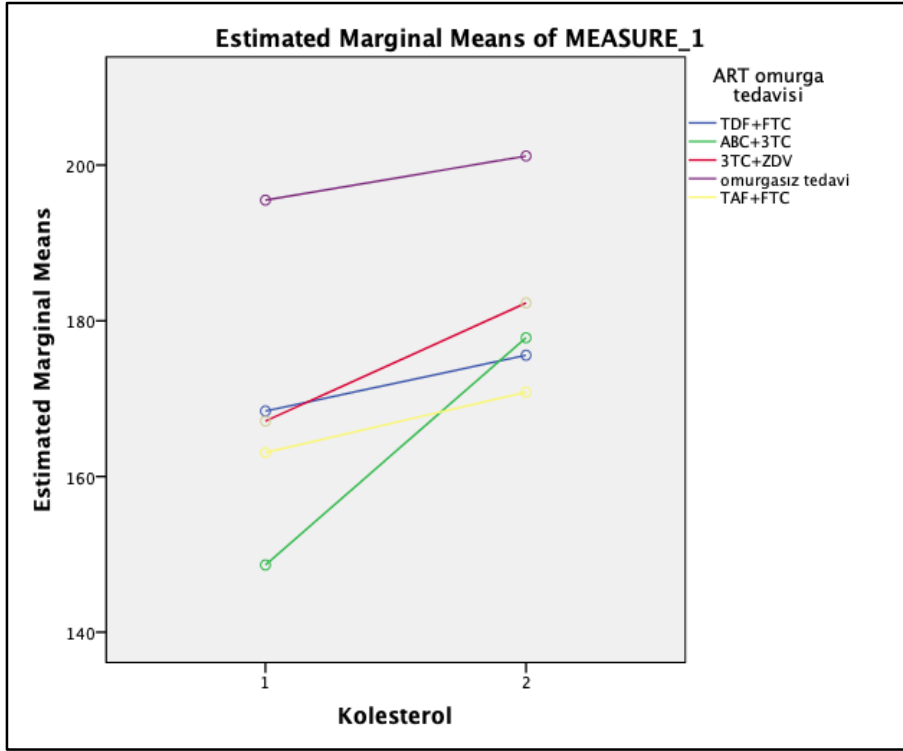
**Tablo 37.** Omurga tedavilerinin ilk ve son lipit değerleri

		<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>p</b>
<b>Tenofovir disoproksil- Emtrisitabin</b>	Trigliserit(ilk)	213	162,3 ± 89,2	0,596
	Trigliserit(son)	182	177 ± 188	
	Total kolesterol(ilk)	213	164 ± 100,4	<0,001
	Total kolesterol(son)	182	176,3 ± 47,2	
	LDL(ilk)	212	89,3 ± 34,8	0,011
	LDL(son)	180	102,8 ± 37,4	
	HDL(ilk)	213	35,7 ± 12,9	<0,001
	HDL(son)	182	40,9 ± 12,3	
<b>Abakavir-Lamivudin</b>	Trigliserit(ilk)	89	138,2 ± 86,7	0,013
	Trigliserit(son)	82	164,4 ± 104	
	Total kolesterol(ilk)	89	149,1 ± 39,1	<0,001
	Total kolesterol(son)	82	176,7 ± 39,6	
	LDL(ilk)	87	86,5 ± 29,3	<0,001
	LDL(son)	81	102 ± 31,2	
	HDL(ilk)	89	37,5 ± 13,9	<0,001
	HDL(son)	82	43 ± 9,8	
<b>Lamivudin-Zidovudin</b>	Trigliserit(ilk)	35	183 ± 105,4	0,432
	Trigliserit(son)	34	197,7 ± 121,2	
	Total kolesterol(ilk)	35	166,8 ± 48,2	0,225
	Total kolesterol(son)	34	182,3 ± 46,1	
	LDL(ilk)	35	97,7 ± 42,8	0,043
	LDL(son)	31	103,4 ± 37,8	
	HDL(ilk)	35	34,1 ± 16,4	0,004
	HDL(son)	34	40,2 ± 14,3	
<b>Omurgasız ikili tedavi</b>	Trigliserit(ilk)	15	160,9 ± 51,2	0,600
	Trigliserit(son)	7	187 ± 60,6	

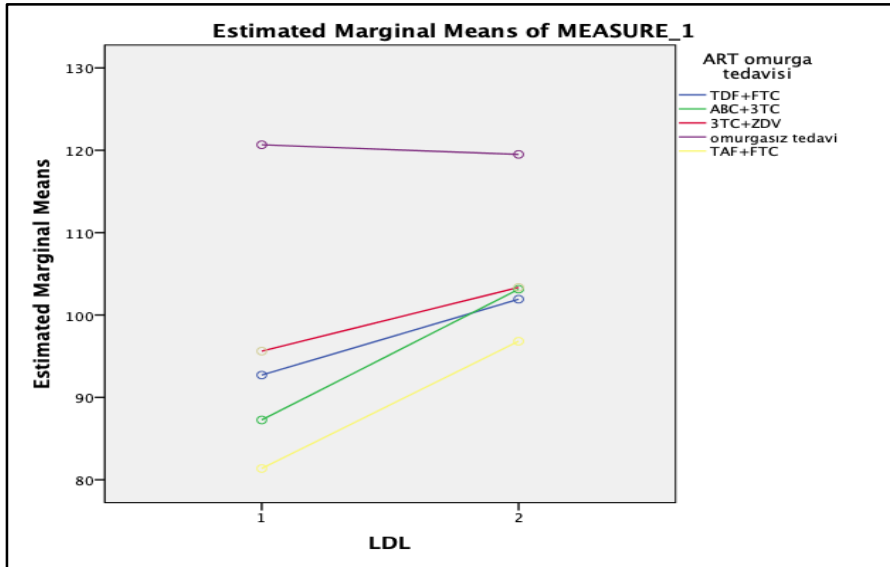
	Total kolesterol(ilk)	15	170,7 ± 36,3	0,599
	Total kolesterol(son)	7	199,6 ± 24,2	
	LDL(ilk)	15	99,9 ± 35,4	0,917
	LDL(son)	7	117,3 ± 21,8	
	HDL(ilk)	15	37,9 ± 10,4	<b>0,043</b>
	HDL(son)	7	44,4 ± 11,8	
<b>Tenofovir adefenamid- Emtrisitabin</b>	Trigliserit(ilk)	13	207,1 ± 160,4	<b>0,04</b>
	Trigliserit(son)	12	160,0 ± 110,7	
	Total kolesterol(ilk)	12	156,4 ± 45,5	0,197
	Total kolesterol(son)	11	165,6 ± 23,1	
	LDL(ilk)	11	77,7 ± 28,3	<b>0,032</b>
	LDL(son)	10	91,2 ± 22,2	
	HDL(ilk)	12	34,8 ± 12	0,075
	HDL(son)	11	43,3 ± 10,2	

\*Wilcoxon signed rank test

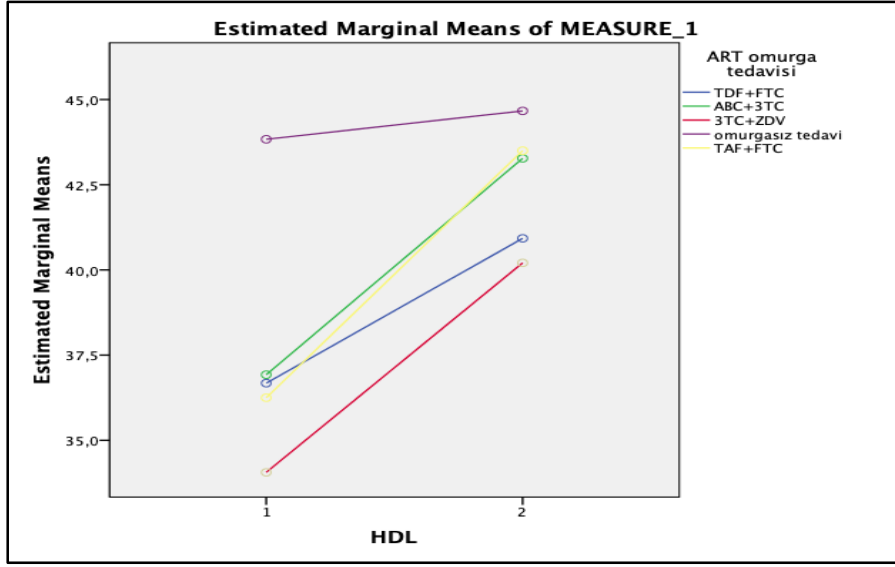
Lipit değerleri ölçülmüş olan hastaların tedavileri, tekrarlayan ölçüm analizi ile değerlendirildiğinde trigliserit değerlerinde başlangıç ve son ölçülen değerler, gruplar arasında karşılaştırıldığında bu farkın tenofovir adefenamid-emtrisitabin alan grup ile tenofovir disoproksil-emtrisitabin ( $p=0,02$ ), abakavir-lamivudin ( $p<0,05$ ) ve lamivudin-zidovudin ( $p=0,032$ ) alanlar arasında olduğu görüldü (Şekil 15). Total kolesterol düzeylerinde tüm tedavi gruplarında lipitlerin sayısal değerlerinde artış mevcut olup tedavi grupları karşılaştırıldığında ise istatistiksel farklılık tespit edilmedi ( $p=0,181$ ) (Şekil12). LDL ve HDL ölçümünde başlangıç ve son değerler açısından fark olduğu (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,01$ ) ancak gruplar karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde birbiri arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 13-14).



