T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE TANI ANINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN HESAPLANMASI VE STATİN REÇETELEME ORANININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Samiha AKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE TANI ANINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN HESAPLANMASI VE STATİN REÇETELEME ORANININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Samiha AKKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayat KUMBASAR KARAOSMANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, engin bilgi ve tecrübesini yalnızca mesleki değil, yaşamın her alanında bizlerle paylaşan; daha iyi bir hekim olmam için gösterdiği emek, anlayış ve değerli katkılarından dolayı minnettar olduğum çok kıymetli hocam *Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar*'a,

Derin bilgi birikiminin yanı sıra bizlere ve hastalarına gösterdiği saygı, anlayış ve zarafetiyle daima örnek aldığım; tez sürecimde sunduğu destek ve emeği için de sonsuz minnettarlık duyduğum çok değerli hocam *Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu*'na,

Bilgi ve tecrübesi ile her zaman yol gösterici olan; içtenliği ve güler yüzüyle desteğini daima hissettiren değerli hocam *Prof. Dr. Habip Gedik*'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca, her soruma sabırla yanıt veren ve tecrübeleriyle bana yol gösteren kıymetli hocalarım *Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ, Doç Dr. Şemsi Nur Karabela* ve *Doç Dr. Ramazan Korkusuz*'a

Birlikte huzur içinde çalışmaktan onur duyduğum; sabır, anlayış ve destekleriyle her zaman yanımda olan *Uz. Dr. Yusuf Emre Özdemir, Uz. Dr. Deniz Borcak, Uzm. Dr. Esra Canbolat Ünlü, Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen, Uzm. Dr. Fatma Bayrak Erdem, Uzm. Dr. Birsen Ersöz ve Uz. Dr. Meltem Yazla*'ya

Asistanlık sürecimi dayanışma ve dostlukla güzelleştiren, çalışmayı keyifli hale getiren, başta *Dr. Esra Ensaroğlu* olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima hissettiğim; bugünlere gelmemde emekleri ve özverileriyle en büyük paya sahip, varlıkları benim için daima güç kaynağı olan sevgili annem *Asiye Ulufer*, babam *Yaşar Ulufer*, ağabeyim *Muhammet Salim Ulufer* ve ablam *Esma Öztaş*'a,

Her koşulda yanımda olup sabrıyla ve sevgisiyle bana güç veren hayat arkadaşım, canım eşim *Ufuk Akkaya*'ya gönülden teşekkür ederim.

Dr. Samiha Akkaya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ xi
ŞEKİL LİSTESİ xiii
ÖZET xiv
ABSTRACT xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. HIV ENFEKSİYONU TARİHÇESİ 2
2.2. HIV EPİDEMİYOLOJİSİ 2
2.3. VİRUS YAPISI VE ÖZELLİKLERİ 3
2.4. İMMUNOPATOGENEZ 4
2.5. KRONİK İNFLAMASYON 5
2.6. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ 7
2.7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR 11
2.8. HIV VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ 11
2.8.1. HIV Enfeksiyonunun Etkisi 12
2.8.2. Antiretroviral Tedavinin Etkisi 14
2.8.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Geleneksel Risk Faktörleri 18
2.8.3.1. Yaş 19
2.8.3.2. Cinsiyet 19
2.8.3.3. Aile Öyküsü 19
2.8.3.4. Sigara kullanımı 20
2.8.3.5. Obezite 20
2.8.3.6. Diabetes Mellitus 21
2.8.3.7. Hipertansiyon 21
2.8.3.8. Dislipidemi 21
2.8.3.9. Diğer faktörler 22
2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklardaki Risk Tahmini 23
2.8.4.1. Skorlamalar 23

2.8.5. Korunma- Rehberlerin Önerileri 26
2.8.5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği 27
2.8.5.1.1. Beslenme 27
2.8.5.1.2. Fiziksel Aktivite 27
2.8.5.1.3. Mental Sağlık 28
2.8.5.1.4. Sigaranın bırakılması 28
2.8.5.2. Kan basıncı kontrolü 28
2.8.5.3. Antitrombotik tedavi 29
2.8.5.4. Lipid kontrolü 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE HASTA GRUPLARI 31
3.2. YÖNTEM 32
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 33
4. BULGULAR 34
5.TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 63
7. KAYNAKLAR 64
EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

KISALTMALAR

ABC: Abakavir

ABCA1: Adenosin trifosfat bağlayıcı kaset taşıyıcısı A1

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association
Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti/Amerikan Kalp Birliği

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome
Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu

ART: Antiretroviral Tedavi

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

ATV: Atazanavir

BIC: Biktegravir

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BS: Biseksüel

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAB: Kabotegravir

CAB LA: Uzun etkili kabotegravir

CETP: Kolesterol ester transfer protein

COBI: Kobisistat

CCR5: C-C Kemokin Reseptörü Tip 5

CD4: Cluster of Differentiation 4
Başkalaşım Kümesi 4

CDC: Centers for Disease Control and Prevention
Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CRF: Circulating Recombinant Form (dolaşımdaki rekombinant form)

CRP: C-Reaktif Protein

CXCR-4: C-X-C Kemokin Reseptörü Tip 4

DAD: Data Collection On The Adverse Effects Of Anti-HIV Drugs,
Uluslararası Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerini Toplama Grubu

d4T: Stavudin

ddC: Zalsitabin

ddI: Didanozin

DHHS: U.S. Department Of Health And Human Services
Amerikan Sağlık ve İnsan Servisleri

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

DRV: Darunavir

DRV/r: Darunavir/ritonavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

DOR: Doravirin

EACS: European AIDS Clinical Society
Avrupa AIDS Klinik Topluluğu

EFV: Efavirenz

ESE: Erkeklerle seks yapan erkekler

ETV: Etravirin

EVG: Elvitegravir

FDA: U.S. Food and Drug Administration
Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FHS: Framingham Heart Study

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtrisitabin

FTR: Fostemsavir

GALT: Gut-associated lymphoid tissues
Bağırsak ilişkili lenfoid doku

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HCV: Hepatit C Virüsü

HHV-8: Human Herpesvirus-8

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HIV RNA: HIV ribonükleik asit

HMG-CoA: Hidroksi-metil-glutaril-koenzim A

HS: Heteroseksüel

HSV-2: Herpes simplex virüs-2

IFN-1: Tip 1 interferon

IL-6: İnterlökin 6

IDV: Indinavir

INSTI: İntegraz İnhibitörleri

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LEN: Lenacapavir

Lp-PLA2: Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2

LPS: Lipopolisakkarit

LPV/r: Lopinavir/Ritonavir

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MI: Myokard İnfarktüsü

MSM: Men who have sex with men (erkeklerle seks yapan erkekler)

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

MVC: Maravirok

NA-ACCORD: The North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
Kuzey Amerika AIDS Araştırma ve Tasarım Kohort İş birliği

NF-kB: Nükleer faktör-kappa B

NFV: Nelfinavir

NNRTI: Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NRTI: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri

NVP: Nevirapin

oxHDL: Okside HDL

oxLDL: Okside LDL

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

PI: Proteaz İnhibitörleri

PrEP: Pre-exposure prophylaxis (temas öncesi profilaksi)

RAL: Raltegravir

REPRIEVE: Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV
HIV'de Vasküler Olayları Önlemek için Randomize Çalışma

RPV: Rilpivirin

RTV, r: Ritonavir

SQV: Sakinavir

sCD14: Soluble CD14 (çözünebilir CD14)

sCD163: Soluble CD163 (çözünebilir CD163)

SCORE: Systemic Coronary Risk Evaluation
Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi

SCORE2-OP: Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons
Yaşlı Bireyler için Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SIV: Simian İmmün Yetmezlik Virüsü

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors

TAF: Tenofovir Alafenamid Fumarat

TB: Tüberküloz

TDF: Tenofovir disoproxil Fumarat

Th17: T helper 17

TPV: Tipranavir

TK: Total kolesterol

TLR: Toll-like reseptör

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör-alfa

T-20: Enfuvirtid

URF: Unique Recombinant Form (özgün rekombinant form)

XTC: 3TC veya FTC

ZDV: Zidovudin

3TC: Lamivudin

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Antiretroviral ilaçların sınıflandırması

Tablo 2.2. EACS 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri

Tablo 2.3. DHHS 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri

Tablo 2.4. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri

Tablo 2.5. Antiretroviral tedaviye bağlı KVH riskini artıran yan etkiler

Tablo 2.6. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Tablo 2.7. Serum lipidlerinin sınıflandırılması

Tablo 2.8. KVH riski hesaplanmasında kullanılan skorlama sistemleri

Tablo 2.9. Kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırılması

Tablo 2.10. Statin tedavisinde doz yoğunluğu

Tablo 4.1. Hastaların genel demografik verileri

Tablo 4.2. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinden elde edilen veriler

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verileri

Tablo 4.4. Hastaların 10 yıllık KVH risk skoru değerleri

Tablo 4.5. Statin tedavi endikasyon türleri

Tablo 4.6. Statin reçeteleme oranının yıllara göre dağılımı

Tablo 4.7. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

Tablo 4.8. Statin tedavisi endikasyonu olmayan ve olan hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.9. Statin reçetelenen ve reçetelenmeyen hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. HIV-1 virion yapısı

Şekil 2.2. HIV ilişkili kardiyovasküler hastalık gelişme mekanizmaları

Şekil 2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün kardiyovasküler mortalite oranlarına göre belirlenmiş risk bölgeleri

Şekil 4.1. Yıllara göre hasta dağılımı

Şekil 4.2. Cinsiyete göre hasta dağılımı

Şekil 4.3. Komorbiditelerin dağılımı

Şekil 4.4. Statin tedavi endikasyon dağılımı

Şekil 4.5. Statin tedavisine uygunluk açısından hasta değerlendirme akış şeması

Şekil 4.6. Statin tedavi endikasyonu bulunan hastalarda reçeteleme oranı

Şekil 4.7. Statin reçeteleme oranının yıllara göre dağılımı

ÖZET

HIV İLE YAŞAYAN KİŞİLERDE TANI ANINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN HESAPLANMASI VE STATİN REÇETELEME ORANININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: HIV ile yaşayan kişilerde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini değerlendirmek, statin tedavi endikasyonu varlığını belirlemek, gerekli hastalara statin reçetelenme oranlarını ve bu oranları etkileyebilecek sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verilerini incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde, Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, başvuru anında 40-75 yaş aralığında olan HIV ile yaşayan kişilerin risk skorlamaları aracılığıyla tanı anındaki KVH risk skoru hesaplanmış; hesaplanan risk düzeylerine göre statin tedavisi endikasyonu olup olmadığı ve bu bağlamda statin reçeteleme oranları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 161 olgunun 134'ü (%83,2) erkek, 27'si (%16,8) kadındı. Tüm olguların tanı anındaki ortalama yaşı 50,3 ± 7,70 yıl olup, erkeklerde 50,3 ± 7,58 yıl, kadınlarda ise 50,0 ± 8,42 yıl olarak saptandı. Olguların %30,4'ünde (n=49) en az bir komorbidite mevcutken, %69,6'sında (n=112) eşlik eden hastalık yoktu. En sık görülen komorbid hastalık hipertansiyondu (%55,1). İkinci sırada %44,9 oranıyla diyabet yer almaktaydı. Toplam 142 olgu 10 yıllık aterosklerorik KVH (ASKVH) risk skoru hesaplanması için uygundu. Hesaplama sonucunda, %40,8'i (n=58) düşük risk (<%5) grubunda, %21,1'i (n=30) sınırda risk (%5–7,5) grubunda, %32,4'ü (n=46) orta risk (%7,5–20) grubunda ve %5,6'sı (n=8) ise yüksek risk (>%20) grubunda yer almaktaydı. ACC/AHA kriterlerine göre 79 olguda (%49,1) statin tedavisi için endikasyon bulunmaktaydı. Ancak endikasyon tanımlanan olguların sadece %34,2'sine (n=27) statin reçetelenmişti. Primer koruma endikasyonu olan 67 kişinin ise 17'sine (%25,3) statin tedavisi verilmişti. Statin reçetelenen ve reçetelenmeyenler karşılaştırıldığında, reçetelenen grupta komorbiditeler (diyabet, primer hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve ASKVH) anlamlı oranda daha fazla görülmekteydi ($p<0,001$).

Sonuç: Yapılmış benzer çalışmalar ile uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen HIV ile yaşayan kişilerin neredeyse yarısı statin tedavisi için gerekli endikasyonları karşılamaktaydı ancak endikasyon olan olguların yalnızca üçte birine tedavi verilmişti. Bu sonuçlar ışığında HIV ile yaşayan kişilerde KVH riskinin bilinmesi, takip edilmesi ve lipid düşürücü tedavi uygulamalarının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HIV, kardiyovasküler hastalık, risk skoru, statin tedavisi

ABSTRACT

EVALUATION OF CARDİOVASCULAR DISEASE RISK AND STATIN PRESCRIPTION RATES IN PEOPLE LIVING WITH HIV

Aim: This study aims to evaluate cardiovascular disease (CVD) risk in people living with HIV and define indications for statin therapy and investigate the rate of statin prescriptions and analyzing socio-demographic, clinical and laboratory factors that may influence these rates.

Materials and methods: People living with HIV aged 40 to 75 years who presented to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinics at the University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between January 2016 and December 2020 were assessed to determine their CVD risk score and the presence of indications for statin therapy based on these scores.

Results: 134 patients (83.2%) of the total 161 patients included in the study were men, while 27 patients (16.8%) were women. The mean age of all patients was 50.3 ± 7.70 years. This value was 50.3 ± 7.58 years among men and 50.0 ± 8.42 years among women. 30.4% (n=49) of the patients had comorbidities, 69.6% (n=112) had no comorbidities. The most common comorbidity was hypertension (55.1%), followed by diabetes (44.9%). A total of 142 patients were available for calculating the 10-year atherosclerotic CVD (ASCVD) risk score. Following the calculation, 40.8% (n=58) of patients had low risk (<5%), 21.1% (n=30) had borderline risk (5–7.5%), 32.4% (n=46) had intermediate risk (7.5–20%), and 5.6% (n=8) had high risk (>20%). According to the ACC/AHA guideline, 79 patients were eligible for statin therapy; however, only 34.2% received prescriptions. Among 67 patients under primary prophylaxis, 17 (25.3%) were treated with statins. Comorbidities such as diabetes, primary hypercholesterolemia, hypertension, and ASCVD were significantly more frequent in the statin-prescribed group ($p < 0.001$).

Conclusion: Nearly half of the people living with HIV in the study met the criteria for statin therapy; however, only one-third received treatment. These findings highlight the need for better recognition of cardiovascular risk and more frequent use of lipid-lowering therapy in this population.

Key words: HIV, cardiovascular disease, risk score, statin therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV enfeksiyonu ilk kez 1981 yılında tanımlanmış ve etken retrovirüs 1983 yılında izole edilerek insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olarak adlandırılmıştır (1). Afrika kıtasından kaynaklandığı düşünülen virüs, zamanla tüm dünyaya yayılmıştır. 2023 itibarıyla dünya çapında yaklaşık 40 milyon insan HIV ile yaşamakta olup antiretroviral tedaviye (ART) erişim yaklaşık %70'lere ulaşmıştır (2). Türkiye'de ilk HIV/AIDS vakası 1985 yılında bildirilmiş, Kasım 2024 tarihi itibarıyla da toplam 45.835 kişiye HIV enfeksiyonu tanısı konulmuş ve 2.438 kişi AIDS tanısı almıştır. Son yıllarda ülkemizde yeni vaka sayılarında artış eğilimi gözlenmektedir (3).

ART ve viral baskılanmanın sağlanması sayesinde, HIV ile yaşayan kişiler artık HIV negatif bireylerle benzer bir yaşam beklentisine erişebilmektedir (4). HIV ile ilişkili ölüm oranı azaldıkça, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara (ASKVH) atfedilen ölüm oranı artış eğilimi göstermiştir (5). HIV ile yaşayan kişilerde miyokard enfarktüsü (MI) riski, HIV negatif bireylere göre yaklaşık 1,5 ila 2 kat kadar daha yüksektir ve bu artmış risk, muhtemelen devam eden inflamasyon ve immünaktivasyon nedeniyle, viral olarak baskılanmış kişilerde bile devam etmektedir. Ek olarak, koroner kalp hastalığı tanısı, HIV negatif kişilere kıyasla HIV pozitif bireylerde daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir (6). Bu bağlamda, HIV ile yaşayan kişilerde kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından risk değerlendirmesi, erkekler için 40 yaşında, kadınlar için 50 yaşında başlanmak üzere, HIV tanısı sırasında ve ART'ye başlamadan önce ve sonra yıllık olarak yapılmalıdır. HIV ile ilişkili KVH'lara yönelik önleme stratejileri arasında diyet, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma, kan basıncı kontrolü ve lipid düşürücü tedaviler (statinler vb.) gibi geleneksel risk faktörü değişiklikleri yer alır. (4).

Bu çalışmanın amacı, HIV ile yaşayan kişilerde KVH riskini değerlendirmek, statin tedavisi için endikasyonları belirlemek, reçeteleme oranlarını saptamak ve bu oranları etkileyebilecek sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONU TARİHÇESİ

İlk olarak Haziran 1981'de, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından Los Angeles'ta yaşayan beş erkeklerle seks yapan erkekte (ESE) *Pneumocystis jirovecii* (o dönemde *Pneumocystis carinii* olarak isimlendiriliyordu) kaynaklı pnömoni vakalarının bildirilmesiyle tanımlanmıştır (1). Başlangıçta bu yeni hastalığın yalnızca ESE arasında sınırlı olduğu düşünülmekteyken daha sonra ABD dışındaki ülkelerde ve homoseksüel olmayan kişilerde de görüldüğü rapor edilmiştir (5–7). İmmun sisteminin baskılanması sonucu fırsatçı enfeksiyonlara yol açan bu hastalık, 1982 yılında Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu (AIDS) olarak adlandırılmıştır (8). Mayıs 1983'te Fransa'da AIDS olan bir hastadan bir retrovirüs izole edilmiş ve bu virüs daha sonra insan immun yetmezlik virüsü (HIV) olarak adlandırılmıştır (9). Bu virüsün, şempanzelerde hastalığa neden olan Simian immün yetmezlik virüsü (SIV) ile benzerlik göstermesi nedeniyle, 1930'lu yıllardan sonra zaman içinde SIV'dan evrimleşerek geliştiği ve insanlara şempanzelerin avlanması sırasında kan yoluyla bulaştığı düşünülmektedir (10). HIV ile enfekte olmuş en eski insan kanı örneği, 1959 yılına ait olup Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde tespit edilmiştir (11). Virüsün uzun süre Afrika kıtasıyla sınırlı kaldığı, ancak daha sonra tüm dünyaya yayıldığı tahmin edilmektedir.

2.2. HIV EPİDEMİYOLOJİSİ

HIV epidemisinin başlangıcından günümüze küresel düzeyde 88,4 milyon (71,3 milyon–112,8 milyon) kişi HIV ile enfekte olmuş ve 42,3 milyon (35,7 milyon–51,1 milyon) kişi AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeniyle yaşamını yitirmiştir. 2023 yılı itibari ile dünya genelinde 39,9 milyon (36,1 milyon–44,6 milyon) kişi HIV ile yaşamaktadır. Aynı yıl içinde 1,3 milyon (1 milyon–1,7 milyon) kişi yeni HIV enfeksiyonu tanısı almış, 630.000 (500.000–820.000) kişi de AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 2023 yılı itibarıyla da 30,7 milyon (27–31,9 milyon) kişi antiretroviral tedaviye erişebilmektedir (2). Türkiye'de ilk vakanın tanı aldığı 1985 yılından Kasım 2024'e kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılmış olan 45.835 HIV ile yaşayan kişi ve 2.438 AIDS vakası mevcuttur. 2020 yılında yeni HIV pozitifliği tespit edilmiş kişi sayısı 3.137 iken, 2023

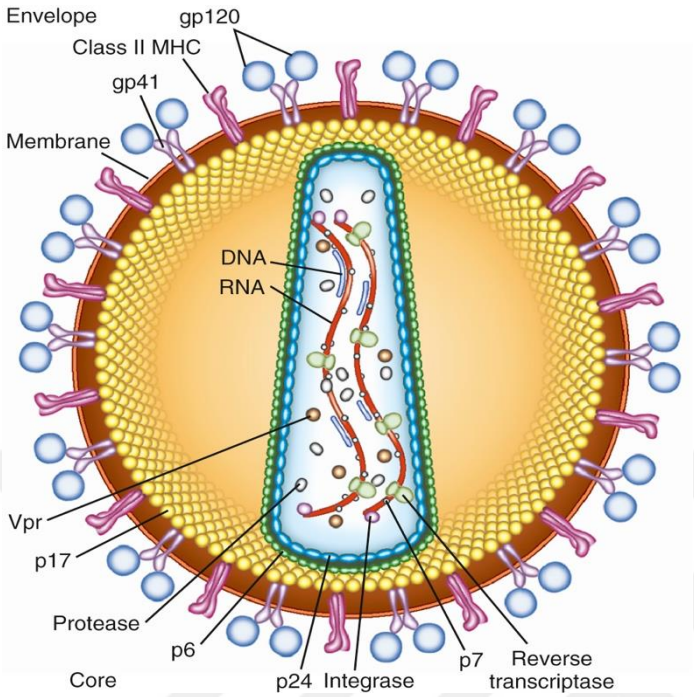
yılında bu sayı 6.185 olarak kaydedilmiştir. Bu durum, ülkemizdeki epideminin yıllar içinde artış eğiliminde olduğunu göstermektedir (3).

2.3. VİRUS YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

HIV, *Retroviridae* ailesinde yer alan *Lentiviridae* alt ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Günümüzde, dünya genelinde yaygın olarak görülen HIV-1 ve daha çok Batı Afrika ülkelerinde rastlanan HIV-2 olmak üzere iki farklı HIV serotipi bulunmaktadır. HIV-1, M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) ve P olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olanı M grubudur ve bu grup, A, B, C, D, F, G, H, J ve K olmak üzere toplam dokuz alt türe ayrılır. Bu alt türlere ek olarak dolaşımdaki rekombinant form (CRF) ve özgün rekombinant form (URF) olarak bilinen iki rekombinant form içerir (12). C alt tipi Avrupa, Amerika ve Avustralya'da yaygınken, dünya genelindeki HIV enfeksiyonlarının üçte ikisine ev sahipliği yapan Sahra Altı Afrika'da B alt tipi daha sık görülmektedir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada, HIV-1 ile enfekte 72 kişide en sık görülen alt tipin CRF (%50; 36/72) olduğu, bunu B alt tipinin (%43; 31/72) izlediği belirlenmiştir (13).

HIV moleküler yapısı, HIV-1 ve HIV-2 için benzerlik göstermektedir (Şekil 2.1). Virus yaklaşık 100 nm boyutunda ve sferik yapıda olup, pozitif polariteli iki RNA genomu içerir. Koni biçimindeki nükleokapsidi, RNA genomlarının çift iplikli DNA'ya dönüştürülmesini sağlayan revers transkriptaz (RT) enzimi barındırır. RT enzimi tarafından dönüştürülen bu DNA genomu, konak hücrenin genomuna entegre olarak "provirüs" adını alır (14,15). Diğer retrovirüslerde olduğu gibi, *gag* (group-specific antigen) geni, çekirdek proteinlerini (p24, p7, p6) ve matriks proteinini (p17) kodlar. *Env* (envelope) geni, viral zarf glikoproteinleri olan ve hücre yüzey reseptörlerini tanıyan gp120 ve gp41'i kodlarken, *pol* (polimeraz) geni, viral replikasyon için kritik öneme sahip olan revers transkriptaz, integraz ve proteaz enzimlerini kodlar. *Gag*, *env* ve *pol* genleri virüsün yapısal genleri arasında yer alırken, virüs ayrıca regülatör ve aksesuar proteinleri kodlayan genlere de sahiptir (16).

HIV'in yaşam döngüsü iki aşamada gerçekleşir. İlk aşamada, virüsün konak hücreye tutunması, sitoplazmaya girişi, revers transkripsiyon işlemi, nükleusa giriş ve çift sarmallı DNA'nın oluşumu gerçekleşir. İkinci aşamada ise yapısal proteinler ve kapsid proteinleri üretilir. Yeni bir virüs oluşumu için gerekli tüm ürünlerin sentezi tamamlandıktan sonra, virüs konak hücre zarından tomurcuklanarak olgun bir HIV virüsü şeklinde oluşur (15).



Şekil 2.1. HIV-1 virion yapısı (Kaynak 15'ten alınmıştır)

2.4. İMMUNOPATOGENEZ

HIV enfeksiyonu başlıca korunmasız cinsel temas ile, enfekte kan maruziyeti ile veya perinatal olarak bulaşmaktadır. Dünya genelinde en sık bulaş yolu korunmasız cinsel temastır. Virüsün ilk olarak hedef aldığı hücreler, genitoüriner sistem epiteli altındaki lamina propriada bulunan Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerdir. Enfeksiyonun ilk iki günü içinde, dendritik hücreler aracılığıyla virüs en yakın lenf nodlarına ulaşır. Virüs yüzeyindeki gp120 glikoproteini CD4 reseptörüne bağlanır; ardından CCR5 veya CXCR4 gibi ko-reseptörler üzerinden hücre membran füzyonu gerçekleşir ve CD4+ T hücrelerini enfekte eder.

Lenf nodlarına ulaştıktan sonra CD4+ T lenfositler aracılığıyla sistemik dolaşıma geçer ve enfeksiyonun beşinci gününde plazmada tespit edilebilir düzeye ulaşır. Virüs, özellikle bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) gibi bölgelerde hızla birikir ve burada diğer lenfoid dokulara kıyasla daha yüksek viral yük gözlemlenir. Sekonder lenfoid dokulara

yayılımın, latent virüs rezervuarlarının oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu rezervuarlar, aktif replikasyon göstermedikleri için mevcut antiretroviral tedavilere dirençlidir ve eradikasyonu engelleyen temel unsurlardandır.

HIV ile enfekte hücreler, virüsün antijenik uyarımı sonucunda MHC-I eksprese eden hücreler olarak CD8+ T lenfositler tarafından hedef alınır ve apoptozise uğrar. Bir kısım enfekte hücre ise MHC-II eksprese ederek CD4+ T lenfositler tarafından hedef alınır. Bu hücreler bellek B hücrelerine sunulur ve bu hücreler tarafından nötralizan antikorlar üretilir. Bu süreç, HIV enfeksiyonunda CD4+ T lenfosit sayısında sürekli bir azalmaya neden olmaktadır. Aynı zamanda enfekte hücrelerin yıkımı ile yeni bağışıklık sistemi hücrelerinin üretimi arasında bir döngü oluşur.

HIV'e bağlı T hücresi tükenmesi ve kronik immün aktivasyon hem enfeksiyonun ilerlemesine hem de kardiyopulmoner komplikasyonlar gibi enfeksiyon dışı tablolara neden olur (17,18).

2.5. KRONİK İNFLAMASYON

HIV ile yaşayan kişilerde kalıcı inflamasyon, T ve B lenfositler ile monositlerin sürekli aktivasyonu ve interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı ile karakterizedir. Bu durum artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (19).

Kronik HIV enfeksiyonu sürecinde immün aktivasyon ve inflamasyona katkıda bulunan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında sürekli viral replikasyon, mikrobiyal translokasyon ve diğer patojenlerle koenfeksiyonlar bulunmaktadır. Etkili ART'ye rağmen, latent olarak kalan enfekte hücreler tedavi kesintisi durumunda reaktive olabilmekte ve bunun sonucunda yeni virüs partikülleri üreterek kalıcı viral replikasyona neden olabilmektedir (20). ART'nin etkinliğinin sınırlı kaldığı lenf nodları ve merkezi sinir sistemi gibi bazı anatomik bölgeler, yetersiz immün yanıt ve düşük ilaç penetrasyonu nedeniyle viral rezervuarlar olarak görev yapmaktadır. Bu durum, bağışıklık sisteminin sürekli uyarılmasına ve inflamatuvar mediyatörlerin kronik olarak salınmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, HIV'e özgü proteinlerin ekspresyonu çeşitli hücresel sinyal yollarını aktive ederek inflamatuar yanıtı tetiklemektedir. Örneğin, HIV zarf proteini gp120'nin NF-κB sinyal yolunu aktive ettiği ve bu mekanizma aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin üretimini

artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, virusun regülatuar proteinleri olan Tat ve Nef proteinleri de hücresel düzeyde aktivasyonu desteklemekte ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını indüklemektedir (21).

Tip I interferonlar (IFN-α ve IFN-β), HIV enfeksiyonuna karşı doğal bağışıklık yanıtın önemli bir parçasıdır ve interferon uyarımlı genlerin ekspresyonunu uyararak antiviral savunmayı başlatır. Ancak HIV, IFN-I yanıtını baskılayabilir ve bazı viral suşlar IFN-I'ye karşı direnç gösterebilir. Kronik HIV enfeksiyonunda IFN-I düzeyleri etkili ART'ye rağmen yüksek seyretmekte ve bu durum hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kronik IFN-I üretimi, bağışıklık sisteminde tükenmişlik durumunu artırarak immün disfonksiyona sebep olabilmektedir. Hayvan çalışmaları, IFN-I blokajının T hücre fonksiyonlarını iyileştirebildiğini ve HIV rezervuarlarını azaltabildiğini göstermektedir (21).

Kronik inflamasyona katkıda bulunan bir diğer önemli mekanizma ise mikrobiyal translokasyondur. Bu süreç, bağırsak kökenli mikrobiyal ürünlerin hasar görmüş bağırsak bariyerini aşarak portal dolaşıma, oradan da karaciğere ulaşmasıyla gerçekleşir. Enfeksiyonun erken döneminde GALT'tan CD4+ T lenfositlerin kaybına ve bağırsak epitel bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu durum, Th17 hücrelerinin azalmasıyla birlikte mikrobiyal translokasyon sürecini tetikler. Bu süreçte lipopolisakkarit (LPS) gibi mikrobiyal ürünler bozulmuş mukozal bariyeri aşarak toll-like reseptör (TLR) aracılığıyla monositleri aktive eder. Mikrobiyal translokasyon, baskılayıcı ART sırasında azalma gösterse de tamamen ortadan kalkmaz; bu durum, kalıcı sistemik immün aktivasyon ve yetersiz CD4+ T lenfosit iyileşimi ile ilişkilidir. LPS aracılığıyla aktive olan monositlerde doku faktörü ekspresyonu artar, bu da koagülasyon kaskadını tetikleyerek D-dimer düzeylerinin artışına yol açar. ART'ye rağmen normalleşmeyen bu biyobelirteçler, HIV ile enfekte bireylerde trombotik hastalık riskinin artışına katkıda bulunan önemli bir mekanizma olarak değerlendirilir (19).