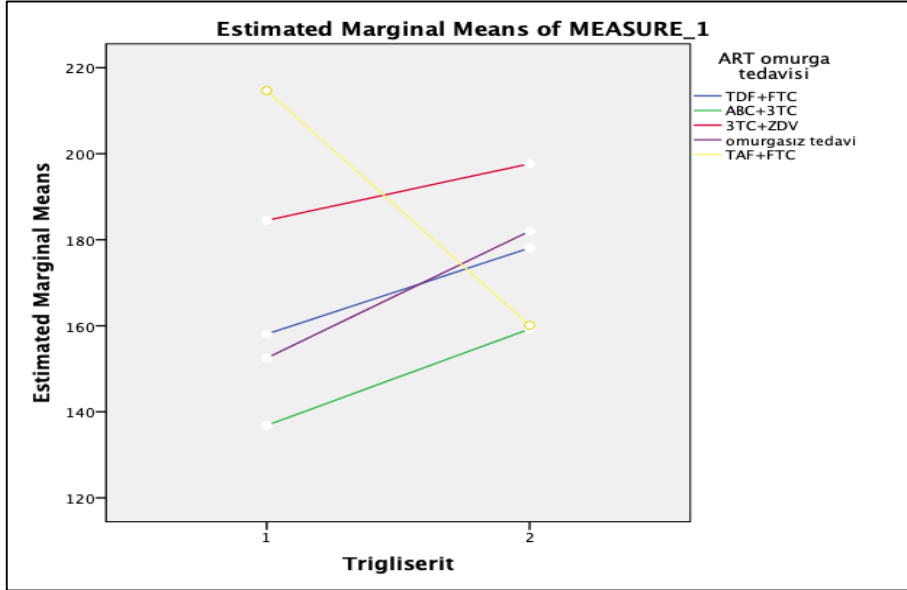
Şekil 12. ART tedavilerine göre kolesterol değerlerinin değişimi



Şekil 13. ART tedavilerine göre LDL değerlerinin değişimi



Şekil 14. ART tedavilerine göre HDL değerlerinin değişimi



Şekil 15. ART tedavilerine göre trigliserit değerlerinin değişimi

## 5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yeni HIV enfeksiyonu vakalarının görülmesi devam etmektedir. Bu nedenle yıllar içerisinde ülkemizde HIV ile birlikte yaşayan insan sayısı artmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985-2021 yılları arasında 26.447 HIV (+) kişi ve 1974 AIDS vakası tespit edilmiştir. Vakaların %81,05'i erkek, %18,95'i kadınlardan oluşmaktadır (3). Bizim çalışmamızda hastaların %84,9'u erkek, %15,1'i kadındı ve bu oranlar ülkemiz verileri ile benzerdir. Yaylalı ve ark. yaptığı matematik modellemesinde baz senaryoya göre, model HIV insidansının 2020 yılında yaklaşık 13.000 yeni vaka olduğunu, bu enfeksiyonların %57'sine tanı konmadığını tahmin etmiştir. Toplam enfeksiyon sayısının 2040'a gelindiğinde %27 artacağı öngörülmüştür; HIV insidansının 2040'ta yaklaşık 375.000 enfeksiyona, HIV prevalansının ise 2.4 milyon vakaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Test ve tanı oranlarının %50, %70 ve %90 iyileştirilmesi durumunda, önlenen enfeksiyonların sayısında 20 yıl sonra sırasıyla yaklaşık 780.000 (%32 azalma), 2 milyon (%85 azalma) ve 2.3 milyon (%97 azalma) olacaktır.

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur. 1985-2020 yılları arasında tespit edilen 26447 vakanın 9244'ünü bu yaş grubundaki hastalar oluşturmaktadır (3). Ülke verilerine paralel olarak hastaların büyük çoğunluğunu 30-60 yaş arasındaki hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastalığın gençlerde ve erkeklerde daha sık görülmesi hastalığın bulaş yolu ile ilişkilendirilmektedir (79). Hastalık çoğunlukla gençlerde görülse de son 30 yılda HIV tanı ve tedavi metotlarında hızlı bir ilerleme kaydedilmiş, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek test yöntemleri ile enfekte bireylerin erken evrede saptanması mümkün olmuş ve antiretroviral tedavi ile beklenen yaşam süresinde artış olmuştur (4) .

Hem yüksek hem de düşük kaynak bölgelerinde, HIV pozitif 50 yaş üzeri olan bireylerin oranı artmaktadır (80). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $44,46 \pm 12,23$  idi ve yaklaşık %35'nin ise 50 yaş üzerinde olduğu görülmektedir. Kurtaran ve arkadaşlarının 1997-2005 yılları arasında Adana ilinde bir üniversite hastanesinde takip edilen HIV pozitif olguları inceledikleri çalışmada yaş ortalaması  $33,7 \pm 9,24$  olarak bildirilmiştir (81). 1985- 2020 ülke istatistikleri incelediğinde hastaların yaş

ortalamasının arttığı ve HIV ile enfekte yaşlı bireylerin sayısında artış olduğu görülmektedir (3). Erdinç ve arkadaşlarının 2011-2016 yılları arasında ülkemizde 17 farklı şehir ve 28 ayrı merkezde 2953 HIV pozitif olgu üzerinde yaptıkları çalışmada en yüksek prevalansın 25-34 yaş arasında olduğu, bunu 35-44 yaş arasındakilerin izlediğini bildirmişlerdir (82). Çalışmamızın sonuçları da bu verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların sadece %45,9'unda tanı klinik bulguların olması nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmuştu. Geriye kalan hastaların çoğunluğunda ise HIV pozitifliği başka bir amaçla yapılan tetkikler sırasında tesadüfen saptanmıştı. Erdinç ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık belirtileri nedeniyle tanı konulanların oranı %35 olarak bildirilmiştir (82). HIV enfeksiyonunda erken tanı hastalığın ilerlemeden kontrol altına alınması ve hastalık bulaşının önlenmesi için son derece önemlidir. Bizim sonuçlarımızda olduğu gibi pek çok HIV pozitif birey ya tarama aşamasında ya da hastalığın ileri evresinde tanı almaktadır.

Çalışmamızda HIV bulaşının en yüksek oranda cinsel ilişki yoluyla olduğu ve hastaların yaklaşık %90'ında bulaşın cinsel yolla olduğu görülmektedir. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda %53 oranında heteroseksüel cinsel ilişki risk faktörü olarak görülmüştür. Homoseksüel ve biseksüel kişilerin oranı nisbeten daha düşük oranda görülmektedir. İntravenöz madde bağımlılığına bağlı bulaş hastalarımızda hiç kaydedilmemiştir. Özellikle homoseksüel ilişki ve intravenöz ilaç kullanımına yönelik bilgiler sosyal gerekçeler nedeniyle doğru bilgi verilmemesi ve anamnez verilerinin tam olarak gerçeği yansıtmıyor olması yüksek olasılıklıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kurtaran ve arkadaşları HIV pozitif olguların %80'inde riskli heteroseksüel cinsel temasın HIV bulaşından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (81). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada Akın ve arkadaşları HIV bulaşının %73,1 oranında cinsel ilişki ile, %3,9 oranında ise intravenöz ilaç kullanımı sırasında olduğunu bildirmişlerdir. T.C. Sağlık bakanlığı verileri incelendiğinde 1985-2021 yılları arasında tespit edilen HIV pozitif bireylerde bulaş yolunun %51,26'sında bilinmediği, %32,47'sinin heteroseksüel cinsel ilişki, %14,25'nin biseksüel/homoseksüel cinsel ilişki ve %1,06'sının ise damar içi madde kullanımı sırasında olduğunu göstermektedir (3).

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış olup, hastalara ilişkin veriler dosya taraması ve hastane veri tabanından elde edilmiştir. Hastalarda incelenen tüm verilere eksiksiz ulaşılamaması, dosya kayıtlarındaki eksiklikler ve 2012 yılından önce HIV PCR RNA ve CD4 + T lenfosit sayısı gibi temel verilerin merkezimizde çalışılmıyor olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca verilerin toplandığı dönemdeki COVID pandemisi nedeni ile düzenli poliklinik kontrollerine gelemeseler de hastaların ilaçlarına erişimi bu süreçte sağlanmış olup, hastane başvurusu yapamadıklarından laboratuvar parametreleri incelenememiştir.