HIV ile yaşayan kişilerde, devam eden immunaktivasyona katkı sağlayan bir başka faktör de koenfeksiyonlardır. Özellikle tüberküloz (TB), hepatit C virüsü (HCV), sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2) ve insan herpesvirüsü 8 (HHV-8) gibi fırsatçı enfeksiyonların, monosit ve T hücre aktivasyonunu artırarak sistemik inflamasyonun sürmesine katkı sağladığı bildirilmektedir. CMV'nin immun yaşlanma, CD8+ T hücre çoğalması ve KVH'larla ilişkili olduğu; HCV'nin ise yalnızca karaciğer

morbiditesi değil, aynı zamanda kardiyovasküler risk artışı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

2.6. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmak üzere dokuz farklı etki mekanizmasına sahip 30'dan fazla antiretroviral ajan onay almıştır. Bu dokuz sınıf şunları içermektedir: nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI), integraz zincir transfer inhibitörleri (INSTI), füzyon inhibitörü, CCR5 antagonisti, CD4+ T lenfosit bağlanma sonrası inhibitörü, gp120 bağlanma inhibitörü ve kapsid inhibitörü. Ayrıca, ritonavir (RTV) ve kobicistat (COBI) adlı iki ilaç, proteaz inhibitörleri ve integraz inhibitörü olan elvitegravirin (EVG) farmakokinetik profilini iyileştirmek amacıyla güçlendirici (booster) olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Antiretroviral ilaçların sınıflandırması

Nükleozit ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
- Abakavir (ABC)
- Emtrisitabin (FTC)
- Lamivudin (3TC)
- Stavudin (d4T)
- Tenofovir alafenamid fumarat (TAF)
- Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)
- Zidovudin (ZDV, AZT)
Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
- Doravirin (DOR)

- Efavirenz (EFV)
- Etravirin (ETR)
- Nevirapin (NVP)
- Rilpivirin (RPV)
Proteaz inhibitörleri (PI)
- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Ritonavir (RTV)
- Nelfinavir (NFV)
- Sakinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)
Füzyon inhibitörü
- Enfuvirtid (T-20)
İntegraz inhibitörleri (INSTI)
- Dolutegravir (DTG)
- Elvitegravir (EVG)
- Raltegravir (RAL)
- Biktegravir (BIC)
- Kabotegravir (CAB)

Giriş inhibitörü (CCR5 Antagonisti)
- Maravirok (MVC)
CD4+ T lenfosit bağlanma sonrası inhibitörü
- İbalizumab
gp120 bağlanma inhibitörü
- Fostemsavir (FTR)
Kapsid inhibitörü
- Lenacapavir (LEN)

Zaman içerisinde, antiretroviral ilaçların etkinlik, tolere edilebilirlik, güvenlilik, kullanım kolaylığı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç direncinin gelişimine karşı genetik bariyerler açısından ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu sayede HIV ile yaşayan kişiler için önerilen başlangıç tedavi rejimleri önemli ölçüde sadeleştirilmiştir.

Uluslararası kılavuzlarda HIV ile yaşayan kişiler için sıklıkla başlangıç tedavisi olarak ikinci nesil oral bir INSTI ile iki veya tek bir NRTI'nin kombinasyonunu içeren rejimler önerilmektedir (Tablo 2.2, Tablo 2.3, Tablo 2.4)

Öte yandan, uzun etkili enjektabl kabotegravir (CAB-LA) ile temas öncesi profilaksisi (PrEP) uygulanan bireylerde ya da INSTI direncinden süphelenildiğinde, başlangıç tedavisi olarak ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir (DRV/r) + iki NRTI (TAF veya TDF ile birlikte FTC veya 3TC) kombinasyonu önerilmektedir (23,24).

Tablo 2.2. EACS 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri (24)

	Rejim	**Uyarılar**
2 NRTI + INSTI	BIC/FTC/TAF FTC/TAF veya TDF/XTC + DTG	

1 NRTI + INSTI	XTC + DTG veya 3TC/DTG	HBsAg negatif ve HIV RNA<500.000 kopya/mL ise başlanır. Temas öncesi profilaksi ile başarısızlık sonrası önerilmez.
2 NRTI + NNRTI	FTC/TAF veya TDF/XTC + DOR veya TDF/3TC/DOR	

Tablo 2.3. DHHS 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri (23)

Rejim	**Uyarılar**
BIC/FTC/TAF	
DTG + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC)	
DTG/3TC	HIV RNA>500.000 kopya/mL, HBV koenfeksiyonu ya da HBV durumunun bilinmediği ve genotipik direnç testi sonuçlarının bulunmadığı olgularda kullanımı önerilmez.
CAB ile temas öncesi proflaksi öyküsü varsa:	
DRV/r veya DRV/c + (TAF veya TDF) + (FTC veya 3TC)	ART başlanmadan önce INSTI genotipik direnç testi uygulanmalıdır. Genotip testi sonuçları gelmeden önce ART başlanması gerekirse bu rejim önerilir

Tablo 2.4. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı 2024: Tedavi naif kişiler için önerilen başlangıç rejimleri (25)

Rejim	**Uyarılar**

ABC/3TC/DTG	ABC, HLA-B5701 alleli pozitif olan bireylerde kontrendikedir. KVH riski yüksek olan (>%20) kişilerde dikkatli kullanılması önerilir.
DTG+3TC	HIV RNA>500.000 kopya/mL olanlarda ve HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez.
TAF/FTC/BIC	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır
TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG	
TDF/3TC/DOR	
TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL	

2.7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kalp ve damar sistemi ile ilişkili olup sıklıkla aterosklerotik süreçler sonucunda gelişen hastalık grubudur. KVH, patogenezine göre iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Aterosklerotik mekanizmalarla ilişkili olarak gelişen hastalıklar birinci grubu oluşturmaktadır. Bu grupta; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı gibi klinik tablolar yer almaktadır. İkinci grup ise aterosklerotik süreçlerle ilişkili olmayan etiyolojilere dayanan KVH'ları kapsamakta olup konjenital kalp hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, kardiyomiyopatiler ve aritmiler bu grupta sayılabilmektedir.

2.8. HIV VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

ART'ye erişim sayesinde, HIV ile enfekte kişiler daha uzun süre yaşamaktadır ve KVH gibi yaşlanmaya bağlı hastalıklar açısından artan bir riskle karşı karşıya kalmaktadırlar. KVH'ların HIV ile yaşayan kişilerde ölümlerin yaklaşık %11'ini oluşturduğu gösterilmiştir (26). Yapılan çalışmalar HIV ile yaşayan kişilerde KVH riskinin genel popülasyona kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (27,28). Viral

baskılanması olan ve kardiyak açıdan sağlıklı HIV ile yaşayan kişilerde dahi görece risk yüksek seyretmektedir (28,29).

Hollanda'daki AIDS Tedavi Değerlendirme (ATHENA) kohortundan elde edilen bir model, ART alan HIV ile yaşayan kişilerin medyan yaşının 2010 yılında 43,9 iken 2030 yılında 56,5'e yükseleceğini öngörmektedir. Ayrıca, 2030 yılı itibarıyla HIV ile yaşayan kişilerin %78'inin KVH tanısı almış olacağı tahmin edilmektedir (30).

Geleneksel KVH risk faktörleri olan sigara kullanımı, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyonun HIV ile ilişkili KVH'de yaygın olduğu bilinmekle birlikte (31–33), kronik inflamasyon ve immun aktivasyon ile ilişkili KVH risk faktörlerinin HIV'e bağlı KVH riskinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (34,35). Ayrıca, HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bazı ilaçların KVH riskini artırdığı tespit edilmiştir (36,37).

2.8.1. HIV Enfeksiyonunun Etkisi

Virüsle ilişkili mekanizmalar arasında HIV'den salınan proteinlerin pro-inflamatuar etkileri, CD4+ T hücrelerinin tükenmesi, artmış intestinal permeabilite ve bozulmuş kolesterol metabolizması yer almaktadır. HIV ile yaşayan kişilerde kronik inflamasyon, monosit aktivasyonu ve değişmiş koagülasyon biyobelirteçleri, HIV ile enfekte olmayan kişilere kıyasla daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir (38). Bu biyobelirteçlerin birçoğu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açan inflamatuar bir süreç olan aterogenez ile ilişkilidir.

Viral baskılanmaya rağmen devam eden inflamasyon ve immün aktivasyon, lipid profillerinde bozulmalarla ilişkilidir ve bu durum, KVH riskinin artmasına katkıda bulunmaktadır. Özellikle lipid metabolizmasında sık görülen bozulmalar; HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeylerinde azalma, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), total kolesterol (TK) ve trigliserid düzeylerinde artış olup, bu durum birçok HIV ile yaşayan kişide görülebilmektedir (39).

Dislipidemi oluşumunda çeşitli viral proteinlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Örneğin, HIV'in yardımcı proteinlerinden biri olan Nef proteini, adenosin trifosfat bağlayıcı kaset taşıyıcısı A1 (ABCA1) ekspresyonunu baskılayarak HDL aracılığıyla kolesterol taşınımını engellemekte ve enfekte makrofajlarda lipid birikimine yol açmaktadır (40). HIV

enfeksiyonuna bağlı kronik inflamasyon, HDL düzeyini ve fonksiyonunu azaltmakta, LDL oksidasyonunu artırmakta ve inflamatuvar lipid türlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Okside LDL (oxLDL) ve HDL (oxHDL), monosit ve endotel hücrelerini aktive ederek inflamasyon ve pıhtılaşmayı tetiklemekte, bu da artmış sCD14, sCD163 ve D-dimer düzeyleri ile sonuçlanmaktadır. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) gibi enzimlerin de bu sürece katkı sunduğu ve arter duvarlarında inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (41).

Ayrıca, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olarak görülen önemli metabolik bozukluklardan biri de glukoz metabolizmasındaki düzensizlikler ve özellikle insülin direncidir. Bu durumun, koroner arter stenozu gibi kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. İnsülin direncinin gelişiminde; proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artış ve doğal bağışıklık yanıtında görevli TLR'ler, indüklenebilir nitrik oksit sentaz, protein kinaz R ve NF-κB gibi yolların aktivasyonu etkili olmaktadır. Yakın tarihli çalışmalarda, HIV ile yaşayan kişilerde oxLDL'ye karşı gelişen artmış monosit yanıtlarının insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolesterol dengesindeki bozulmalar ile hücresel lipid raft yapılarındaki işlev kaybının da insülin direnciyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, metabolik stresin ve sistemik inflamasyonun birbiriyle etkileşim halinde ilerleyen süreçler olduğunu ortaya koymaktadır (42).

Öte yandan, HIV enfeksiyonunda yalnızca metabolik yollar değil, immün sistemin zayıflaması da KVH gelişimini kolaylaştıran bir diğer önemli faktördür. HIV ile yaşayan kişilerde CD4+ T hücrelerinin azalması, akut MI, iskemik inme, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (43–46). Zayıflamış kazanılmış immün sistemin, fırsatçı enfeksiyonlara neden olabileceği ve bu enfeksiyonların inflamatuar yanıtı tetikleyerek KVH gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (47).

Bununla birlikte Grody ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, HIV'in doğrudan kardiyak miyositleri enfekte ederek kardiyomiyopatiye neden olabileceği de öne sürülmektedir (48). HIV ile enfekte kişilerde aterosklerotik plakların, HIV enfeksiyonu olmayan kişilerdekilere kıyasla daha fazla nonkalsifiye özellik göstermesi, bu plakların rüptüre olma eğilimini artırmaktadır (49). Yapılan bir çalışmada, multidedektör BT anjiyografi ile değerlendirilen HIV ile enfekte kişilerde yüksek riskli plakların görülme olasılığının enfekte olmayan kişilere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu plaklar arasında, makrofaj aktivasyon belirteci olan sCD163 ile ilişkili olma olasılığı daha yüksek olan düşük atenüasyon plaklar da yer almaktadır (50).

2.8.2. Antiretroviral Tedavinin Etkisi

Tüm antiretroviral ilaçlarla ilişkili yan etkiler bildirilmiş olup, bu etkiler ART döneminin erken evrelerinde tedavi değişikliği, tedavinin bırakılması ve ilaç uyumsuzluğunun en yaygın nedenleri arasında yer almıştır. Günümüzde ise, yeni nesil ART rejimleri, geçmişte kullanılanlara kıyasla tolere edilebilen ve daha az ciddi yan etkilerle sahiptir. CD4+ T lenfosit düzeyinden bağımsız olarak, HIV ile yaşayan kişilerin tamamına ART'nin başlanması ve tedavinin yaşam boyu sürdürülmesi önerildiğinden, hasta yönetiminde öncelikli konular değişmiştir. Günümüzde, tedavinin erken dönemine ait toksisitelerden ziyade, uzun dönem yan etkilerin önlenmesine yönelik bireyselleştirilmiş ve sürdürülebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesi öne çıkmıştır. Bu uzun dönem etkiler arasında diyabet, kilo artışı ve diğer metabolik komplikasyonlar, ASKVH, böbrek disfonksiyonu ve kemik kaybı gibi durumlar yer almaktadır (Tablo 2.5) (23).

Tablo 2.5. Antiretroviral tedaviye bağlı KVH riskini artıran yan etkiler

Yan Etki	**İlaç Sınıfı**				
	NRTI	**NNRTI**	**PI**	**INSTI**	**Giriş İnhibitörleri**
Kalp İleti Bozuklukları		RPV, EFV: QTc uzaması	ATV/r, LPV/r: PR uzaması		FTR: QTc uzaması
Kardiyovasküler Hastalık	ABC: MI riski artışı		Boosted DRV, LPV/r: kardiyovasküler olaylarda artış		
Diyabet / İnsülin Direnci	ZDV		LPV/r		

Dislipidemi	ZDV> ABC: ↑ TG, ↑ LDL TAF: ↑ TG, LDL, HDL (TK/HDL oranı değişmez) TDF: daha düşük lipid düzeyleri ile ilişkili	EFV: ↑ TG, ↑ LDL, ↑ HDL	Tüm RTV/COBI ile güçlendirilmiş PI'lar; ↑ TG, ↑ LDL, ↑ HDL LPV/r> DRV/r, ATV/r: ↑ TG	EVG/c: ↑ TG, ↑ LDL, ↑ HDL	
Kilo Artışı	TAF> TDF	DOR> EFV		INSTI> diğer ART sınıfları	

Abakavir (ABC) kullanımı ile KVH riski arasındaki ilişki, son yıllarda yapılan gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle DAD çalışması, son 6 ay içinde ABC kullanan hastalarda MI riskinin anlamlı derecede arttığını göstermiştir (37). Öne sürülen mekanizmanın, ABC'nin bazı bireylerde sistemik inflamasyonu artırarak aterosklerotik plak instabilitesine ve tromboza yol açması olduğu yönündedir. IL-6, CRP ve MMP-9 (matriks metalloproteinaz) gibi inflamatuar belirteçlerde artış gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Bu bulgular ışığında klinik uygulamada, özellikle KVH riski yüksek kişilerde ABC kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. KVH risk skorlama sistemleri kullanılarak belirlenen orta-yüksek riskli hastalarda, ABC'nin mümkünse alternatif bir ajanla değiştirilmesi önerilmektedir. Ancak, virolojik supresyonun korunması öncelikli hedef olmalı ve rejim değişikliği ile bu durum riske atılmamalıdır. Düşük riskli

hastalarda ise sigara kullanımı, hipertansiyon ve dislipidemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin etkin şekilde yönetilmesi yeterli olabilmektedir (51).

PI sınıfına ait bazı antiretroviral ilaçların dislipidemi, hiperglisemi ve diyabet gibi çeşitli metabolik bozukluklara neden olabildiği bildirilmiştir. Bu durum, klinik uygulamalarda PI seçimini etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Ancak söz konusu metabolik etkiler, PI ajanları arasında değişkenlik göstermektedir.

2018 yılında yayımlanan DAD uluslararası, prospektif ve çok merkezli kohort çalışmasında ise, 35.711 HIV ile yaşayan kişi KVH gelişimi açısından medyan 6,96 yıl süreyle izlenmiştir. Takip süresince toplam 1157 KVH vakası tespit edilmiş; ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir (DRV/r) kullanım süresiyle KVH insidansı arasında anlamlı bir artış gözlenirken, ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir (ATV/r) kullanımı için benzer bir artış eğilimi saptanmamıştır. Bu durum, tüm proteaz inhibitörlerinin KVH riski açısından homojen olmadığını göstermektedir (52).

Bir başka prospektif gözlemsel analizde, üç ana antiretroviral ilaç sınıfına ait 13 ajanın -7 NRTI (zidovudin, stavudin, didanozin, zalcitabin, lamivudin, abakavir ve tenofovir), 2 NNRTI (efavirenz ve nevirapin) ve 4 PI (indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir ve sakinavir) olmak üzere- HIV ile enfekte bireylerde MI riskiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Yapılan analizler tenofovir, zidovudin, lamivudin, stavudin, nevirapin, efavirenz, nelfinavir ve sakinavir kullanımının MI riski ile anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur. Buna karşılık, abakavir ve didanozin ile son altı ay içinde maruziyeti olan bireylerde MI riskinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Ayrıca, indinavir ve lopinavir/ritonavir'in kümülatif kullanım süresine bağlı olarak MI riskinde sırasıyla %12 ve %13 oranında artış saptanmıştır (53).

37.935 HIV ile yaşayan kişinin dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada olgular ART başlangıcından sonraki ilk 48 ay majör kardiyovasküler olay gelişimi açısından takip edilmiştir. Çalışma sonucunda, PI ve INSTI bazlı rejimlerin, NNRTI bazlı rejimlere kıyasla daha yüksek kısa vadeli majör kardiyovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle PI bazlı rejim başlananlarda 12, 18 ve 24. aylarda, INSTI başlatanlarda ise 12 ve 18. aylarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde majör kardiyovasküler olay riskinde artış saptanmıştır (54).

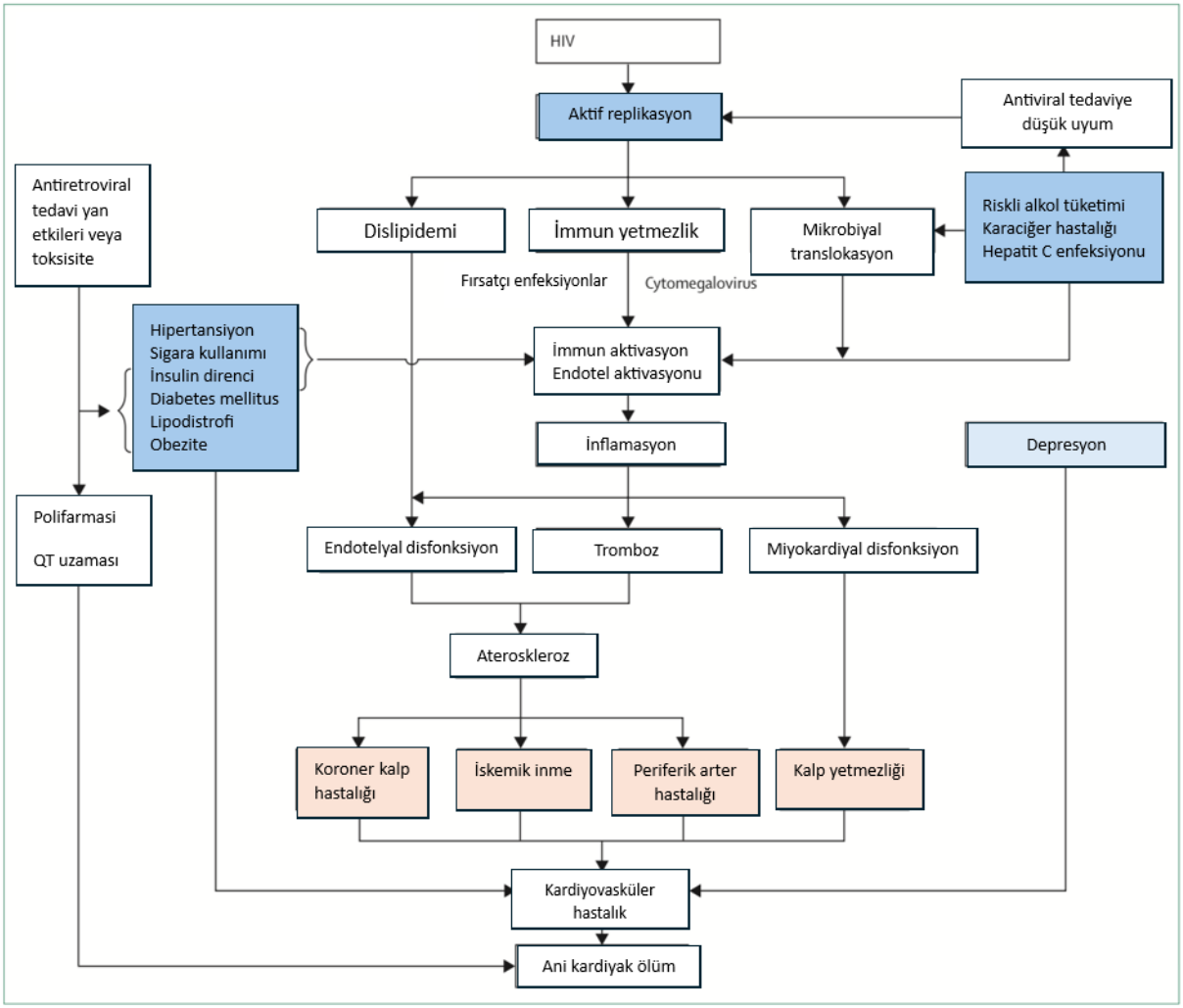
İsviçre HIV Kohort Çalışmasında tedaviye yeni başlayan 5.362 HIV ile yaşayan kişi (%34,3'ü INSTI bazlı ART kullanan) dahil edilmiş ve ortalama 5 yıl süresince takip edilmeleri sonucunda; INSTI bazlı antiretroviral tedavi rejimlerinin, KVH olaylar açısından diğer ART rejimlerine kıyasla artmış bir risk ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (55).

NA-ACCORD (Kuzey Amerika AIDS Kohortları Araştırma ve Tasarım İş birliği) kohortundaki 22.884 HIV ile yaşayan tedavi-naif kişilerde yapılan bir çalışmada farklı başlangıç ART rejimlerinin DM gelişimi üzerindeki etkisini incelemiş ve INSTI ile özellikle raltegravir kullanımının DM riskini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Kilo artışı bu artmış riskin yalnızca küçük bir kısmını açıklayabilmekte, bu da insülin direnci, visseral yağ birikimi ve adiponektin düzeylerinde azalma gibi kilo dışı metabolik mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Özellikle dolutegravir ve elvitegravir ile ilişkili riskin daha düşük olması, INSTI sınıfının kendi içinde heterojen olduğunu ortaya koymaktadır (56).

ART başlanması ve HIV viral baskılanmasını takiben görülen kilo artışı, ART'nin yan etkilerinin bir sonucu olabileceği gibi, HIV replikasyonuna bağlı katabolik durumun sonlanmasını takiben sağlığın geri kazanılmasını da yansıtabilmektedir (57,58). Ayrıca düşük ve yüksek gelirli bölgelerde HIV'den bağımsız kilo artışı eğilimleri de göz önüne alınmalıdır. Hepsi bir arada değerlendirildiğinde, bu kilo artışı kaynaklarının KVH risk faktörlerinden biri olan diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin ART başlanmadan önceki vücut yapısına bağlı olduğu görülmektedir (58).

HIV ile yaşlanan kişiler, sıklıkla çoklu ilaç rejimleri gerektiren birden fazla kronik komorbiditeye sahip olabilmektedir ve bu durum polifarmasiye yol açmaktadır (59). Kullanılan ilaç sayısının artmasıyla birlikte ilaç-ilaç etkileşimlerinin potansiyeli de artar ve bu durum QT aralığının uzamasına neden olabilir (60). Uzamış QT aralıkları, ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. HIV ile yaşayan kişilerin, HIV ile enfekte olmayanlara kıyasla ani kardiyak ölüm riski 4 kat daha fazladır (61).

HIV ilişkili kardiyovasküler hastalık oluşum mekanizmaları Şekil 2.2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. HIV ilişkili kardiyovasküler hastalık gelişme mekanizmaları (62).

2.8.3. Kardiyovasküler Hastalıkların Geleneksel Risk Faktörleri

KVH çok faktörlü bir yapıya sahip olduğu için, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirilmesi önemlidir. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, HIV ile yaşayan popülasyonda genel olarak daha sık görülmekte ve HIV enfeksiyonunda artan KVH insidansına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilen risk faktörleri
Yaş Cinsiyet Aile öyküsü	Sigara kullanımı Obezite Diabetes Mellitus Hipertansiyon Dislipidemi

2.8.3.1. Yaş

Yaşlanma ile beraber KVH'ların prevalansı ve insidansı artış göstermektedir. Yaş, KVH'lar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak yaş ilerledikçe risk faktörlerine maruziyet süresinin uzaması ve obezite, kırılganlık, diyabet gibi ek risk faktörlerinin ortaya çıkması, KVH riskini daha da artırmaktadır (63).

2.8.3.2. Cinsiyet

KVH'lar hem erkeklerde hem de kadınlarda birinci sırada gelen ölüm nedenidir. Ancak KVH prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür ve genellikle erkeklere kıyasla daha geç ortaya çıkmaktadır. Menopoz öncesi dönemde östrojenin kan lipidleri üzerindeki olumlu etkisinin, kadınlarda kalp ve damar hastalıklarına karşı koruyucu bir rol oynadığı belirtilmektedir (64).

2.8.3.3. Aile Öyküsü

Aile öyküsünün olması, gelecekte KVH gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Özellikle birinci derece akrabalarda erken yaşta (<50 yaş) koroner arter hastalığı öyküsünün olması, belirgin bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ailede kalp hastalığı öyküsü bulunan kişilerin, benzer çevresel maruziyetleri ve riski artırabilecek diğer faktörleri paylaşmaları da olasıdır (65).

2.8.3.4. Sigara kullanımı

Sigara kullanımı ve sigara dumanına maruziyet ile KVH riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Sigara dumanında bulunan reaktif oksijen radikalleri, plazma LDL'yi okside ederek inflamatuvar bir süreç başlatır ve bu süreç ateroskleroz ile sonuçlanır. Ayrıca, sigara kullanımı HDL'in düzeyini ve kardiyoprotektif etkisini azaltır (66).

Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, sigara içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 kat, kadınlarda ise 4,7 kat daha fazladır (67). MI geçiren kişilerde sigara tüketimine devam edilmesi durumunda tekrar MI geçirme ve ani ölüm riski artmaktadır. Ancak, sigarayı bırakmayı takiben ilk bir yıl içinde bu risk yarı yarıya azalmakta, ikinci yıl sonunda ise hiç sigara içmeyenlerle aynı düzeye inmektedir (68).

2.8.3.5. Obezite

Yetişkinlerde fazla kilo ve obezitenin sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ) temel alınır. BKİ, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yetişkinlerde BKİ'nin 25 veya üzeri olması "fazla kilo", 30 veya üzeri olması ise "obezite" olarak tanımlanmaktadır (69).

Obeziteye bağlı risk artışını belirlemede bel çevresi ve bel/kalça oranı ölçümleri kullanılmaktadır. Bel çevresi veya bel/kalça oranındaki artışla tanımlanan obezite tipi, santral obezite veya abdominal obezite olarak adlandırılır. Santral obezite, kardiyovasküler sağlık açısından önemli bir risk faktörüdür ve bu riskin belirlenmesinde bel çevresinin daha iyi bir gösterge olduğu kabul edilmektedir. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, erkeklerde bel çevresinin 100 cm ve üzerinde, kadınlarda ise 90 cm ve üzerinde olmasını santral obezite olarak tanımlamaktadır. Obez olan kişilerde tip 2 diyabet gelişme riski 2 kat artarken, abdominal obezitesi olanlarda bu risk 10 katına çıkmaktadır. Abdominal obezite metabolik sendromun bir bileşeni olarak görülür ve hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyleri ile düşük HDL seviyeleriyle birlikte ortaya çıkar (70). Güncel veriler doğrultusunda santral obezitenin, KVH için BKİ'den bağımsız bir risk göstergesi olduğu ortaya konmuştur (71,72).

2.8.3.6. Diabetes Mellitus

Açlık kan glukoz düzeyi 100-125 mg/dL arasında olması prediyabet, 126 mg/dL ve üzerinde olması ve/veya Hemoglobin A1c (HbA1c) %6,5 ve üzeri olması diyabet olarak tanımlanmaktadır. Özellikle Tip 2 diyabetin gelişimi ve ilerlemesi, beslenme alışkanlıkları, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite düzeyi gibi faktörlerden etkilenmektedir (73).

Diyabet ve prediyabet, ASKVH için bağımsız risk faktörleri olup, popülasyon özelliklerine ve terapötik kontrol düzeyine bağlı değişebilmekle birlikte riski yaklaşık iki kat artırabilmektedir. (74).

2.8.3.7. Hipertansiyon

Kan basıncının kronik olarak yüksek seyretmesi, vasküler yapıdaki endotel hücre fonksiyonun bozulmasına yol açar. Hipertansiyon; iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, periferik arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (75).

Hipertansif kişilerde koroner arter hastalığı normotansif kişilere kıyasla 2-3 kat daha sık görülmektedir (76). Ayrıca, koroner arter hastalığı bulunan hipertansif kişilerde 5 yıllık mortalite oranının normotansif kişilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (77).

2.8.3.8. Dislipidemi

Dislipidemiler etyolojilerine göre iki ana gruba ayrılır: primer (ailevi) ve sekonder dislipidemiler. Primer dislipidemi, genetik geçişli bozukluklara bağlı olarak gelişir ve genellikle ailesel hiperkolesterolemi gibi kalıtsal hastalıkları içerir. Sekonder dislipidemi ise altta yatan başka bir hastalık ya da dış etkenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu grupta yer alan başlıca nedenler şunlardır: obezite, tip 2 diyabetes mellitus, hipotiroidi, kronik böbrek hastalığı, aşırı alkol tüketimi, primer biliyer siroz ve diğer kolestatik karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, kollajen doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu ile bazı ilaçların kullanımı (örneğin glukokortikoidler, antiretroviraller, diüretikler).

Kandaki TK ve LDL kolesterol seviyelerinin yükselmesi, KVH riskinde artışa neden olmaktadır. Plazma HDL düzeyi ile koroner arter hastalığı riski arasında ise negatif bir ilişki bulunmaktadır (85). KVH'ların önlenmesinde LDL düzeyinin düşürülmesinin öncelikli bir hedef olduğu belirlenmiştir (Tablo 2.7) (78).

Uzun süre LDL seviyelerinin düşük seyretmesi, daha düşük ASKVH riskiyle ilişkilidir. LDL seviyeleri düşük olsa dahi, daha da düşürmenin KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (79).

Tablo 2.7. Serum lipidlerinin sınıflandırılması (80)

	Optimal	Sınırda yüksek	Yüksek
Total-K (mg/dL)	<200	200-239	>240
LDL-K (mg/dL)	<100 <70*	130-159	>160 ≥190**
HDL-K (mg/dL)	≥60	Erkek 40-59 Kadın 50-59	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid	<150	150-499 (Hafif HTG)	500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG)
Apo B (mg/dL)	<90 <80*		

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi,

2.8.3.9. Diğer faktörler

Ek olarak HIV enfeksiyonunda, KVH için geleneksel olmayan risk faktörleri de vurgulanmaktadır. Bunlar arasında sağlıksız alkol tüketimi, depresyon, HCV ve CMV koenfeksiyonu yer almaktadır (55).

Sağlıksız alkol tüketimi, HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak mikrobiyal translokasyona neden olabilir ve Kupffer hücrelerini aktive ederek kronik inflamasyonu tetikleyebilir. Karaciğer fibrozisi ise kalp yetmezliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (81). Ayrıca, sağlıksız alkol tüketimi ART'ye düşük uyum ile ilişkilidir; bu durum, viral replikasyonun artmasına ve dolayısıyla KVH riskinde artışa yol açabilir (82).

Major depresyon HIV ile yaşayan kişilerde %5-10 oranında görülebilmektedir. Ayrıca major depresyon bu popülasyonda akut MI ve kalp yetmezliği için bir risk faktörüdür. Major depresif bozukluğu olan HIV ile yaşayan kişiler, olmayanlara kıyasla akut MI için %30 daha fazla risk taşıdığı gösterilmiştir (83,84).

HCV enfeksiyonu, bazı çalışmalarda KVH gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin temelinde kronik inflamatuar süreçler, endotel disfonksiyonu ve karaciğer hasarına bağlı mikrobiyal translokasyonun olduğu düşünülmektedir (85,86).

CMV'nin KVH açısından bir risk faktörü olup olmadığı konusu netlik kazanmamıştır. Genel popülasyonda gerçekleştirilen gözlemsel çalışmalarda, CMV antikor pozitifliği ile KVH insidansı arasında bir ilişki olabileceğini gösterilmiştir (87). Ancak HIV ile yaşayan kişilerde yapılmış çalışmalarda, CMV IgG düzeyleri ile koroner arter hastalığı göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (88,89).