Geçmişte ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen HIV enfeksiyonu, günümüzde geliştirilen etkin antiretroviral tedaviler sayesinde daha uzun yaşam beklentisi olan, kronik bir hastalık haline gelmiştir. 1990'lı yıllarda HIV pozitif bireylerde ortalama yaşam beklentisi 9,1 yıl iken bu süre günümüzde 25-35 yıldır. Günümüzde edinsel immun yetmezlik sendromu ile ilişkili komplikasyonlarda ve fırsatçı enfeksiyonlarda ciddi bir azalma görülmesine rağmen, tedavilerin katkısı ile daha uzun yaşayan hastalarda gerek HIV enfeksiyonu ve gerekse antiretroviral tedavi ile ilişkili metabolik komplikasyonlarda belirgin bir artış görülmektedir (83). Yaşlarına bakılmaksızın, HIV enfeksiyonu olan kişilerde ırk, etnik köken ve sosyoekonomik durumla ilişkili olarak komorbiditeler gözlenmektedir (84). Günümüzde HIV ile enfekte kişiler daha uzun yaşadıklarından, tedaviye bağlı daha fazla toksisiteye ve normal yaşlanmanın getirdiği komorbiditelere daha yüksek oranda maruz kalmaktadırlar (85). Kliniğimizde takip edilen HIV enfekte hastaların %52'sinde en az bir komorbid hastalık vardı ve komorbid hastalıkların görülme oranı yaşla birlikte artmaktaydı. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar HIV pozitif bireylerin aynı yaş grubundaki HIV negatif bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda komorbid hastalıklarının olduğunu göstermektedir (86,87).

HIV'de komorbidite, edinilmiş immün yetmezlik sendromu ile ilişkili (AIDS tanımlayıcı) hastalığın kapsamı dışında kalan, eşlik eden hastalık olarak tanımlanabilir. Çalışmamızda takip ettiğimiz HIV pozitif bireylerde sık görülen komorbid hastalıklar arasında birinci sırada endokrin ve metabolik hastalıklar (%25,9) yer alırken bunu ikinci sırada kardiyovasküler hastalıklar (%23,6) ve üçüncü sırada psikiyatrik hastalıklar (%14,6) izlemekteydi. Hastalık bazında hipertansiyon %16,1,

hiperlipidemi %14,4, diyabetes mellitus %9,4, depresyon %9,4 ve maligniteler %7 oranındaydı.

HIV'li hastalar arasında en yaygın komorbiditeler, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar (örn: hipertansiyon), solunum hastalıkları (örn. kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve pnömoni) ve karaciğer hastalıkları olarak bildirilmiştir (88) (89) (90). Karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (herpes, sifiliz, gonore, klamidy) ve psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete, şizofreni ve bilişsel bozukluk dahil olmak üzere) HIV pozitif bireyler arasında genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir (91,92).

Lorenc ve arkadaşları Londra'da yaşayan 873 HIV pozitif hastaya ait verileri paylaştıkları çalışmalarında bu hastalarda komorbidite görülme oranını %29, en sık görülen komorbiditeyi ise hepatitler (%51,6) ve ardından kardiyovasküler hastalıklar (%20,4) olarak bildirmişler. Ayrıca bu hasta grubunda psikiyatrik hastalıkların da (%22,5) önemli bir yer edindiğini belirtmişlerdir (93). Goulet ve arkadaşları 1997-2004 yılları arasında 33420 HIV pozitif hasta ile 66840 HIV negatif hastaya ait verileri inceledikleri çalışmalarında en az bir komorbidite görülme oranını HIV pozitif bireylerde %63, HIV negatif bireylerde ise %60 oranında olduğunu ve ardaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır ( $p<0,001$ ). Bu farklılığın hastalardaki yaş farkından kaynaklandığını belirtmişlerdir. HIV pozitif ve negatif olan her iki grupta da başlıca komorbiditeyi medikal problemlerin oluşturduğu ve bu medikal problemlerin HIV negatif grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu (%44'e karşı %39) göstermişlerdir. Hipertansiyon (HIV pozitiflerde %20, negatiflerde %31), diyabet (HIV pozitiflerde %8, negatiflerde %13), vasküler hastalıklar (HIV pozitiflerde %6, negatiflerde %10), karaciğer hastalığı (HIV pozitiflerde %3, negatiflerde %13) ve böbrek hastalıkları (HIV pozitiflerde %1, negatiflerde %3) HIV enfekte olmayan grupta daha sık görülmüştür. Madde kullanımı ve psikiyatrik bozuklukların ise HIV pozitif bireyler arasında daha yaygın olduğu (%27'ye karşı %22), yine tek başına psikiyatrik bozuklukların HIV pozitiflerde daha yüksek oranda (%22'ye karşı %18) olduğu gösterilmiştir (84). Guaraldi ve arkadaşları 2854 HIV pozitif hasta ve 8562 HIV negatif bireyleri kapsayan çalışmalarında hipertansiyonun 40-50 yaş

arasında her iki grupta benzer olduğunu (%6,75'e karşı %8,52), 60 yaş üstünde ise HIV pozitif bireylerde anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğünü bulmuşlardır (%38,94'e karşı %31,93). Aynı çalışmada HIV pozitif olgularda diyabet görülme oranı 40 yaş altında %3,28, 60 yaş üstünde %12,50, böbrek hastalığı görülme oranı 40 yaş altında %3,28, 60 yaş üstünde %24,26 ve kemik kırıkları 40 yaş altında %10,7, 60 yaş üstünde %12,50 olarak bulunmuştur (86).

Palella ve arkadaşları yaptıkları geniş kapsamlı bir çalışmada 1997-2015 yılları arasında 3002'si en az 5 yıl düzenli takipli 10671 HIV pozitif hastanın verilerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak 18-40 yaş arasında 1,4 olan ortalama komorbidite sayısının yaşla birlikte arttığını ve 41-50 yaş arasında 2,1, 51-60 yaş arasında 3,0, 61 yaş üstünde ise 3,9 olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada en yaygın komorbiditelerin, psikiyatrik bozukluklar (%54,2), dislipidemi (%46,0), hipertansiyon (%40,4) ve kronik böbrek hastalığı (%26) olduğu ve Hepatit B ve psikiyatrik hastalıklar dışındaki tüm komorbiditelerin görülme oranların yaşla birlikte arttığı sonucuna ulaşılmıştır (94).

HIV pozitif kişilerde komorbidite oranlarında çalışmalar arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Bu farklılık, komorbiditelerin tek başına HIV ilişkili olmaması ve yaş, ırk, etnik köken, cinsiyet ve ekonomik kaynaklar gibi komorbiditelerin yaygınlığını belirleyen pek çok faktörden etkilenmesine bağlıdır. Çalışma popülasyonlarında farklılar, çalışmaların kapsadığı dönemlerdeki tedavi yaklaşımları ve hangi hastalıkların komorbid hastalık olarak kabul edildiğine dair yöntemsel farklılar bu çalışmalarda elde edilen verilerin farklı olmasının temel sebebi olarak kabul edilebilir.

HIV pozitif hastalarda diyabet prevalansının %2-14 arasında olduğu bildirilmiştir (95,96). Bizim çalışmamızda ise bu oran %9,4'tü. Pek çok çalışmada HIV enfekte hastalarda diyabet prevalansı normal popülasyondan yüksek bulunmuştur (97,98). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasında ülkemizde toplumdaki diyabet prevalansının %7,2 olduğu bulunmuştur (99). Ancak her geçen yıl ülkemizde diyabet görülme oranında artış olmaktadır (100). Bu çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda literatürdeki verilere benzer şekilde HIV pozitif bireylerde diyabet görülme oranı normal popülasyondan yüksek bulunmuştur. Toplumda ve HIV pozitif bireylerde diyabet

gelişimindeki en önemli etken yaş ve obezitedir (101,102). Buna ek olarak HIV pozitif bireylerde kullanılan tedavi rejimleri de diyabet gelişiminde etken olarak değerlendirilmektedir (103). Diyabet kontrol sağlanamadığında akut ve kronik komplikasyonlara yol açan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda da HIV pozitif bireylerde diyabet hastalarında mortalitenin yüksek olduğu (%21,9) ve diyabetin tek başına varlığının mortaliteyi 3,11 kat artırdığı sonucuna ulaştık (104).