HIV ile ilişkili KVH'nin mekanizmaları tüm HIV pozitif bireylerde benzer olabileceği halde, KVH risk faktörlerinin dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. HIV ile ilişkili KVH araştırmaları ağırlıklı olarak Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklıdır. Ancak dünya genelinde HIV ile yaşayan tahmini 37 milyon kişinin 25 milyonu Sahra Altı Afrika'da yaşamaktadır. Sahra Altı Afrika, daha genç bir nüfusa, daha yüksek hipertansiyon prevalansına, daha düşük sigara kullanım oranlarına ve Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kıyasla daha düşük hiperlipidemi prevalansına sahiptir. Bu farklılıklar, düşük ve yüksek gelirli ülkelerde KVH profillerinin farklı olmasına yol açmaktadır (62).

2.8.4. Kardiyovasküler Hastalıklardaki Risk Tahmini

2.8.4.1. Skorlamalar

KVH risk tahmini için kullanılan skorlama sistemleri, KVH riskini belirlemek ve yüksek riskli bireyleri tespit ederek hastalığın önlenmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiş araçlardır. KVH risk faktörlerinin optimal yönetimi ve KVH'nin önlenmesi için doğru risk tahmini kritik bir öneme sahiptir. KVH riskini belirlemede kullanılan başlıca skorlama sistemlerinin özellikleri Tablo 2.8'de gösterilmektedir.

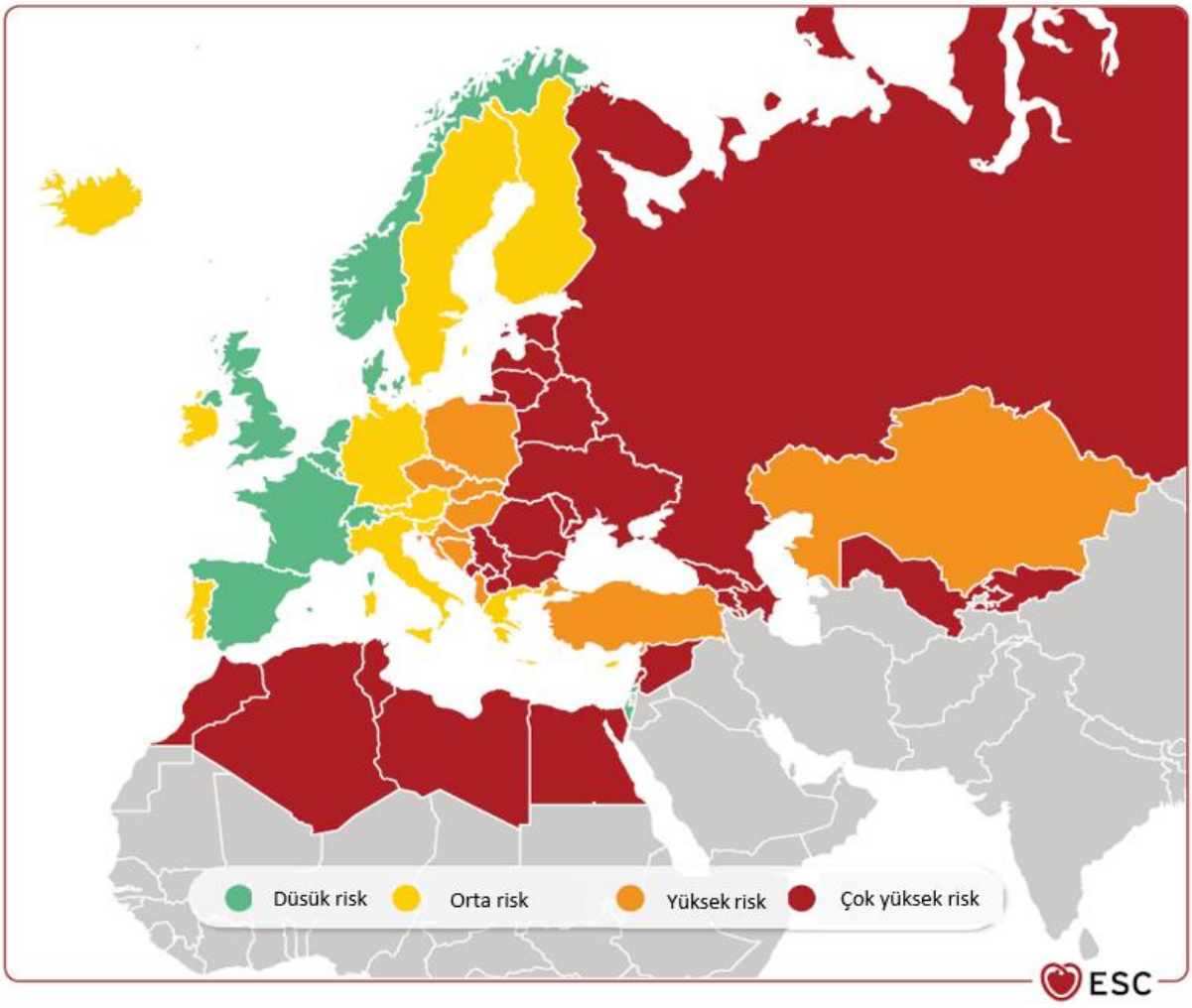
Tablo 2.8. KVH riski hesaplanmasında kullanılan skorlama sistemleri

Skorlama Sistemi	Yıl	Geliştirildiği Grup	Tahmin Süresi / Hedef	Parametreler
Framingham (FRS)	2008	Genel popülasyon	10 yıllık KVH riski	Yaş, cinsiyet, TK, HDL, sistolik kan basıncı, hipertansiyon tedavisi, sigara, diyabet

DAD	2010	HIV ile yaşayan kişiler	5 yıllık KVH riski (ART etkisi dahil)	Yaş, cinsiyet, TK, HDL, sigara, DM, ailesel KVH öyküsü, CD4+ T hücre sayısı, ART maruziyeti (özellikle abakavir, lopinavir/r gibi ilaçlar)
DADr	2016	40-75 yaş arası HIV ile yaşayan kişiler	5 yıllık kardiyovasküler olay riski	DAD ile benzer ancak ART maruziyeti değerlendirilmez
ACC/AHA	2013	40-75 yaş arası genel popülasyon	10 yıllık aterosklerotik KVH riski	Yaş, cinsiyet, ırk, TK, HDL, sistolik kan basıncı, hipertansiyon tedavisi, diyabet, sigara kullanımı
SCORE	2003	40–65 yaş arası Avrupa genel popülasyonu	10 yıllık **KVH mortalite riski**	Yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total kolesterol, sigara
SCORE2	2021	40-69 yaş arası Avrupa genel popülasyonu	10 yıllık **KVH mortalite ve morbidite** riski tahmini	SCORE + HDL, ülke bazlı risk düzeyi
SCORE2-OP	2021	≥70 yaş Avrupa genel popülasyonu	10 yıllık **KVH mortalite ve morbidite** riski tahmini	SCORE2'ye benzer, 70+ yaş uyarlaması

Günümüzde kullanılan KVH risk tahmin modellerinin her birinin kendine özgü güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Bu skorlamaların büyük bir kısmında, yaş, cinsiyet, TK düzeyi, HDL, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı, antihipertansif ve sigara kullanımı gibi klasik KVH risk belirteçleri temel alınır. Bu modeller arasında en yaygın şekilde kullanılanlar arasında ACC/AHA (ASCVD), Framingham kalp çalışması risk skoru (FRS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilen sistemik koroner risk değerlendirmesi (SCORE) yer almaktadır. SCORE, 10 yıllık fatal aterosklerotik olay (inme, MI, aort anevrizması) riskini tahmin etmektedir. 2021'de güncellenen versiyonu olan SCORE2 ise fatal olmayan olayları da kapsayarak KVH'nin toplam yükünü hesaplamakta ve özellikle genç bireylerde daha iyi risk tahmini sağlamaktadır. Ayrıca, SCORE2 modeli KVH dışı diğer ölüm nedenlerinin etkisini de dikkate alarak SCORE modeline göre daha üstün bir öngörü sunmaktadır (90).

SCORE2'nin yaşlı bireyler için olan versiyonu SCORE2-OP, 70 yaş ve üzeri bireylerde fatal ve fatal olmayan KVH olaylarını, diğer ölüm nedenlerini de dikkate alarak tahmin eden bir değerlendirme aracıdır. Bu modeller, DSÖ'nün KVH mortalite riskine ilişkin raporuna göre Avrupa ülkeleri dört bölgesel risk sınıfına (düşük, orta, yüksek ve çok yüksek) ayrılarak coğrafi risk bölgelerine göre yeniden düzenlenmiştir. Bu düzenleme, özellikle ileri yaştaki bireyler ile yüksek veya çok yüksek riskli bölgelerdeki hastalar için klinik yönetimde fayda sağlamaktadır (Şekil 2.3) (90).



Şekil 2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün kardiyovasküler mortalite oranlarına göre belirlenmiş risk bölgeleri (91).

Çok sayıda KVH risk öngörü modelleri mevcut olmakla birlikte, bunların büyük çoğunluğu genel popülasyon için geliştirilmiştir ve HIV ile yaşayan kişilerin kendine özgü risk profilini tam olarak yansıtamamaktadır. HIV ilaçlarının advers etkilerine ilişkin veri toplama (DAD) skoru, antiretroviral tedavi (indinavir, lopinavir/ritonavir ve abakavir)

maruziyetini de dikkate alarak risk değerlendirmesini güçlendiren ve HIV ile yaşayan kişiler için özel olarak geliştirilmiş tek skorlama sistemidir. 2016 yılında güncellenmiş olan ve antiretroviral ilaçların dahil edilmediği sadeleştirilmiş bir versiyonu (DADr) da mevcuttur (92).

Skor değerlerine göre KVH risk sınıflandırılması Tablo 2.9'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırılması

ESC Risk Sınıfı	SCORE2/SCORE2-OP (ESC)	ACC/AHA	ACC/AHA Risk Sınıfı
Düşük-Orta	<%2,5 (50 yaş altı) <%5 (50–69 yaş) <%7,5 (≥70 yaş)	<%5 (40–75 yaş)	**Düşük risk**
Yüksek	%2,5- %7,5 (50 yaş altı) %5- %10 (50–69 yaş) %7,5- %15 (≥70 yaş)	%5- <%7,5 (40–75 yaş)	**Sınırda risk**
Çok Yüksek	≥%7,5 (50 yaş altı) ≥%10 (50–69 yaş) ≥%15 (≥70 yaş)	%7,5-%20 (40–75 yaş) ≥%20 (40–75 yaş)	**Orta risk** **Yüksek risk**

2.8.5. Korunma- Rehberlerin Önerileri

Kardiyovasküler olayların önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri temel bir rol oynamaktadır. Sigara kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme ve psikososyal stres gibi uygunsuz yaşam tarzlarının, KVH riskini belirgin şekilde artırdığı bilinmektedir. Kalori alımının sağlıklı bir vücut ağırlığını koruyacak düzeyde sınırlandırılması ve Akdeniz

tipi beslenme gibi dengeli diyetlerin uygulanması, yalnızca KVH risk faktörlerini azaltır ve aynı zamanda hastalığın seyrini de olumlu yönde etkileyebilir. Özellikle stresle başa çıkma yöntemleri olarak başvurulan sigara kullanımı, alkol tüketimi ve aşırı yeme gibi davranışlar, HIV ile yaşayan kişilerde kardiyovasküler sağlık açısından ciddi tehditler oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu grupta sigaraya başlamanın önlenmesi veya bırakmanın teşvik edilmesi, KVH riskinin azaltılmasında öncelikli müdahalelerden biridir (93).

2.8.5.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

2.8.5.1.1. Beslenme

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları, KVH riskini lipid profili, kan basıncı, vücut ağırlığı ve glisemik kontrol gibi metabolik parametreler üzerinden anlamlı derecede azaltabilir. Doymuş yağ asitlerinin yerine doymamış yağ asitleri veya tam tahıllardan elde edilen kompleks karbonhidratların tüketilmesi, koroner kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Trans yağ asitleri, TK'i artırıp HDL'yi düşürerek aterosklerotik riski belirgin biçimde artırmakta olup yüksek KVH riski ile ilişkilidir. Ayrıca, günlük tuz tüketiminin azaltılması, özellikle hipertansif bireylerde anlamlı kan basıncı düşüşü sağlayarak aterosklerotik olayları %20 oranında azaltabilir. Sebze, meyve, baklagil, kuruyemiş, tam tahıllı ve balık açısından zengin bir diyetin benimsenmesi KVH riskinde önemli bir azalma sağlamaktadır. Öte yandan, kırmızı et, işlenmiş et ve alkol tüketimi sınırlandırılmalıdır. Özellikle Akdeniz tipi diyetin uygulanması, KVH insidansı ve mortalitesinde %10'luk bir azalma sağlamaktadır (91,94).

2.8.5.1.2. Fiziksel Aktivite

KVH riskinin azaltılmasına yönelik yaşam tarzı müdahaleleri kapsamında fiziksel aktivite önemli bir bileşen olarak yer almaktadır. Bu bağlamda, erişkin bireylerin düzenli bir şekilde fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzını benimsemeleri konusunda bilgilendirilmeleri ve teşvik edilmeleri önerilmektedir. Mevcut kılavuzlara göre erişkin bireylerin, haftalık olarak en az 150 dakika orta şiddette aerobik fiziksel aktivite ya da en az 75 dakika yüksek şiddette aerobik egzersiz yapmaları önerilmektedir. Bu düzeyde fiziksel aktivite, ASKVH'den korunmada önemli ölçüde fayda sağlamaktadır (94).

2.8.5.1.3. Mental Sağlık

Ruhsal bozukluklar, KVH gelişiminde artmış riskle ilişkilendirilmiştir. ASKVH tanısı almış kişilerde KVH olayları ve intihar dahil tüm nedenlere bağlı mortalite açısından kötü prognoz göstergesidir. Depresyonun tedavisi ya da remisyona girmesi, stres yönetimine yönelik psikoterapiler KVH riskinde anlamlı bir azalma sağlayabilmektedir. Antidepresan tedavilerin de kardiyak sonuçlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile tedavi, koroner kalp hastalığı tanılı bireylerde yeniden hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarını düşürmektedir. Ancak psikofarmakolojik tedavilerin potansiyel kardiyak yan etkileri de göz ardı edilmemelidir (91).

2.8.5.1.4. Sigaranın bırakılması

Sigara kullanımının sona erdirilmesi, KVH'ların önlenmesinde en etkili müdahalelerden biridir. Bu müdahale, MI dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin şekilde azaltır. Sigara kullanan tüm bireylere kesin ve kararlı bir şekilde bırakma tavsiyesinde bulunulmalı ve bu süreci desteklemek amacıyla davranışsal terapiler ile birlikte farmakolojik tedaviye başvurulması önerilmelidir (94).

2.8.5.2. Kan basıncı kontrolü

Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar temel rol oynamaktadır. Kan basıncı yüksek bireylerde, ilaç tedavisi gerekliliğinden bağımsız olarak, yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Bu öneriler arasında kilo kaybı, kalp sağlığını koruyucu diyetle beslenme, sodyum alımının azaltılması, potasyumdan zengin besinlerin artırılması, düzenli fiziksel aktivite yapılması ve alkol tüketiminin sınırlandırılması yer almaktadır.

10 yıllık ASKVH riski %10 veya üzerinde olan ve ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ≥130 mmHg ya da diyastolik kan basıncı (DKB) ≥80 mmHg olan bireylerde, KVH için primer koruma amacıyla antihipertansif ilaç tedavisi önerilmektedir. Benzer şekilde, kronik böbrek hastalığı veya tip 2 diyabeti olan bireylerde hipertansiyon mevcutsa, tedaviye SKB ≥130 mmHg veya DKB ≥80 mmHg düzeyinde başlanmalı ve hedef kan basıncı <130/80 mmHg olarak belirlenmelidir. ASKVH riski %10'un altında olan bireylerde ise, antihipertansif tedavi için eşik değer SKB ≥140 mmHg veya DKB ≥90 mmHg olarak kabul edilmektedir (94).

2.8.5.3. Antitrombotik tedavi

Yapılan çalışmalar sağlıklı bireylerde aspirinin ASKVH riskini bir miktar azaltabildiğini ancak aynı zamanda majör kanama riskini anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir. Bu nedenle, aspirin rutin olarak primer korunma amacıyla önerilmemektedir. Yalnızca çok yüksek KVH riskine sahip kişilerde bireyselleştirilmiş bir değerlendirme ile düşünülebilir. Klopidogrelin ise özellikle periferik arter hastalığı olanlarda aspirine kıyasla daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

KVH öyküsü bulunan bireylerde, sekonder koruma amacıyla günde 75–100 mg dozunda aspirin kullanımı önerilmektedir. Diyabet tanılı ve yüksek KVH riski taşıyan bireylerde, belirgin bir kontrendikasyon yoksa düşük doz aspirin kullanımı, primer korunma amacıyla düşünülebilir. Düşük ya da orta düzeyde KVH riskine sahip bireylerde, majör kanama riskinden dolayı antitrombotik tedavi önerilmemektedir (91).

2.8.5.4. Lipid kontrolü

Yapılan çalışmalar sonucunda, aterogenezdeki temel olayın LDL ve diğer kolesterol açısından zengin lipoproteinlerin arter duvarında tutulması olduğu ortaya konmuştur. LDL ve apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin ASKVH'ların gelişimindeki rolü nedeniyle, LDL düzeyindeki azalmanın KVH riskini orantılı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Günümüzde dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında, hidroksi-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler), fibratlar, safra asidi bağlayıcı reçineler, selektif kolesterol absorbsiyon inhibitörleri (ör. ezetimib) ve yakın zamanda geliştirilen proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri bulunmaktadır.

Yüksek ve çok yüksek KVH riski taşıyan bireylerde LDL hedefi <55 mg/dL ve başlangıç düzeyine göre %50'den fazla azalması olmalıdır. Orta riskli (≥%7,5 ile <%20) bireylerde LDL düzeylerinin en az %30 oranında azaltılması önerilir. Sınırda riskli bireylerde (%5- %7,5), risk artırıcı faktörlerin (ailede erken yaşta KVH öyküsü, primer hiperkolesterolemi, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu gibi

kronik inflamatuar hastalıklar vb) varlığında orta yoğunlukta statin tedavisinin başlanması düşünülebilir (Tablo 2.10).

Yaşları 40–75 arasında olan ve diyabet tanısı almış bireylerde, tahmini 10 yıllık ASKVH riskinden bağımsız olarak, orta yoğunlukta statin tedavisi endikedir.

Bu hedeflere yalnızca statin ile ulaşılamaması durumunda ezetimib ile kombinasyon tedavisi önerilir. Statin ve ezetimibe rağmen hedefin sağlanamadığı çok yüksek riskli bireylerde PCSK9 inhibitörleri ile üçlü tedavi düşünülebilir.

Statin tedavisi hiçbir dozda tolere edilemiyorsa, ezetimib kullanımı uygun bir alternatiftir. Ezetimib tedavisine rağmen hedefe ulaşılamıyorsa, bu ilaca PCSK9 inhibitörünün eklenmesi değerlendirilebilir. Ayrıca, hedefe ulaşamayan bazı bireylerde statin tedavisine safra asidi bağlayıcı ajanların eklenmesi de düşünülebilir (91,94)

Tablo 2.10. Statin tedavisinde doz yoğunluğu (95)

Statin	**Düşük Yoğunlukta (<%30 LDL azalması)**	**Orta Yoğunlukta (%30- <%50 LDL azalması)**	**Yüksek Yoğunlukta (≥ %50 LDL azalması)**
Atorvastatin	-	10–20 mg	40–80 mg
Pitavastatin	-	1–4 mg	-
Rosuvastatin	-	5–10 mg	20–40 mg
Simvastatin	10 mg	20–40 mg	-
Pravastatin	10–20 mg	40–80 mg	-
Lovastatin	20 mg	40–80 mg	-
Fluvastatin	20–40 mg	40 mg (günde 2 kez)	-

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE HASTA GRUPLARI

Bu çalışmada, HIV ile yaşayan kişilerde KVH riskinin değerlendirilmesi ve bu riski azaltmaya yönelik statin tedavisi verilme durumunun incelenmesi amacıyla retrospektif bir dosya taraması yapılmıştır. Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde, Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, başvuru anında 40-75 yaş aralığında olan HIV ile yaşayan kişiler dahil edilmiştir.

Araştırmada, tanı anında olguların KVH risk faktörleri belirlenmiş; kullanılan risk skorlamaları aracılığıyla hesaplanan risk düzeylerine göre statin tedavisi endikasyonu olup olmadığı ve bu bağlamda statin reçeteleme oranları incelenmiştir.

Çalışma için etik kurul onayı, 22.01.2025 tarihli ve 25-02-02 karar numarasıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Ek-1).

Dahil etme kriterleri:

- 01.01.2016-31.12.2020 tarihleri arasında tanı almış HIV ile yaşayan kişiler
- 40-75 yaş aralığında olan hastalar
- Hastanemizde tanı ve izlem verileri bulunan takipli hastalar

Dışlama kriterleri:

- 40 yaşın altında veya 75 yaşın üzerinde olan hastalar
- Yeterli klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılamayan hastalar
- Belirtilen tarih aralığı dışında başvuran hastalar
- Tanı sonrası düzenli takip sürecine dahil olmayan hastalar

3.2. YÖNTEM

Klinik ve laboratuvar bulgular, hastaların takiplerinde kullanılan dosyalardan ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerindeki dijital hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

Uygun olgular belirlendikten sonra, her hastaya ait veriler Microsoft Excel dosyasına kaydedilmiştir. Kayıt altına alınan veriler şu şekildedir:

- Demografik özellikler: Cinsiyet, tanı anındaki yaş, medeni durum, cinsel yönelim, eğitim durumu
- Tanı anındaki boy (m) ve vücut ağırlığı (kg)
- Tanı anındaki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri
- Alışkanlıklar: Sigara, alkol ve keyif verici madde kullanımı
- Öykü:
    - ASKVH varlığı
    - Diabetes mellitus, hipertansiyon ve primer hiperkolesterolemi tanısı
    - Ailede KVH öyküsü
    - HCV koenfeksiyonu varlığı
- Laboratuvar bulguları:
    - Tanı anındaki CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/µl) ve yüzdesi
    - Tanı anındaki HIV RNA düzeyi (kopya/ml)
    - Tanı anındaki TK, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri (mg/dl)

Yukarıdaki veriler kullanılarak şu değişkenler hesaplanmıştır:

- BKİ (kg/m²): Vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle elde edilmiştir.
- ACC/AHA 10 yıllık KVH risk skorlaması: Risk hesaplaması, https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator adresindeki çevrim içi hesaplayıcı aracılığıyla yapılmıştır.

2013 ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) rehberine göre statin tedavisi endikasyonları dört ana grup altında değerlendirilmiştir:

1. ASKVH (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı vb.) varlığında sekonder koruma

2. LDL düzeyi ≥190 mg/dL olan bireylerde primer koruma
3. LDL düzeyi 70–189 mg/dL arasında olan ve 40–75 yaş aralığında diyabet tanısı olan bireylerde primer koruma
4. Diyabet veya ASKVH tanısı olmayan, ancak 10 yıllık ASKVH riski ≥%7,5 olan 40–75 yaş arası bireylerde primer koruma

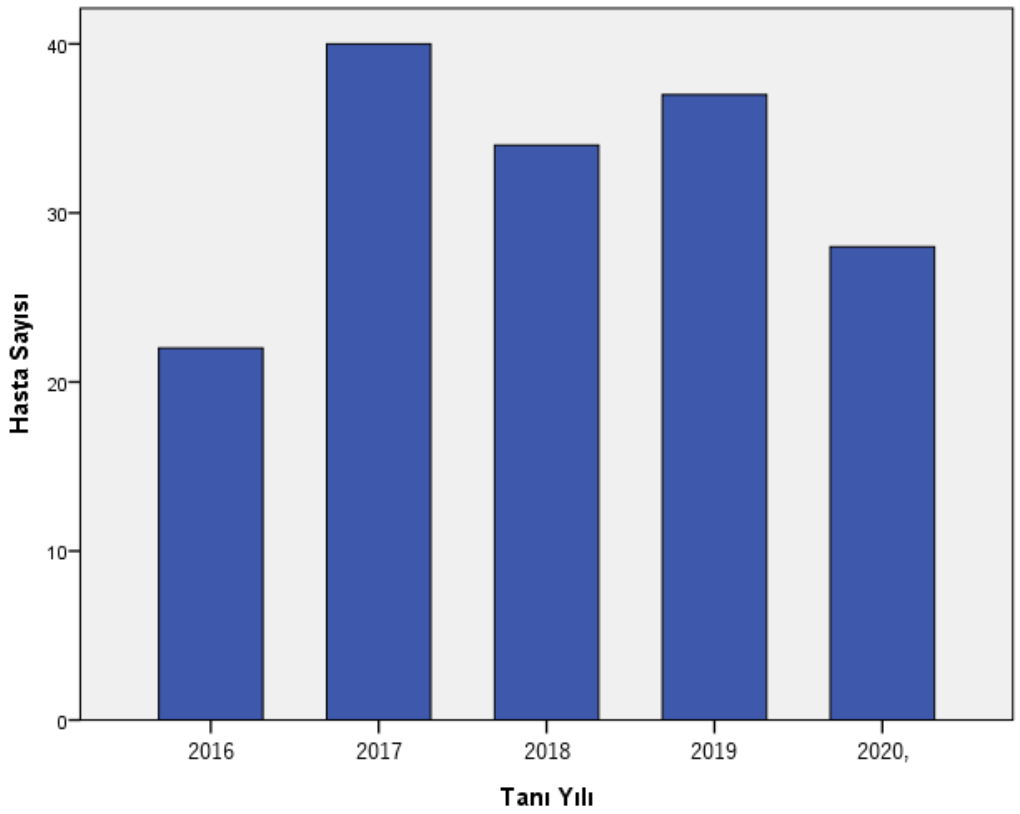
Statin tedavisi endikasyonu olan hastaların, tanıyı takip eden 1 yıllık süre içerisinde statin reçetesi alıp almadıkları değerlendirilmiştir. Reçetelendirme durumu, hasta dosyaları ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden erişilen ilaç raporları ve reçete kayıtları incelenerek belirlenmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya ait verilerin derlenmesi ve istatistiksel değerlendirmesi, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki Kare Testi ve Fischer exact test kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler için Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü, Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiş olup "***koyu italik***" olarak gösterilmiştir.

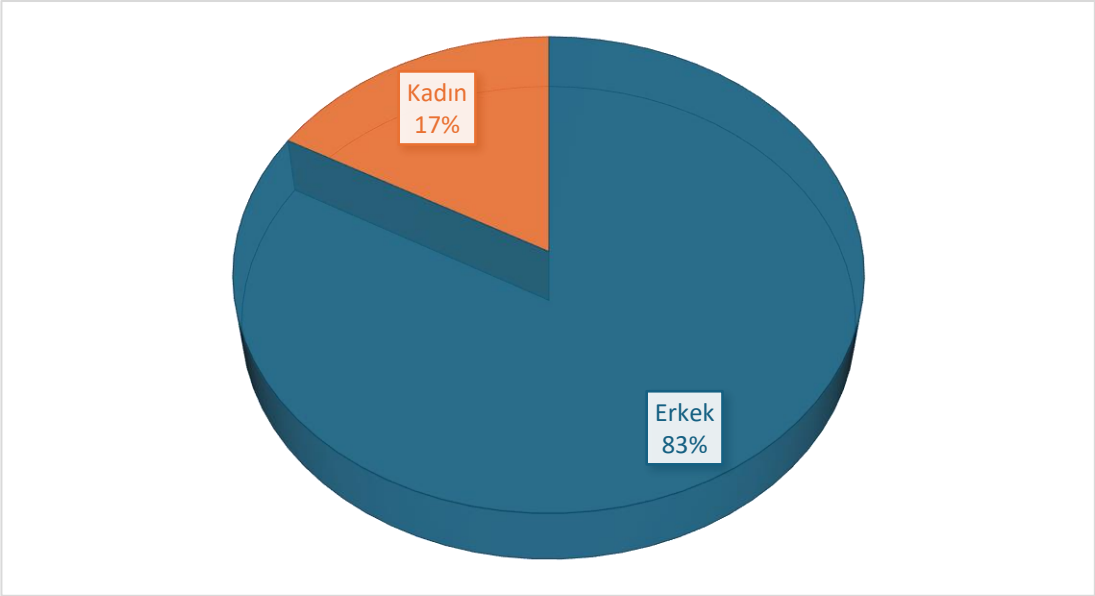
4. BULGULAR

Toplam 161 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı incelendiğinde, en yüksek oran %24,8 (n=40) ile 2017 yılında olduğu görüldü. Bunu sırasıyla %23,0 (n=37) ile 2019, %21,1 (n=34) ile 2018, %17,4 (n=28) ile 2020 ve %13,7 (n=22) ile 2016 yılı izledi. Tüm hastaların tanı yıllarına ait veriler Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Yıllara göre hasta dağılımı

Olguların %83,2'si (n=134) erkek, %16,8'i (n=27) kadındı. Tüm hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 50,3 ± 7,70 yıl olup, bu değer erkeklerde 50,3 ± 7,58 yıl, kadınlarda ise 50,0 ± 8,42 yıl olarak kaydedildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Cinsiyete göre hasta dağılımı

Cinsel yönelim dağılımında, hastaların 98'inin (%60,9) heteroseksüel, 28'inin (%17,4) homoseksüel, 35'inin ise (%21,7) biseksüel olduğu belirlendi.

Medeni durumlarına göre sınıflandırıldığında hastaların büyük bir kısmı (%75,8) evliydi. Eğitim düzeylerine göre; hastaların çoğu (%67,1) ilköğretim mezunuydu. Bunu sırasıyla üniversite (%17,4) ve lise mezunları (%11,8) takip etti. En az oran (%3,7) okur-yazar olmayan hastalara aitti.

Hastaların BKİ ortalaması 25,7 ± 3,95 kg/m² olarak hesaplandı. BKİ kategorilerine göre, hastaların %1,2'si (n=2) zayıf, %46,0'ı (n=74) normal kilolu, %37,9'u (n=61) fazla kilolu ve %14,9'u (n=24) obez olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tanı anında genel demografik verileri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların genel demografik verileri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	134 (83,2)
	Kadın	27 (16,8)
Yaş, ort±SS		50,3 ± 7,70