HIV pozitif bireylerde, HIV enfeksiyonunun hem doğrudan etkisi hem de yol açtığı immunolojik düzensizliklerin etkisi ile kardiyovasküler hastalıkların görülme riskinin arttığı bilinmektedir (105). Buna ek olarak HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar da bu riski artırabilmektedir (106,107). Ayrıca bu hastalarda geleneksel risk faktörlerinde artış (diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı) tromboembolik ve kardiyovasküler hastalıklarda artış ile ilişkilidir (108). Çalışmamızda kardiyovasküler sisteme ait hastalık görülme oranı %23,6 idi. Ülkemizin coğrafi bölgelerine göre koroner hastalıklara bağlı mortalitenin değerlendirildiği TEKHARF çalışmasında bizim çalışmamızın da yapıldığı, Karadeniz Bölgesi, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümün en sık görüldüğü üçüncü bölgedir (109).

Serebrovasküler olay ve akut miyokard infarktüsü ve gibi kardiyovasküler olayların HIV pozitif bireylerde genel popülasyona göre yaklaşık iki kat artmış olduğu bildirilmiştir (73). Hem çalışma bölgemizdeki hem de HIV enfekte hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık olması ile bu oran açıklanabilir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada Evlice ve arkadaşları HIV ile enfekte bireylerde miyokart infarktüsü gelişme oranını %6,1 olarak bildirmiştir. İtalya'da 3766 HIV pozitif hastanın 12 yıllık izleminde miyokart infarktüsü görülme oranı %4,9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı görülme oranı ise %4,4 idi ve mortaliteyi 5,3 kat artırdığı tespit edildi. Literatürdeki sonuçlara benzer şekilde koroner arter hastalığının HIV pozitif bireylerde önemli bir komorbidite olduğu ve mortalitenin önemli bir sebebi olduğunu göstermektedir. HIV pozitif bireylerin giderek yaşlandığı gözönünde bulundurulduğunda ileride daha da önemli bir problem olarak karşımıza çıkacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların %1,8'inde böbrek hastalığı gözlemlendi. Hastalarda GFR hızının tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü görüldü. GFR'deki bu azalma bazı tedavi rejimlerinin uygulandığı hastalarda anlamlı iken bazılarında anlamlı bir değişim olmadığı görüldü. GFR'deki azalmanın abakavir-lamivudin kombinasyonu, lamivudin-zidovudin kombinasyonu, tenofovir disoproksil-emtrisitabin kombinasyonu ve omurgasız ikili tedavi kullanan hastalarda anlamlı düzeyde olduğu sonucuna ulaştık. HIV pozitif olup antiretroviral tedavi alan 2425 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %4,2'sinde renal disfonksiyon geliştiği ve yaşın 50'nin üzerinde olması ve proteaz inhibitörü kullanmanın risk faktörü olduğu bildirilmiştir (110). HIV pozitif bireylerde ileri yaş, eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve birlikte kullanılan tedavi rejiminin böbrek fonksiyon bozukluğu için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (111).

HIV enfeksiyonunun klinik seyrinde LDL, HDL kolesterol dengesi bozulmakta ve beraberinde insülin direnci ve visseral yağlanma görülmekte olup bu hastaların yakın takibi gerekmektedir. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra HIV enfeksiyonunun kendi etkisi ve ART kullanımı bu hastalarda dislipidemi oluşumunda etkindir. Kontrolsüz HIV enfeksiyonu olan hastalarda HDL ve LDL kolesterol düşmekte, trigliserit yükselmektedir (112). HIV serokonversiyonu öncesinde lipit düzeyleri normal olan hastalarda, serokonversiyondan sonra lipit düzeylerinin azaldığı antiretroviral tedaviden sonra ise HDL haricindeki diğer lipitlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (113). Pek çok çalışmada ART'nin hiperlipidemiye sebep olduğu gösterilmiştir (34). Proteaz inhibitörlerinin çoğu hastalarda trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyinde artışa yol açmaktadır. Artış genellikle tedavinin ilk aylarında olmakta ve sonrasında lipit düşürücü tedaviye gerek kalmadan normal sınırlarda seyretmektedir (114). Çalışmamızda literatürdeki verilere benzer şekilde tedavi sonrasında hastalarda HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu saptadık. Tenofovir disoproksil-emtrisitabin başlanan hastalarda diğer tüm lipitlerde anlamlı artış olurken trigliserit düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda, omurgasız ikili tedavinin sadece HDL değerini anlamlı oranda yükselttiği ve bunun da lipit değerlerine koruyucu olumlu etkisi olduğu, abakavir-lamivudin kullanımının tüm lipit gruplarında değerlerde yükselmeye neden olduğu ve tenofovir adefenamid-emtrisitabin verilen hastalarda

LDL düzeylerinde anlamlı yükselme, trigliserit düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Trigliserit değerlerindeki düşüşünün nedeni olarak, başlangıç değerleri daha yüksek olan hastalarda tenofovir adefovir- emtrisitabin tercih edilmesi ve trigliserit düşürücü fenofibrat kullanım sıklığının daha fazla olması görülmüştür. Ancak hastaların ne kadar düzenli lipit düşürücü tedavi kullandığı, ne kadarında yaşam tarzı değişikliği ile lipitler üzerinde etki sağlandığı ve tedavi değişikliklerinin ne kadar etkili olduğu net olarak söylenememektedir. NRTI'larla ilgili olarak, zidovudin ve stavudin total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeylerini artırır ve bu artış stavudin ile zidovudinden daha yüksektir. Abakavir hafif bir etkiye sahipken didanozin, lamivudin ve emtrisitabinin etkisi yoktur (115). Tenofovir disoproksil ise azalmış lipit parametreleri ile ilişkilidir (116). Tenofovir disoproksil kemik ve böbrek parametrelerine olumsuz etkisi ile bilinse de lipit düzeylerinde artışa neden olmayarak olumlu bir profil sergilemektedir. Tenofovir disoproksilden tenofovir adefoviride geçildiğinde ise lipit düzeylerinde artış olmakta olup, tenofovir adefoviride döndüğünde lipitlerin tekrar düştüğü görülmektedir (117).

Geleneksel risk faktörlerine ek olarak HIV enfeksiyonunun da kemik mineral dansitesinde azalmaya katkı sağladığı bildirilmiştir (118). HIV ile enfekte olup ART alan hastalarda osteoporoz prevalansının HIV negatif popülasyonla karşılaştırıldığında 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada da HIV ile enfekte hastalarda ilk iki yılda kemik mineral dansitesinde %2-6 oranında azalmanın olduğu ve ancak bu azalmanın sonrasında stabilize olduğu bildirilmiştir (119,120). Bizim çalışmamızda osteoporoz oranı %2,3 olarak saptandı. Kemik dansitesinin DEXA indikasyonu ile değerlendirildiği bir çalışmada HIV pozitif hastaların %1,9'unda osteopeni, %1,9'unda ise osteoporoz tespit edilmiştir (121). Başka bir metaanalizde ise HIV pozitif bireylerde osteoporoz oranının %15 olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar arasında osteoporoz oranlarındaki bu farklılığın sebebi hastaların bir kısmının DEXA ile değerlendirilmemiş olması olabilir. Ayrıca hastaların aldıkları ART tedavileri de osteoporoz riskinde artışa neden olmaktadır. Bir derlemede proteaz inhibitörleri içeren tedavileri alan hastalarda osteoporoz riski, almayanlara göre 1,5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (122).

Çalışmamızda komorbidite görülen hastaların yaş ortalaması ve ortalama tanı alma yaşı komorbiditesi olmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. HIV PCR RNA düzeyi CD4+ T hücre sayısı, cinsiyet dağılımı ve viral baskılanma süresi komorbidite olan ve olmayan hastalarda benzerdi. Palella ve arkadaşları HIV pozitif bireylerde ileri yaş, erkek cinsiyet ve düşük CD4+ T hücre düzeyi komorbidite ile ilişkili olarak bulunmuştur (94). Joseph ve arkadaşları vasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve pulmoner hastalıkların, düşük CD4 hücre sayısı ve yüksek viral yük ile ilişki olduğunu bildirmiştir ve bu hastalıkların HIV enfeksiyonundan kaynaklanabileceğini veya HIV enfeksiyonunun bu hastalıkları şiddetlendirebileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada hipertansiyon, yüksek CD4 hücre sayımı ile ilişkili bulunmuş ve bu durum tedaviye bağlı toksisiteye bağlanmıştır (84). Birkaç çalışmada düşük CD4+ T hücre sayısı ve uzamış ART kullanımı artmış komorbid hastalık prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (86,123). Çalışmamızda hastaların %30,5'inde başvuruda CD4+ T hücre sayısı 200'ün altında olup ileri hastalık evresinde değerlendirilmiştir. Bu durumun sebebi ise hastaların geç tanı almasına bağlanmıştır. Erdinç ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı kapsamlı bir çalışmada hastaların %21,7'sinde ilk başvuruda CD4+ T hücre sayısı 200'ün altında %46,7'sinde 500 üzerinde olduğu bildirilmiştir (82). Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir. Viral yük tayini ve takibi, hastalığın derecesi, tedaviye yanıt ve ilaç direncinin belirlenmesinde önemli bir parametredir (124). Çalışmamızda hastaların %51,4'ünde, başvuru sırasında yüksek viral yük olan 100.000 kopya/ml üzerinde replikasyon saptandı.