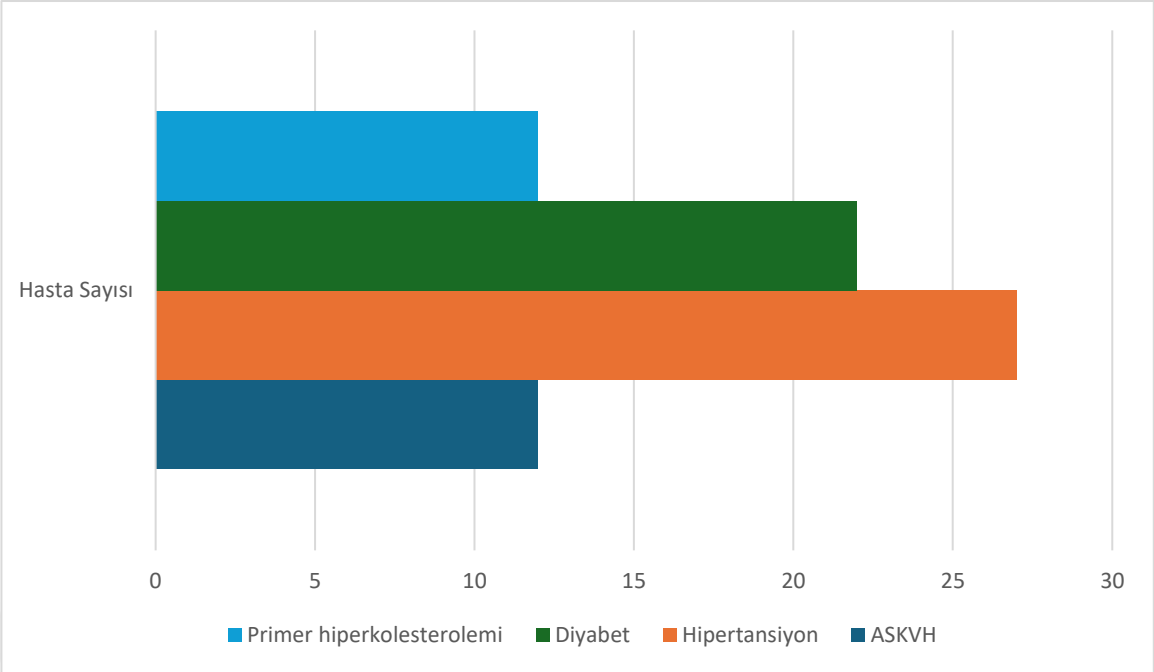
BKİ, ort±SS		25,7 ± 3,95
BKİ kategori, n (%)	Zayıf	2 (1,2)
	Normal	74 (46,0)
	Fazla kilolu	61 (37,9)
	Obez	24 (14,9)
Cinsel yönelim, n (%)	Heteroseksüel	98 (60,9)
	Homoseksüel	28 (17,4)
	Biseksüel	35 (21,7)
Medeni durum, n (%)	Evli	122 (75,8)
	Bekar	39 (24,2)
Eğitim durumu, n (%)	Okur yazar değil	6 (3,7)
	İlköğretim	108 (67,1)
	Lise	19 (11,8)
	Üniversite	28 (17,4)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %54'ü (n=87) sigara kullandığını beyan etmiş iken yalnızca 1' inde (%0,6) madde kullanım öyküsü mevcuttu. Benzer şekilde, hastaların sadece 1'inde (%0,6) HCV koenfeksiyonu vardı. Hastaların %30,4'ünde (n=49) ek hastalık mevcuttu, %69,6'sında (n=112) ko-morbid durum bulunmamaktaydı. Olguların %13,7'sinde (n=22) diyabet, %16,8'inde (n=27) hipertansiyon tanısı olduğu görüldü. Primer hiperkolesterolemi 12 (%7,5) hastada mevcuttu. ASKVH öyküsü olan hasta oranı %7,5 (n=12) olup, %92,5'i (n=149) böyle bir öyküye sahip değildi. Hastaların %18'inin (n=29) ailesinde pozitif KVH öyküsü vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinden elde edilen veriler

Sigara kullanımı, n (%)	Yok Var	87 (54,0) 74 (46,0)
Madde kullanımı, n (%)	Yok Var	160 (99,3) 1 (0,6)
HCV koenfeksiyonu, n (%)	Yok Var	160 (99,3) 1 (0,6)
Komorbidite, n (%)	Yok Var	112 (69,6) 49 (30,4)
Diyabet, n (%)	Yok Var	139 (86,3) 22 (13,7)
Hipertansiyon, n (%)	Yok Var	134 (83,2) 27 (16,8)
Primer hiperkolesterolemi, n (%)	Yok Var	149 (92,5) 12 (7,5)
ASKH öyküsü, n (%)	Yok Var	149 (92,5) 12 (7,5)
Aile öyküsü, n (%)	Yok Var	132 (82,0) 29 (18,0)

Komorbiditesi bulunan 49 hastada en sık görülen komorbid hastalık %55,1 (n=27) oranıyla hipertansiyondu. İkinci sırada %44,9 (n=22) ile diyabet yer almakta olup, bunu %24,5 (n=12) oranıyla ASKVH ve primer hiperkolesterolemi izlemekteydi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Komorbiditelerin dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HIV RNA değeri ortalama 1.530.265,8 ± 5.395.934,24 kopya/mL olarak hesaplandı. Ortalama CD4+ T lenfosit sayısı 415,8 ± 253,11 hücre/µL, ortalama CD4 yüzdesi ise 19,5 ± 9,80 olarak belirlendi. CD4 hücre sayısına göre hastaların yarısından fazlasının (%54) hücre sayısı 200–500 hücre/µL aralığındaydı. Hastaların %28'inin (n=45) CD4+ T lenfosit değeri ≥500 hücre/µL, %18'inin (n=29) ise değeri ≤200 hücre/µL idi.

Hastaların lipid düzeylerinin ortalamaları; TK düzeyi 187,1 ± 42,94 mg/dL, LDL düzeyi 118,6 ± 36,2 mg/dL, HDL düzeyi 39,4 ± 11,08 mg/dL ve trigliserid düzeyi 148,6 ± 70,46 mg/dL olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar verileri

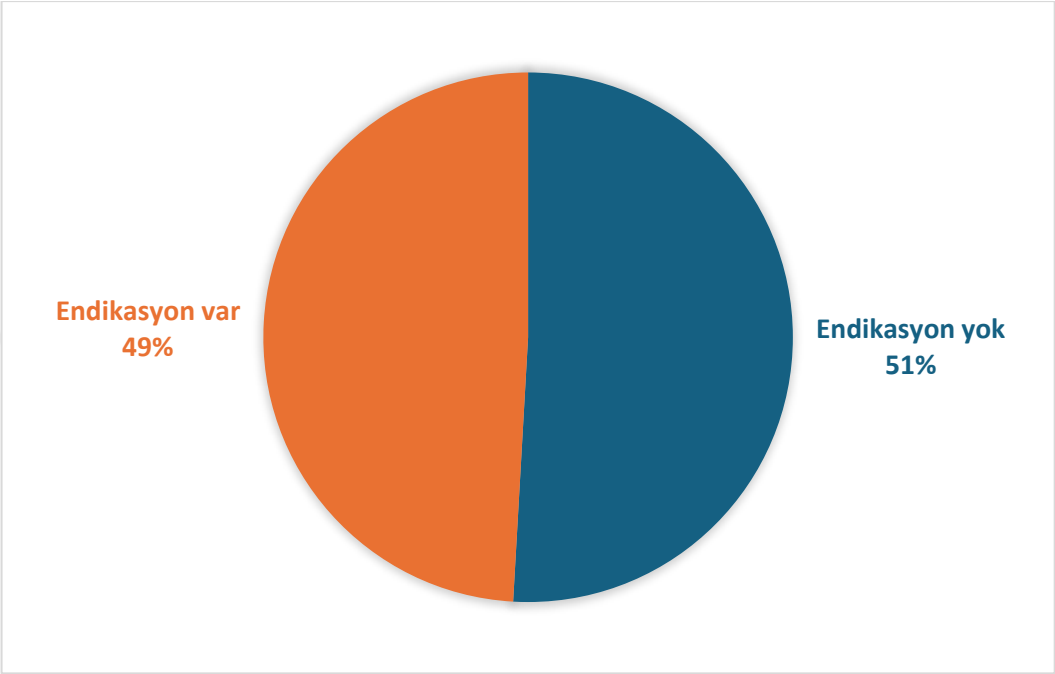
HIV RNA (kopya/ml), ort ±SS		1.530.265,8±5.395.934,24
CD4 sayısı (hücre/µl), ort ±SS		415,8±253,11
CD4 yüzdesi, ort ±SS		19,5±9,80
CD4 kategori, (hücre/µl), (%)	≤200	29 (18,0)
	200-500	87 (54,0)
	≥500	45 (28,0)
Total kolesterol (mg/dL), ort ±SS		187,1±42,94
LDL (mg/dL), ort ±SS		118,6±36,2
HDL (mg/dL), ort ±SS		39,4±11,08
Trigliserid (mg/dL), ort ±SS		148,6±70,46

10 yıllık ASKVH risk skoru hesaplanması için uygun olan 142 hastanın %40,8'si (n=58) düşük risk (<%5) grubunda, %21,1'i (n=30) sınırda risk (%5–7,5) grubunda, %32,4'ü (n=46) orta risk (%7,5–20) grubunda ve %5,6'sı (n=8) ise yüksek risk (>%20) grubunda yer almaktaydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların 10 yıllık KVH risk skoru değerleri

Risk skoru, n (%)	<%5 (düşük risk)	58 (40,8)
	%5-7,4 (sınırda)	30 (21,1)
	%7,5-19,9 (orta risk)	46 (32,4)
	≥%20 (yüksek risk)	8 (5,6)

ACC/AHA kriterlerine göre statin tedavisi endikasyonu değerlendirmesinde, hastaların %50,9'unda (n=82) statin tedavi endikasyonu bulunmazken, %49,1'inde (n=79) statin tedavisi için endikasyon olduğu belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Statin tedavi endikasyon dağılımı

Statin tedavisi endikasyonu olan 79 hastanın %84,8'inde (n=67) primer koruma amacıyla, %15,2'sinde (n=12) ise sekonder koruma amacıyla endikasyon tanımlanmıştı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Statin tedavi endikasyon türleri

Endikasyon türü, n (%)	Primer koruma	67 (84,8)
	Sekonder koruma	12 (15,2)

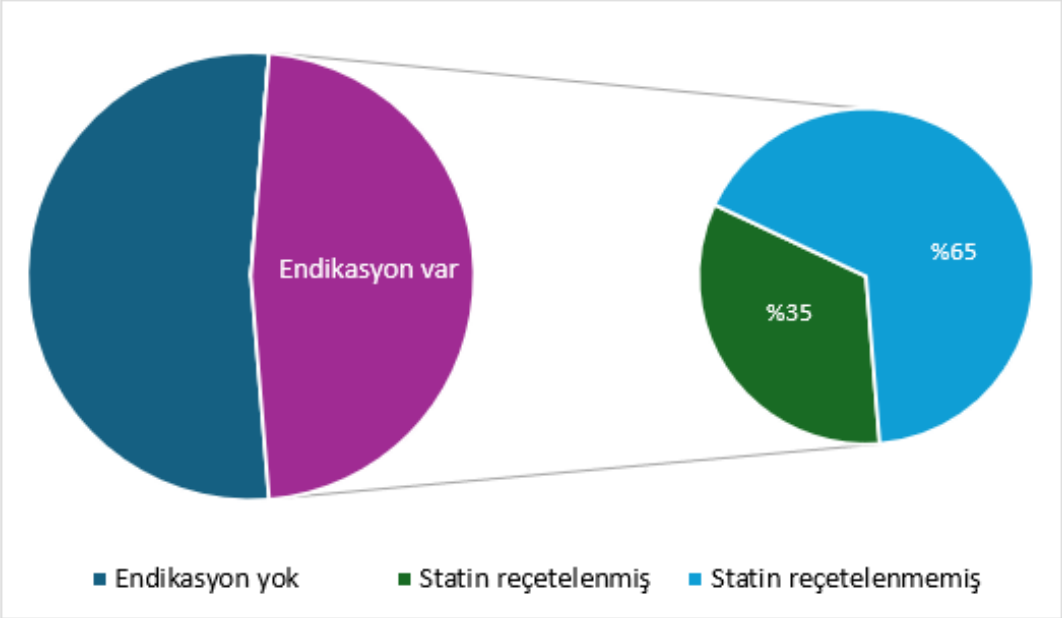
Primer koruma endikasyonu bulunan 67 hastanın 6'sı LDL düzeyi >190 mg/dL olan, 18'i diyabet tanısı olup LDL düzeyi >70 mg/dL olan ve 43'ü 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru ≥%7,5 olan bireylerden oluşmaktaydı (Şekil 4.5).



*4 hastada ASKVH+DM, 1 hastada DM+LDL >190 mg/dL, 4 hastada DM+ risk skoru>%7,5 eş zamanlı mevcuttu.

Şekil 4.5. Statin tedavisine uygunluk açısından hasta değerlendirme akış şeması

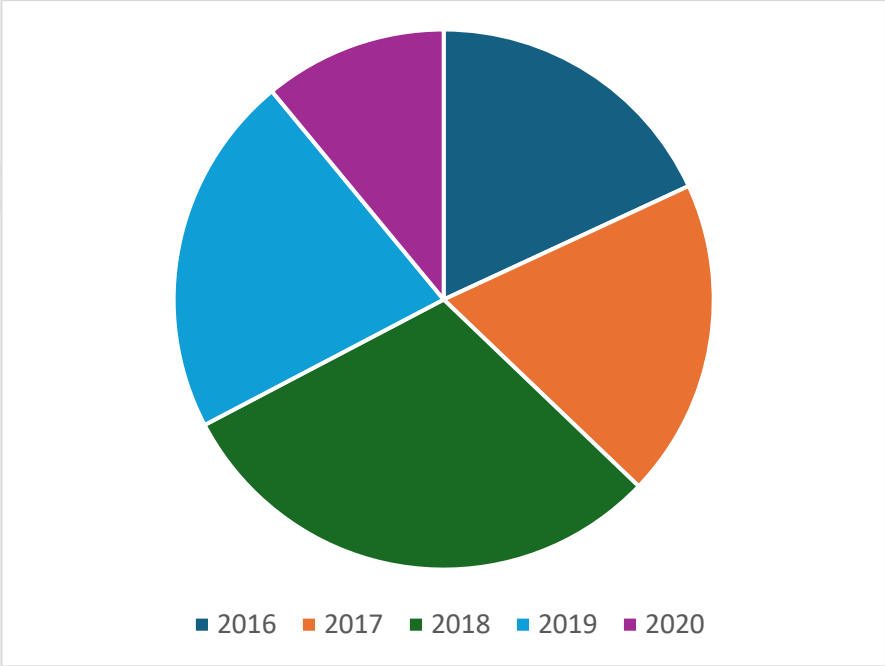
Statin tedavisi endikasyonu bulunan 79 hastanın %34,2'sine (n=27) statin tedavisi verilmiş, %65,8'ine (n=52) statin reçetelenmemişti (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Statin tedavi endikasyonu bulunan hastalarda reçeteleme oranı

Primer koruma endikasyonu olan 67 hastanın yalnızca 17'sine (%25,3) statin tedavisi başlanmışken, sekonder koruma endikasyonu olan 12 hastanın 10'una (%83,3) statin tedavisi verildiği görüldü.

Statin reçetelenmiş 27 hastanın %70,4'ü (n=19) tanıdan önce de statin kullanmakta iken, geri kalan %29,6'sına (n=8) tanıyı takiben 1 yıl içinde statin tedavisi başlanmıştı.



Şekil 4.7. Statin reçeteleme oranının yıllara göre dağılımı

Tanı yılına göre statin reçetelenme durumu incelendiğinde, 2016 yılında tanı alan hastaların %30'una (n=3) statin reçete edilirken, %70'ine (n=7) statin reçete edilmemişti. 2017 yılında bu oran statin reçetelenenlerde %31,6 (n=6), reçetelenmeyenlerde %68,4 (n=13) idi. 2018 yılında reçetelenme oranı %50 (n=7) ile en yüksek düzeyde olup, reçetelenmeyenler ile eşit dağılım gösterdi. 2019 yılında tanı alan hastaların %36,0'ına (n=9) statin reçete edilirken, %64,0'ına (n=16) reçetelenmemişti. 2020 yılında ise bu oran %18,2 (n=2) statin reçetelenen ve %81,8 (n=9) statin reçetelenmeyen şeklinde tespit edildi (Şekil 4.7). Ancak yıllara göre reçeteleme oranlarındaki bu farklılıklar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Statin reçeteleme oranının yıllara göre dağılımı

Tanı Yılı	Statin Reçetelenmeyen (n, %)	Statin Reçetelenen (n, %)	Toplam (n)	p
2016	7 (%70,0)	3 (%30,0)	10	0,594
2017	13 (%68,4)	6 (%31,6)	19	
2018	7 (%50,0)	7 (%50,0)	14	
2019	16 (%64,0)	9 (%36,0)	25	
2020	9 (%81,8)	2 (%18,2)	11	

*Satır yüzdesi alınmıştır.

Hastaların klinik ve biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla korelasyon analizi uygulandı (Tablo 4.7).

Yaş ile KVH risk skoru arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulundu ($r = 0,654$; $p < 0,001$). Ayrıca yaş ile trigliserid düzeyi ($r = 0,216$; $p = 0,006$) ve HIV RNA düzeyi ($r = 0,199$; $p = 0,011$) arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı. Yaş ile diğer değişkenler (BKİ, CD4 sayısı, HDL, TK ve LDL) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

BKİ ile CD4 sayısı ($r = 0,210$; $p = 0,007$) ve trigliserid düzeyi ($r = 0,220$; $p = 0,005$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlendi.

KVH risk skoru, beklendiği üzere TK ($r = 0,221$; $p = 0,008$), LDL ($r = 0,252$; $p = 0,003$), trigliserid ($r = 0,343$; $p < 0,001$) ile pozitif bir ilişki gösterdi. HDL ile de anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r = –0,337$; $p < 0,001$).