Hastaların takip-tedavi uyumları ve ilaçlarını düzenli kullanmaları hem hastalığın bulaş riskinin azaltılması hem de klinik seyrin iyileştirilmesi ve koenfeksiyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (125,126). Dünya genelindeki HIV pozitif bireylerin büyük çoğunluğunun yoksul ülkelerde olduğu göz önüne alındığında tedavi uyumsuzluğunun en önemli sebebini ilaca ulaşımındaki güçlük oluşturmaktadır. Geçmişte ilaca erişim ülkemiz içinde önemli bir sorun teşkil etse de günümüzde eskisine göre daha az önem arz etmektedir. 2005 yılında Akalın ve ark. Bursa'da takip ettikleri 21 hastada %76 gibi yüksek oranda tedavi uyumsuzluğu görülmüş olup, bu durumun sebebi ilaç teminindeki güçlüklerle bağlanmıştır (127). 1997-2006 yıllarında Çukurova Üniversite Hastane'sinde takip edilen HIV pozitif olgularda düzensiz tedavi kullanımı oranı %46 olarak bildirilmiştir (81).. Çalışmamızda tedavi uyumu geçmiş

çalışmalara göre daha yüksek oranda olup hastaların %79,1 oranında düzenli tedavi aldıkları görülmüştür. Tedavi uyumu olan hastalarda komorbidite ve koenfeksiyon görülme oranının ise tedaviye uyumsuz hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar düzenli tedavi alan hastalarda klinik seyrin daha iyi olduğu ve koenfeksiyon ve komplikasyon oranının düşük olduğu yönündeki verileri desteklemektedir.

HIV pozitif hastalarda çeşitli nedenlerle tedavi değişikliği yapılmaktadır. Çalışmamızda hastaların %32,1'inde tedavide değişiklik yapılmıştı. Bu değişiklik %46,3 yan etki görülmesi nedeniyle olurken, %23,6 oranında tedavinin basitleştirilmesi amacıyla yapılmıştı. Benzer şekilde Evlice ve arkadaşlarının çalışmasında ilaç intoleransı/toksisitesi ve tedavinin basitleştirilmesi, tedavi değişikliğinin en sık iki nedeni olarak bildirilmiştir (121). Korten ve ark. yaptığı 2011-2017 yıllarındaki 3019 hastalık HIV kohortunda %11,6 tedavi değişikliği yapıldığı, tedavi değişikliğinin en sık nedeni %45 ile ilaç intoleransı/toksisite olduğu, NNRTI VE PI içeren rejimlerin daha sık değişiklik yapıldığı gözlenmiştir (128,130). Ancak günümüzde yeni geliştirilen tedavi rejimlerinde toksisitedeki azalma nedeniyle tedavi değişikliğinde tedavinin basitleştirilmesi ön plana çıkmaktadır ve İşpanya'da yapılan 4052 vakalık seride %29 ile en sık tedavi değişikliği nedeni tedavinin basitleştirilmesidir (131).

Fırsat enfeksiyonlar, HIV pozitif bireylerde CD4+ T hücre sayısındaki düşme ile birlikte, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar ve en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle son dönemde tedavideki gelişmeler ve profilaksi uygulamaları sayesinde fırsat enfeksiyon görülme insidansı oldukça düşmüştür. Fırsat enfeksiyonlar, genelde tanı konulmamış ve tedavi almayan hastalarda izlenmektedir (132). Çalışmamızda en sık rastalanan koenfeksiyon %15,1 oranı ile sifilizdir. Bunu %8,1 oranında HPV ve %7,3 oranında tüberküloz izlemektedir. Alp ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir çalışmada hastalarda ilk başvurularında %40 oranında bir fırsat enfeksiyon olduğu, en sık izlenen fırsat enfeksiyonun oral kandidiyaz olduğu, bunu *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve tüberkülozun takip ettiği bildirilmiştir (133). Harman ve ark. 2017-2019 yıllarında sifiliz tanısı konulan 51 hastanın 23'ünde (%45) HIV pozitif saptamışlardır. Kurtaran ve ark. 1998-2015 tarihleri arasında 262 HIV

enfekte hasta (%75,2 erkek, %24,8 kadın) takip etmişler ve bu hastaların 15'ine (%5,7) tüberküloz tanısı konulmuştur.

Çalışmamızda koenfeksiyon görülen hastaların yaş ortalamasının yüksek olduğu, erkeklerde daha fazla koenfeksiyon görüldüğü ve bunun da başvuru anında CD4 + T hücre sayının daha düşük olması nedeni ile olduğu sonucuna ulaştık. Hastalarda komorbidite olması ile koenfeksiyon görülmesi arasında ise anlamlı bir ilişki saptamadık.

HCV enfeksiyonu daha çok parenteral yolla bulaşan bir viral hepatit nedenidir. HBV enfeksiyonu perinatal, parenteral ve cinsel yolla yüksek oranda bulaştırıcılık gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda HIV pozitif bireylerde görülen Hepatit C enfeksiyonunun, hastalığın AIDS'e progresyonu ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (134,135). Bulaş yollarındaki benzerlikten dolayı HIV/HCV koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Dünya genelinde HIV pozitif bireylerin ortalama %6'sı HCV ile de enfektedir. Bu oran ülkemizde HIV pozitiflerde %0,9 olup genel toplumdakine benzerdir. Bizim çalışmamızda HCV ile enfekte hastaların oranı %0,5 olarak bulunmuştur. Ülkemizde HIV ile enfekte kişilerin %40'ının HBV ile karşılaştığı ve yaklaşık %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda HBV ile enfekte bireylerin oranı %4,7 olup normal toplum ile benzerdir.

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, sıklıkla erken yaşta görülmeleri, atipik patoloji (yüksek grade) sergilemeleri, ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkmaları ve daha agresif seyretmeleri ile karakterizedirler. HIV/AIDS'te en sık karşılaşılan maligniteler Kaposi sarkomu ve lenfomalardır (136). Kaposi sarkomu AIDS tanımlayıcı malign hastalık olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık görülen iki malignite kaposi sarkomu (%1,8) ve lenfoma (%1,8) olarak bulunmuştur.

HIV pozitif bireylerde depresyon prevalansı %22-45 arasında olduğu bildirilmiştir (137). Bu hastalarda depresyon gelişimi için risk faktörleri arasında, depresyon öyküsünün olması, erkek eşcinselliği, kadın cinsiyet, damar yoluyla madde kullanımı ve çoğul HIV tedavisi yer almaktadır (138). HIV pozitif bireylerden asemptomatik olanlarda anksiyete bozukluklarının prevalansı %2-18 arasında; semptomatik ama

AIDS tanımlayıcı lezyonu olmayan hastalarda %38 ve AIDS hastalarında %27 olarak bildirilmiştir (139). Çalışmamızda psikiyatrik bozuklukların görülme oranı %14,6 idi ve depresyon ve anksiyete bunlar arasında en sık görülen iki bozukluktu. Psikiyatrik bozukluk tanılarının anamnez verilerine dayanması ve psikiyatrik hastalıkların daha az tanı olan hastalıklar olması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçların gerçek sonuçlardan daha düşük olma ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmüştür.

Çalışma grubumuzda mortalite %8,3 olarak bulunmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2016-2020 yılları arasında 15.551 HIV tanısı konulan hastada %0,9 oranında mortalite görülmüştür (3). 2011-2016 yıllarında Türkiye’de yapılan çok merkezli çalışmada ise kaba mortalite hızı %2,6 olarak bulunmuş ancak verilerin toplandığı birimlerdeki hastaların takip süreleri standardize edilemediğinden bu verinin doğruluğunun tartışılır olduğu vurgulanmıştır (82). Çalışmamızda tüm hastalarda ölüm nedenleri tespit edilemediğinden, ne kadarının HIV ile ilişkili gerçek mortalite hızı olduğu değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, tedavi seçeneklerindeki gelişmeler ve antiretroviral tedavilerin kullanımı ile HIV ile enfekte hastalarda yaşam süresi oldukça uzamış ve bu hastalarda HIV negatif popülasyona benzer yaşam süresi yakalanmıştır. Bununla birlikte antiretroviral tedavilerin kullanım süresinin uzamasıyla ilaca bağlı birçok yan etki ortaya çıkabilmektedir. Bu tedavilere bağlı oluşabilecek başlıca olumsuzluklar, lipid profili üzerindeki olumsuz etkiler, böbrek fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler hastalık gelişimi, insülin direnci, glukoz metabolizması bozuklukları, diabetes mellitus gelişimi, osteopeni ve osteoporoz gibi kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerdir. Tedavilerin sebep olduğu olumsuz etkiler ve HIV enfeksiyonu ilişkili bazı bozukluklar giderek yaşanmakta olan HIV enfekte bireylerde birçok komorbid hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Komorbidite prevalansının yüksek olması ve pek çok komorbid hastalığın birlikte görülebilmesi nedeniyle özellikle HIV pozitif yaşlı hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Bu hasta grubunda tedaviye başlamadan önce metabolik risk faktörleri açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalı ve tedavi bütün bu durumlar göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Komorbiditeleri erken tedavi etmek oldukça önemlidir. Psikiyatrik sorunların erken dönemde etkin tedavisi ile ART’ye uyum ve devamlılık

artırılabilir. Hiperlipidemi, diabetes mellitus, kardiyovaskuler hastalıklar, metabolik kemik bozuklukları, osteopeni ve osteoporoz gibi durumlar tedavi sürecinde de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple hastalar tedavi edilirken olası yan etkiler açısından yakın takip edilmeli, ilgili uzmanlık dalları ile birlikte değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavide değişiklik yapılmalıdır. Ayrıca, HIV ile enfekte kişilerde komorbiditeleri önleyerek mortalite ve morbidite risklerini azaltmak için bakım hizmetlerinin düzenlenmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi, belli aralıklarla taramaların yapılması ve komorbidite riskleri hakkında hastaların eğitilmesi gerekmektedir. Hekimlerin, HIV'li kişilerde komorbidite riski ve HIV ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlerin güvenlik etkileri konusunda daha bilinçli olmaları gerekmektedir. Hastalara takipler sırasında multidisipliner yaklaşılması ve komorbid hastalıkların tanı, takip ve tedavilerine yönelik gerekli özenin gösterilmesi son derece önemlidir.

## 6. SONUÇLAR

Kliniğimizde takipli HIV enfekte hastaların yaş ortalaması  $44,46 \pm 12,23$  olarak tespit edildi ve beklenen ile uyumlu olarak eski yıllarda yapılan çalışmalara göre artış olduğu görüldü. En sık risk faktörü olarak %60,8 ile heteroseksüel cinsel ilişki saptandı.

CD4 sayısına göre başvuru evresi sınıflandığında %52'sinin geç başvuru evresinde ( $CD4 < 350$  hücre/ $mm^3$ ) olduğu görüldü. Hastalar en sık klinik şikayetleri olması nedeni ile tanı almıştı (%45,6) ve bunun da enfeksiyonun ileri evrelerinde başvurmaları ile ilişkili olduğu görülmektedir. Geç başvuran hastalarda koenfeksiyon ve mortalite oranları daha yüksekti.

Hastalarda düzenli takibe devam etme %84,7 olarak görüldü ve daha önceki yıllarda yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunması olumlu bir gelişme olarak görüldü. Düzenli takibe devam eden hastalarda virolojik baskılanma oranı daha yüksek tespit edildi. Hastalara tedavide en çok omurga olarak tenofovir disoproksil- emtrisitabin (%57,4), 3. ajan olarak dolutegravir (%53,3) tercih edilmiştir. Tedavi değişikliği yapılmasının en sık nedenleri ise %45,6 ile yan etkiler ve %24 ile tedavi basitleştirilmesiydi.

HIV pozitif hastaların %52'sinde en az bir komorbid hastalık olduğu ve komorbidite görülme oranının yaşla birlikte arttığı görüldü. Komorbidite görülme oranı erkeklerde %50,8, kadınlarda %57,6 idi ve cinsiyetler arasında komorbidite görülme oranında fark görülmedi. Komorbiditesi olan hastalarda tedavi uyumu %75,4 iken komorbiditesi olmayanlarda tedavi uyumu %84,8 idi ve aradaki fark anlamlı idi. Komorbiditesi olan hastalarda virolojik baskılanma süresi ile başlangıç viral yük arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece diyabetes mellitusu olan hastalarda virolojik baskılanma süresinin arttığı görüldü. HIV pozitif bireylerde sık görülen komorbid hastalıklar; %25,6 endokrin ve metabolik hastalıklar, %23,6 kardiyovasküler hastalıklar ve %14,6 ile psikiyatrik hastalıklardı. Hastalıklara tek tek bakıldığında sıklık sırasıyla hipertansiyon (%16,1), hiperlipidemi (%14,4), diyabetes mellitus (%9,4) ve depresyon (%9,4) görülmektedir. Komorbidite olanlarda ise yaş için eşik değer 43 olarak bulundu ve 43 yaş üzerinde olanlarda komorbidite 3,16 kat daha sık görülmektedir.

GFR düzeyinde başlangıca göre tedavi sonrasında anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Başlangıç ve son GFR değerleri karşılaştırıldığında sadece tenofovir alafenamid-emtrisitabin başlanan grupta GFR'de anlamlı azalma olmadığı tespit edildi.

Tedavi sonrasında hastalarda total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı artış olduğu gözlemlendi. Tekrarlayan ölçüm analizi ile değerlendirildiğinde LDL ve total kolesterol değerlerinde tedavi rejimleri arasında fark olmadığı, omurgasız ikili tedavi alanlarda HDL değerlerinde anlamlı yükselme olduğu görüldü. Trigliserit için ise tenofovir alafenamid alan grupta diğerlerinden farklı olarak düşme olduğu saptandı ve bu da lipit düşürücü fenofibrat kullanım sıklığının daha çok olması ile açıklanmaktadır.

Hastaların %39,9'unda en az bir koenfeksiyon tespit edildi. En sık cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar görülmektedir. En sık rastlanan koenfeksiyonlar %15,1 sifiliz, %8,1 HPV, %7,3 tüberkülozdur. Erkeklerde koenfeksiyon görülme oranı %43,1, kadınlarda ise %22 idi ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu farkın başlangıç CD4 sayısına bakıldığında erkeklerde daha düşük olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Koenfeksiyonu olan hastalarda yaş ve tanı yaşı daha yüksek, başlangıç CD4 T lenfosit sayısı düşük, virolojik baskılanma süresinin uzun ve virolojik baskılanma sağlanamama oranının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Takip süresince %8,3 hastada mortalite görüldü ve bu oran 18-29 yaş arasında %6,7 iken 70 yaş üstünde %20 idi. Mortalite; hastaların yaş ve tanı yaşının ileri olması, başlangıç ve son ölçülen CD4+ T lenfosit sayılarının düşük olması, tedavi uyumunun olmaması, virolojik baskılanma süresinin uzun ya da viral baskılanmanın sağlanamamış olması, eşlik eden koenfeksiyon ile ilişkili olarak bulunmuştur. Geç başvuru evresinde olanlarda mortalite 20,6 kat, yaşı 46 üzerinde olanlarda 2,8 kat daha siktir. Diyabetes mellitusun 3,1 kat, koroner arter hastalığının 5,2 kat, malignitelerin 14,3 kat mortaliteyi artırdığı görülmüştür.

HIV enfekte hastalarda yaşam süresi ve komorbidite görülme sıklığı artmaktadır. Metabolik değerlere etkisi daha az olan koruyucu tedavilerin seçilmesi, hastaların düzenli takibe devam etmesi ve her vizitte HIV dışı durumların değerlendirilmesi ön

plana çıkmakta olup, HIV pozitif hastaların multidisipliner takibi önem kazanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Global HIV & AIDS statistics — 2020 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Erişim tarihi. 23.03.2021.
2. Abubakar, I. I., Tillmann, T., & Banerjee, A. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385(9963), 117-171.,
3. HIV/AIDS İstatistik. T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>. Erişim Tarihi. 23.03.2021.
4. Justice AC. Prioritizing primary care in HIV: comorbidity, toxicity, and demography. *Topics in HIV Medicine* 2006;14:159–63.
5. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1593–601. .
6. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:1593–601.
7. Schouten, J., Wit, F. W., Stolte, I. G., Kootstra, N. A., van der Valk, M., Geerlings, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*,2014, 59(12), 1787-97.,
8. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long- term antiretroviral use. *AIDS Rev* 2014; 16:75–89.
9. EACS Guidelines October 2020, <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

10. Faria, N. R., Rambaut, A., Suchard, M. A., Baele, G., Bedford, T., Ward, M. J., ... & Lemey, P. (2014). The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *science*, 346(6205), 56-61.
11. Keele, B. F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M. L., ... & Hahn, B. H. (2006). Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*, 313(5786), 523-526.
12. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-87.
13. Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., & Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 865-867.
14. Beyrer, C., Sullivan, P., Sanchez, J., Baral, S. D., Collins, C., Wirtz, A. L., ... & Mayer, K. (2013). The increase in global HIV epidemics in MSM. *Aids*, 27(17), 2665-2678.
15. Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
16. Gregson, S., Gonesse, E., Hallett, T. B., Taruberekera, N., Hargrove, J. W., Lopman, et al. HIV decline in Zimbabwe due to reductions in risky sex? Evidence from a comprehensive epidemiological review. *International journal of epidemiology*, 2010, 39(5), 1311-23.
17. Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland- Jones, S., Flanagan, K. L., & Macallan, D. C. (2013). Comparing HIV- 1 and HIV- 2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in medical virology*, 23(4), 221-240.
18. Overbaugh, J. & Bangham, C. R. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science*, 2001, 292, 1106–1109.
19. Piantadosi, A., Chohan, B., Panteleeff, D., Baeten, J. M., Mandaliya, K., Ndinya-Achola, et al. HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits

- different relationships with viral load and the immune response. *AIDS*, 2009,23(5), 579.
20. Spira, A. I., Marx, P. A., Patterson, B. K., Mahoney, J., Koup, R. A., Wolinsky, et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *The Journal of experimental medicine*, 1996,183(1), 215-225.,
  21. Zhang, Z. Q., Schuler, T., Zupancic, M., Wietgreffe, S., Staskus, K. A., Reimann, K. A., ... & Haase, A. T. (1999). Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science*, 286(5443), 1353-1357.
  22. Sagar, M. HIV 1 transmission biology: selection and characteristics of infecting viruses. *J. Infect. Dis.*2010, 202, S289–S296.
  23. Connor, R. I., Sheridan, K. E., Ceradini, D., Choe, S. & Landau, N. R. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV 1 infected individuals. *J. Exp. Med.* 185, 621–628.
  24. Oh, D. Y., Jessen, H., Kücherer, C., Neumann, K., Oh, N., Poggensee, G., ... & Hamouda, O. (2008). CCR5 $\Delta$ 32 genotypes in a German HIV-1 seroconverter cohort and report of HIV-1 infection in a CCR5 $\Delta$ 32 homozygous individual. *PloS one*, 3(7), e2747.
  25. Sagar, M. Origin of the transmitted virus in HIV infection: infected cells versus cell free virus. *J. Infect. Dis.*2014, 210, S667–S673.
  26. Savaş, N. (2015). HIV/AIDS (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu). *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics*, 1, 29-36.
  27. AKGÜL, Ö., ÇALIŞKAN, R., & ÖNER, Y. A. (2018). HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(1), 19-31.
  28. [https://www.researchgate.net/publication/260378318Earlierinitiation\\_of\\_ART\\_and\\_further\\_decline\\_in\\_mother-to\\_child\\_HIV\\_transmission\\_rates\\_2000-2011](https://www.researchgate.net/publication/260378318Earlierinitiation_of_ART_and_further_decline_in_mother-to_child_HIV_transmission_rates_2000-2011) .

29. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168(6):1490–1501.
30. Kelley, C. F., Barbour, J. D. & Hecht, F. M. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007, 45, 445–448.
31. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Acute HIV Consortium. J Infect Dis* 2004;189(10):1785.
32. Sanchez, J. L., Hunt, P. W., Reilly, C. S., Hatano, H., Beilman, G. J., Khoruts, et al. Lymphoid fibrosis occurs in long-term nonprogressors and persists with antiretroviral therapy but may be reversible with curative interventions. *The Journal of infectious diseases*, 2015,211(7), 1068-1075.
33. Richardson, B. A., Mbori-Ngacha, D., Lavreys, L., John-Stewart, G. C., Nduati, R., Panteleeff, et al. Comparison of human immunodeficiency virus type 1 viral loads in Kenyan women, men, and infants during primary and early infection. *Journal of virology*, 2003,77(12), 7120-7123.
34. Mellors, J. W., Rinaldo, C. R., Gupta, P., White, R. M., Todd, J. A., & Kingsley, L. A. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272(5265), 1167-1170.
35. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):346.
36. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998;128(8):613.
37. Gülten E, Zeka AN. HIV Enfeksiyonunun Kliniği. *H I V / A I D S H I V / A I D S* tanı izlem ve tedavi el kitabı. Sürüm 1,0., bölüm 1, s 1-4.
38. Yang Y, Al-Mozaini M, Buzon MJ, et al. CD4 T-cell regeneration in HIV-1 elite controllers. *AIDS* 2012;26: 701-6).

39. Aslan, F. G., & ALTINDİŞ, M. (2017). HIV'in güncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 47(2), 47-60.
40. Rosen, S., & Fox, M. P. (2011). Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*, 8(7), e1001056. .
41. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2007;7:237-246.
42. Beyond the 90-90-90: refocusing HIV prevention as part of the global HIV response *The Journal of the International AIDS Society* - December 2016).
43. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0.
44. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. .
45. EACS Guidelines October 2020, <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. .
46. Paredes, R., Lalama, C. M., Ribaldo, H. J., Schackman, B. R., Shikuma, C., Giguél, F., et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *The Journal of infectious diseases*, 201(5), 662-71.
47. Little, S. J., Holte, S., Routy, J. P., Daar, E. S., Markowitz, M., Collier, A. C., ... & Richman, D. D. (2002). Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, 347(6), 385-394.
48. Vercauteren, J., Wensing, A. M., van de Vijver, D. A., Albert, J., Balotta, C., Hamouda, O., ... & SPREAD Programme. (2009). Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *The Journal of infectious diseases*, 200(10), 1503-1508.

49. Aydın OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, et al. Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Positive Patients: Data From a Large-Scale Cohort Study in Istanbul, Turkey. *Hepat Mon* 2014;14(8):e18128.
50. Gündüz A, Karaosmanoğlu H, Tabak F. HIV ile Hepatit b ve Hepatit c koenfeksiyonu. *HIV/AIDS tanı izleme ve tedavi el kitabı. sürüm 1.0*; 93-100.
51. Aksoy F, Çelikbaş A, İnan D, Köksal İ, Pullukçu H. Tüberküloz ve hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi. *H I V / A I D S tanı izlem ve tedavi el kitabı, Bölüm 4*; 103-129.
52. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2152-61 e2151-2152.
53. Ünal S, Tümer A. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Dördüncü baskı. Ankara, Bilmsel Tıp Yayınevi, 2016; 176-177.*
54. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(RR-03):1-137.
55. Ünal S, Tümer A. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Dördüncü baskı. Ankara, Bilmsel Tıp Yayınevi, 2016; 179-180.*
56. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):435-45.
57. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(16):1120-30.
58. Ünal S, Tümer A. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Dördüncü baskı. Ankara, Bilmsel Tıp Yayınevi, 2016; 183-184.*
59. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for

- Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.
60. Volberding Paul A., Sande Merle A., Lange Joep, Greene Warner C. Global HIV/AIDS Medicine, 2008; 309 ve 376.
61. Ryom, L., Mocroft, A., Kirk, O., Worm, S. W., Kamara, D. A., Reiss, P.,Moranne, O. (2013). Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D: A: D Studya. The Journal of infectious diseases, 207(9), 1359-1369.,
62. Deeks, S. G., Tracy, R., & Douek, D. C. (2013). Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. Immunity, 39(4), 633-645.
63. X: Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli f, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011;53:1120-6. .
64. Freiberg, M. S., Chang, C. C. H., Kuller, L. H., Skanderson, M., Lowy, E., Kraemer, K. L., ... & Justice, A. C. (2013). HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. JAMA internal medicine, 173(8), 614-622.
65. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli f, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis. 2011;53:1120-6.
66. Grinspoon S and Carr A. Cardiovasculer risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005;352:48-62.
67. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome : risks and impact on clinical decision making. JAIDS 2005;39:395-400.
68. Grunfeld C, Kotler DP; Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med. 1989;86:27-31.
69. Sağlık bakanlığı HIV/AIDS tanı tedavi rehberi.  
<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar>

db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-  
Tedavi\_Rehberi/hiv\_aids\_tani\_tedavi\_rehberi\_2013.pdf.

70. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.
71. Sabin AC. Cardiovascular risk and choice of drug regimen. *Future HIV Ther* 2008;2(11): 83-82.
72. Aydoğdu, S., Güler, K., Bayram, F., Altun, B., Derici, Ü., Abacı, A., ... & Tokgözoğlu, L. (2019). Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 47(6), 535-546.
73. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı, Kasım 2018. [www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/11/HIV\\_AIDS-El-Kitab%C4%B1.pdf](http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/11/HIV_AIDS-El-Kitab%C4%B1.pdf).
74. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-Related fractures in HIV-Infected Patients Receiving LongTerm Tenofovir Disoproxil fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf*. 2018;41:843-8.
75. Çağlayık D, İnan A, Korten V, Mert A, Tigen E. HIV ve yandaş hastalıkların yönetimi. HIV/AIDS tanı izlem ve tedavi el kitabı. Bölüm 10; 140-164. .
76. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: Conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2018; 93(3): 545–59. Y: fabian J, Naicker S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:591-8. ,
77. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017;377:2363-74).
78. Szczech LA, Hoover DR, feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Goozé L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-iInfected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1199-206.

79. European Study Group On Heterosexual Transmission of HIV Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *Br Med J* 1992;304:809-13.
80. UNAIDS Global Epidemiology Report 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report>).
81. Kurtaran, B., Taşova, Y., Saltoğlu, N., İNAL, A. S., CANDEVİR, A., AKSU, H. S. Z., & DÜNDAR, İ. H. (2006). HIV ile infekte bireylerin retrospektif değerlendirilmesi. *Flora*, 11(3), 147-53.
82. Erdinc, F. S., Dokuzoguz, B., Unal, S., Komur, S., Inkaya, A. C., Inan, D., ... & Multicentric HIV Study Group. (2020). Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey. *Current HIV research*, 18(4), 258-266.
83. Lugassy DM, Farmer BM, Nelson LS. Metabolic and hepatobiliary side effects of antiretroviral therapy (ART). *Emerg Med Clin N Am* 2010;28:409- 419.
84. Goulet, J. L., Fultz, S. L., Rimland, D., Butt, A., Gibert, C., Rodriguez-Barradas, M., ... & Justice, A. C. (2007). Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?. *Clinical infectious diseases*, 45(12), 1593-1601.
85. Bisson G, Gross R, Miller V, et al. Monitoring of long-term toxicities of HIV treatments: an international perspective. *AIDS* 2003; 17: 2407–17.
86. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120–1126. .
87. Shiels MS, Althoff KN, Pfeiffer RM, Achenbach CJ, Abraham AG, Castilho J, et al. HIV infection, immunosuppression, and age at diagnosis of non-AIDS-defining cancers. *Clin Infect Dis* 2017; 64:468–475.
88. Turner J, Bansi L, Gilson R et al. The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in HIV-positive individuals in the UK – trends in HCV testing and the impact of HCV on HIV treatment outcomes. *Journal Viral Hepatitis* 2010;17:569–77.

89. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R and Luscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *American Heart Journal* 2006;151:1147–55.
90. Crothers K, Butt AA, Gibert CL et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest* 2006;130:1326–33.
91. Wilson M, Chambers L, Bacon J, Rueda S, Ragan M and Rourke S. Issues of Comorbidity in HIV/AIDS: An Overview of Systematic Reviews. Ontario HIV Treatment Network: Toronto, 2010.
92. Gray R, Brewin E, Noak J, Wyke-Joseph J and Sonik B. A review of the literature on HIV infection and schizophrenia: implications for research, policy and clinical practice. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2002;9:405–9.
93. Lorenc, A., Ananthavarathan, P., Lorigan, J., Banarsee, R., Jowata, M., & Brook, G. (2014). The prevalence of comorbidities among people living with HIV in Brent: a diverse London Borough. *London journal of primary care*, 6(4), 84-90.
94. Palella, F. J., Hart, R., Armon, C., Tedaldi, E., Yangco, B., Novak, R., ... & Buchacz, K. (2019). Non-AIDS comorbidity burden differs by sex, race, and insurance type in aging adults in HIV care. *Aids*, 33(15), 2327-2335.
95. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(5): 499-505.
96. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect*. 2005; 50(4): 331-7.
97. Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, Thompson-Paul AM, Skarbinski J. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009–2010. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1):.
98. Duncan AD, Goff, LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross sectional study. *PLoS One*. 2018; 13(3).

99. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25(9): 1551-6.
100. KESKİN, Ö., & BALCI, B. (2011). Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, (2), 81-85.
101. Justman JE, Benning L, Danoff A, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(3): 298-302.
102. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(3): 483-9.
103. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes in HIV infected patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care*. 2008; 31(6): 1224-9.
104. Aksoy DY, Gürlek A. Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: Thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:123-126.
105. Palella FJ Jr, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011; 6(4): 266-71.
106. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(5): 471-7. A cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57(3): 245-53,
107. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: .
108. Ballocca F, Gili S, D'Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, et al. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: Lights and shadows in the HAART era. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:565-76.

109. Karadeniz, Y., Çakır, H., Şimşek, B., & Can, G. (2015). TEKHARF 2014 taraması ve Türkiye’de coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı.
110. Tanuma J, Jiamsakul A, Makane A, et al. Renal dysfunction during tenofovir use in a regional cohort of HIV-infected individuals in the Asia-Pacific. *PloS One*. 2016; 11(8).
111. Calza L, Trapani F, Tedeschi S, et al. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43(8): 656-60.
112. Grunfeld C, Kotler DP; Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86:27-31.
113. Ridler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978-2982.
114. Murphy RL, de Silva BA, Hicks CB, et al. Sevenyear efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9:1-10.
115. Feeney ER, Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:49–63.
116. Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61 (3):403–408.
117. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2019.1644317>. Erişim tarihi. 03.05.2021.
118. Calza L, Trapani F, Tedeschi S, et al. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Scand J Infect Dis*. 2011; 43(8): 656-60.

119. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, Da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(5): 554-61.
120. Cassetti I, Madruga JVR, Suleiman JM, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2007; 8(3): 164-72.
121. Evlice, O., Başaran, S., Şimşek-Yavuz, S., Çağatay, A., Öncül, O., Özsüt, H., & Eraksoy, H. (2020). İnsan İmmün Yetmezlik Virusuyla İnfekte Hastalarda Eşlik Eden Hastalıklar, Antiretroviral Tedavi Değişiklikleri ve İlaç Yan Etkileri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 33(3).
122. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20(17): 2165-74.
123. Phillips A, Neaton J, Lundgren J. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008; 22:2409–18.
124. Tuncer S, Ünal S. HIV/AIDS hastalarında viral yük tayini. *Flora* 1997;2:159-63.
125. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
126. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2004;292: 251-65.
127. Akalın H, Heper Y, Yılmaz E, et al. Short communication: A retrospective analysis of 21 HIV/AIDS cases. *Microbiol Bul* 2005;39:339-43.
128. Korten V, Gökengin D, Fincancı M, et al. Trends in modification and discontinuation of initial antiretroviral treatment in Turkish HIV-TR cohort, 2011-2017 [Abstract]. *J Int AIDS Soc*. 2018; 21(Suppl. 8): 49.

129. Sun J, Liu L, Shen J, et al. Reasons and risk factors for the initial regimen modification in Chinese treatment-naive patients with HIV infection: A retrospective cohort analysis. *PloS One*. 2015; 10(7).
130. Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000–2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2008; 197(12): 1685-94.
131. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: Moving toward individualized therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71(3): 263-71.
132. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection, pp: 1855-86. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
133. Alp, E., Bozkurt, İ., & Doğanay, M. (2011). Kapadokya bölgesinde takip edilen HIV/AIDS hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri: 18 yıllık deneyim. *Mikrobiyol Bül*, 45(1), 125-36.
134. Brau N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: Viral interactions and therapy. *AIDS* 2003;17:2279-90.
135. Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet Infect Dis* 2004;4:437-44. .
136. Akın, H., Bölük, G., Akalın, H., Oğuz-Ayarcı, A., Kazak, E., Aslan, E., ... & Helvacı, S. (2012). HIV/AIDS: 78 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 25(3).
137. Brown GR, Rundelf JR, McManis SE, et al: Prevalance of psychiatric disorders in early stages of HIV infection. *Psychosom Med*, 1992; 54: 588-601.
138. Maj M, Satz P, Janssen R, et al: WHO Neuropsychiatric AIDS Study, cross sectional phase II neuropsychological and neurological findings. *Arch Gen Psychiatry*; 1994, 51: 51-61.

139. Bakım, B., Özçelik, B., & Karamustafalıoğlu, K. O. (2015). HIV ile enfekte hastalarda gözlenen psikiyatrik bozukluklar. *Düşünen Adam*, 18(3), 149-156.
140. Kilbourne AM, Justice AC, Rabeneck L, RodriguezBarradas M and Weissman S. VACS 3 Project Team. General medical and psychiatric comorbidity among HIV-infected veterans in the post-HAART era. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001;54 (Suppl 1):S22–8.

# Merve Tez(basilacak).docx

## ORIGINALITY REPORT

# 18%

SIMILARITY INDEX

### PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://aidsvecinselhastaliklar.com">aidsvecinselhastaliklar.com</a> Internet	936 words – 6%
2	<a href="http://dergipark.gov.tr">dergipark.gov.tr</a> Internet	414 words – 3%
3	<a href="http://www.eacsociety.org">www.eacsociety.org</a> Internet	106 words – 1%
4	<a href="http://www.memorial.com.tr">www.memorial.com.tr</a> Internet	97 words – 1%
5	<a href="http://docs.neu.edu.tr">docs.neu.edu.tr</a> Internet	96 words – 1%
6	<a href="http://hsgm.saglik.gov.tr">hsgm.saglik.gov.tr</a> Internet	63 words – < 1%
7	<a href="http://www.klimik.org.tr">www.klimik.org.tr</a> Internet	60 words – < 1%
8	<a href="http://pozitifler.com">pozitifler.com</a> Internet	59 words – < 1%
9	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> Internet	56 words – < 1%
10	<a href="http://nek.istanbul.edu.tr:4444">nek.istanbul.edu.tr:4444</a> Internet	