CD4 sayısı, TK (r = 0,181; p = 0,022) ve HDL (r = 0,240; p = 0,002) ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. CD4 yüzdesi ise TK (r = 0,271; p = 0,001), LDL (r = 0,220; p = 0,005), HDL (r = 0,374; p <0,001) ile pozitif korelasyon gösterdi.

HIV RNA düzeyi ile HDL değerleri arasında zayıf ama anlamlı negatif ilişki olduğu görüldü (r = –0,174; p = 0,027).

Tablo 4.7. Klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişken	Yaş	BKİ	KVH risk skoru	CD4 sayısı	CD4 yüzdesi	HIV RNA	Total kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid
Yaş		0.122 (p=0.123)	0.654 ***(p<0,001)***	-0.051 (p=0.518)	-0.120 (p=0.130)	0.199 ***(p=0.011)***	0.033 (p=0.678)	0.035 (p=0.661)	-0.079 (p=0.320)	0.216 ***(p=0.006)***
BKİ	0.122 (p=0.123)		0.108 (p=0.203)	0.210 ***(p=0.007)***	0.143 (p=0.070)	-0.103 (p=0.192)	0.133 (p=0.093)	0.044 (p=0.584)	-0.011 (p=0.885)	0.220 ***(p=0.005)***
KVH risk skoru	0.654 ***(p<0,001)***	0.108 (p=0.203)		-0.051 (p=0.546)	-0.133 (p=0.117)	0.099 (p=0.243)	0.221 ***(p=0.008)***	0.252 ***(p=0.003)***	-0.337 ***(p<0.001)***	0.343 ***(p<0.001)***
CD4 sayısı	-0.051 (p=0.518)	0.210 ***(p=0.007)***	-0.051 (p=0.546)		0.790 ***(p<0,001)***	-0.290 ***(p<0,001)***	0.181 ***(p=0,022)***	0.141 (p=0.074)	0.240 ***(p=0,002)***	-0.032 (p=0.687)
CD4 yüzdesi	-0.120 (p=0.130)	0.143 (p=0.070)	-0.133 (p=0.117)	0.790 ***(p=0.001)***		-0.331 ***(p<0,001)***	0.271 ***(p=0.001)***	0.220 ***(p=0.005)***	0.374 ***(p=0,001)***	-0.130 (p=0.101)
HIV RNA	0.199 ***(p=0.011)***	-0.103 (p=0.192)	0.099 (p=0.243)	-0.290 ***(p<0.001)***	-0.331 ***(p<0.001)***		-0.105 (p=0.185)	-0.074 (p=0.351)	-0.174 ***(p=0.027)***	0.123 (p=0.120)
Total kolesterol	0.033 (p=0.678)	0.133 (p=0.093)	0.221 ***(p=0.008)***	0.181 ***(p=0.022)***	0.271 ***(p=0.001)***	-0.105 (p=0.185)		0.909 ***(p<0.001)***	0.440 ***(p<0.001)***	0.287 ***(p<0.001)***
LDL	0.035 (p=0.661)	0.044 (p=0.584)	0.252 ***(p=0.003)***	0.141 (p=0.074)	0.220 ***(p=0.005)***	-0.074 (p=0.351)	0.909 ***(p<0.001)***		0.331 ***(p<0.001)***	0.072 (p=0.365)
HDL	-0.079 (p=0.320)	-0.011 (p=0.885)	-0.337 ***(p<0.001)***	0.240 ***(p=0.002)***	0.374 ***(p<0.001)***	-0.174 ***(p=0.027)***	0.440 ***(p<0.001)***	0.331 ***(p<0.001)***		-0.319 ***(p<0.001)***
Trigliserid	0.216 ***(p=0.006)***	0.220 ***(p=0.005)***	0.343 ***(p<0.001)***	-0.032 (p=0.687)	-0.130 (p=0.101)	0.123 (p=0.120)	0.287 ***(p<0.001)***	0.072 (p=0.365)	-0.319 ***(p<0.001)***	

Statin tedavisi endikasyonu olmayan (n=82) ve olan (n=79) hastalar sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.8). Erkek cinsiyet oranı, statin tedavisi endikasyonu bulunan grupta, endikasyon olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,027).

Endikasyonu olan hastaların yaş medyanı 54,0 (41–70) iken, endikasyonu olmayan hastalarda bu değer 46,0 (40–59) olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). BKİ medyan değeri iki grup arasında benzerdi (25,3 vs. 25,5; p=0,125). BKİ kategorilerine göre obez hasta oranı endikasyon olan grupta daha fazlaydı ancak bu fark istatistiksel anlamlılık taşımamaktaydı (%20,3 vs. %9,8; p=0,136)

Cinsel yönelim açısından iki grup arasında benzer dağılım vardı (p=0,944). Homoseksüel, heteroseksüel ve biseksüel bireylerin oranları endikasyon olmayan grupta sırasıyla %18,3 / %59,8 / %22,0 şeklindeydi. Endikasyon olan grupta ise %16,5 / %62,0 / %21,5 olarak saptandı. Medeni durum ve eğitim düzeyi bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,676 ve p=0,589).

Endikasyon olan grupta sigara kullanım oranı daha fazla olmasına karşın (%53,2 vs. %39,0), bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi (p=0,072). Eşlik eden komorbid hastalık varlığı, endikasyon olan grupta olmayana kıyasla anlamlı oranda daha fazlaydı (%55,7 vs. %6,1; p<0,001). Benzer şekilde, diyabet (%27,8 vs. %0,0), hipertansiyon (%29,1 vs. %4,9), primer hiperkolesterolemi (%15,2 vs. %0,0) ve ASKVH öyküsü (%15,2 vs. %0,0) endikasyon grubunda belirgin oranda daha sık olup tümü için p değeri <0,001 olarak bulundu. KVH açısından pozitif aile öyküsü olanların oranı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (%19,5 vs. %16,5; p=0,614).

Laboratuvar verileri incelendiğinde, HIV RNA medyan değeri endikasyon olmayan grupta 149.627,50 kopya/ml, endikasyon grubunda 306.184,00 kopya/ml şeklindeydi. HIV RNA düzeyinin endikasyon olan grupta daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulundu (p=0,050). CD4 hücre sayısı medyan değeri endikasyon olan ve olmayan grupta benzer olup sırasıyla 373,5 hücre/µL, 375,0 hücre/µL idi (p=0,668). CD4 yüzdesi de yine iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi (20,2±9,87 vs. 18,8±9,74; p=0,368). CD4 kategori dağılımına bakıldığında; hücre sayısı 200'ün altında olan hastaların oranı, endikasyon olan grupta olmayanlara kıyasla daha fazlaydı (%20,3 vs. %15,9). Ancak

bu fark istatistiksel açısından anlamlı değildi (p=0,754). Aynı şekilde CD hücre sayısı 200-500 aralığında olan ve 500'ün üzerinde olan hasta oranlarında da anlamlı farklılık görülmedi.

Lipid profili açısından bakıldığında; endikasyon olan grupta, olmayan gruba kıyasla TK düzeyi (197,7±49,13 vs. 177,0±33,22 mg/dl; p=0,002), LDL düzeyi (126 vs. 108 mg/dl; p=0,003) ve trigliserid (150,0 vs. 113,5 mg/dl; p<0,001) düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti. HDL düzeyi ise endikasyon olan grupta anlamlı derecede daha düşüktü (34,0 vs. 39,5 mg/dl; p=0,032).

Tablo 4.8. Statin tedavisi endikasyonu olan ve olmayan hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

		Statin tedavi endikasyonu yok n=82	**Statin tedavi endikasyonu var** n=79	**Toplam** N=161	**p**
Cinsiyet (%)	Erkek	63 (76,8)	71 (89,9)	134 (83,2)	***0,027***
	Kadın	19 (23,2)	8 (10,1)	27 (16,8)	
Yaş, medyan (min-maks)		46,0 (40-59)	54,0 (41-70)	48,0 (40-70)	***<0,001***
BKİ, medyan (min-maks)		25,3 (17,1-35,9)	25,5 (16,5-38,0)	25,39 (16,5-38,0)	0,125
BKİ kategori (%)	Fazla kilolu (25-30)	35 (42,7)	26 (32,9)	61 (37,9)	0,136
	Obez (≥30)	8 (9,8)	16 (20,3)	24 (14,9)	
Cinsel yönelim (%)	Homoseksüel	15 (18,3)	13 (16,5)	28 (17,4)	0,944
	Heteroseksüel	49 (59,8)	49 (62,0)	98 (60,9)	
	Biseksüel	18 (22,0)	17 (21,5)	35 (21,7)	
Medeni durum (%)	Evli	61 (74,4)	61 (77,2)	122 (75,8)	0,676
	Bekar	21 (25,6)	18 (22,8)	39 (24,2)	
Eğitim durumu (%)	Okur yazar değil	2 (2,4)	4 (5,1)	6 (3,7)	0,589
	İlköğretim	53 (64,6)	55 (69,6)	108 (67,1)	
	Lise	10 (12,2)	9 (11,4)	19 (11,8)	
	Üniversite	17 (20,7)	11 (13,9)	28 (17,4)	

Sigara kullanımı (%)	Yok	50 (61,0)	37 (46,8)	87 (54,0)	0,072
	Var	32 (39,0)	42 (53,2)	74 (46,0)	
Komorbidite (%)	Yok	77 (93,9)	35 (44,3)	112 (69,6)	***<0,001***
	Var	5 (6,1)	44 (55,7)	49 (30,4)	
Diyabet (%)	Yok	82 (100)	57 (72,2)	139 (86,3)	***<0,001***
	Var	0 (0)	22 (27,8)	22 (13,7)	
Hipertansiyon (%)	Yok	78 (95,1)	56 (70,9)	134 (83,2)	***<0,001***
	Var	4 (4,9)	23 (29,1)	27 (16,8)	
Primer hiperkolesterolemi (%)	Yok	82 (100)	67 (84,8)	149 (92,5)	***<0,001***
	Var	0 (0)	12 (15,2)	12 (7,5)	
ASKVH öyküsü (%)	Yok	82 (100)	67 (84,8)	149 (92,5)	***<0,001***
	Var	0 (0)	12 (15,2)	12 (7,5)	
Aile öyküsü (%)	Yok	66 (80,5)	66 (83,5)	132 (82,0)	0,614
	Var	16 (19,5)	13 (16,5)	29 (18,0)	
HIV RNA (kopya/ml), medyan (min-maks)		149627,50 (1249-50960050)	306184,00 (1989-18168169)	1530265,88 (1249-50960050)	***0,050***
CD4 sayısı (hücre/µl), medyan (min-maks)		373,5 (17-1406)	375,0 (3-1157)	374,0 (3-1406)	0,668
CD4 yüzdesi, ort ±SS		20,2±9,87	18,8±9,74	19,5±9,80	0,368
CD4 kategori, (hücre/µl), (%)	≤200	13 (15,9)	16 (20,3)	29 (18,0)	0,754
	200-500	46 (56,1)	41 (51,9)	87 (54,0)	

	≥500	23 (28,0)	22 (27,8)	45 (28,0)	
Total kolesterol (mg/dl), ort ±SS		177,0±33,22	197,7±49,13	187,1±42,94	***0,002***
LDL (mg/dl), medyan (min-maks)		108 (30-182)	126 (42-224)	117 (30-224)	***0,003***
HDL (mg/dl), medyan (min-maks)		39,5 (17-71)	34,0 (13-72)	38,0 (13-72)	***0,032***
Trigliserid (mg/dl), medyan (min-maks)		113,5 (36-321)	150,0 (64-370)	132,0 (36-370)	***<0,001***

Normal dağılıma sahip değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, normal dağılmayan değişkenler ise medyan (min–maks) olarak verilmiştir.

Sütun yüzdesi alınmıştır.

Statin tedavisi endikasyonu bulunan 79 hasta statin reçetelenmeyen (n=52) ve reçetelenen (n=27) olmak üzere iki gruba ayrılarak sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikler açısından kıyaslandı (Tablo 4.9).

Statin reçetelenen hasta grubunda erkek cinsiyet oranı reçetelenmeyen gruba kısayla daha yüksek olmakla birlikte (%96,3 vs. %86,5), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,253). Yaş medyan değeri reçetelenmeyen grupta 54,5, reçetelenen grupta ise 51,0 olup anlamlı fark saptanmadı (p=0,396). BKİ medyanı, statin reçetelenen hastalarda daha yüksek saptanmasına rağmen (27,3 vs. 24,7), bu fark istatiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,096). Benzer şekilde fazla kilolu (BKİ=25-30) ve obez (BKİ≥30) birey oranları da reçetelenen hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber anlamlılık göstermedi (p=0,222).

Cinsel yönelim dağılımına bakıldığında, reçetelenen grupta homoseksüel birey oranı daha fazla (%22,2 vs. %13,5) heteroseksüel birey oranı ise daha azdı (%55,6 vs.%65,4). Ancak bu farklar istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi (p=0,573). Biseksüel birey oranı iki grupta da benzerdi (%22,2 vs. %21,2). Medeni durum ve eğitim durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p=0,515, p=0,826).

Sigara kullanımı statin reçetelenmeyen hastalarda %57,7 (n=30), reçetelenen hastalarda ise %44,4 (n=12) olup bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,263).

Komorbidite varlığı, reçetelenen grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%81,5 vs. %32,7; p<0,001). Benzer şekilde eşlik eden diyabet (%55,6 vs. %13,5; p<0,001), hipertansiyon (%44,4 vs. %21,2; p=0,031), primer hiperkolesterolemi (%29,6 vs. %7,7; p=0,018) varlığı ve ASKVH öyküsü (%37,0 vs. %3,8; p<0,001), reçetelenen grupta anlamlı olarak daha sık izlendi. Ailede KVH öyküsü varlığı iki grup arasında da benzer orandaydı (%17,3 vs. %14,8; p=1,00).

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında; HIV RNA medyan düzeyi, statin reçetelenmiş olan hastalarda daha yüksek görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (340.119 vs. 251.966; p=0,584). Aynı şekilde CD4+ T lenfosit sayısının medyan değeri reçetelenen grupta 374, diğer grupta ise 379 olarak görülmüş olup anlamlı fark yoktu (p=0,946). CD4 hücre yüzdesi ortalama değerleri de yine gruplar arasında benzerlik gösterdi (18,6 vs. 19,1; p=0,826). CD4 sayısı kategorilerine göre dağılımda da aynı şekilde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0,362).

Lipid profilinde ise, TK (205,5 ± 56,99 vs. 193,7 ± 44,59 mg/dL; p=0,314) ve LDL düzeyleri ortalama değeri (134 ± 48,83 vs. 124,4 ± 37,56 mg/dL; p=0,337) statin reçetelenen grupta daha yüksek olmakla birlikte, farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde HDL ve trigliserid medyan düzeylerinin de gruplar arasında benzer olduğu görüldü (sırayla p=0,683 ve p=0,967).

Tablo 4.9. Statin reçetelenen ve reçetelenmeyen hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

		Statin reçetelenmeyen hastalar n=52	**Statin reçetelenen hastalar** n=27	**Statin tedavi endikasyonu olan tüm hastalar** N=79	**p**
Cinsiyet (%)	Erkek	45 (86,5)	26 (96,3)	71 (89,9)	0,253
	Kadın	7 (13,5)	1 (3,7)	8 (10,1)	
Yaş, medyan (min-maks)		54,5 (41-69)	51,0 (44-70)	54,0 (41-70)	0,396
BKİ, medyan (min-maks)		24,7 (16,5-38,0)	27,3 (19,5-33,9)	25,5 (16,5-38,0)	0,096
BKİ kategori (%)	Fazla kilolu (25-30)	15 (28,8)	11 (40,7)	26 (32,9)	0,222
	Obez (≥30)	9 (17,3)	7 (25,9)	16 (20,3)	
Cinsel yönelim (%)	Homoseksüel	7 (13,5)	6 (22,2)	13 (16,5)	0,573
	Heteroseksüel	34 (65,4)	15 (55,6)	49 (62,0)	
	Biseksüel	11 (21,2)	6 (22,2)	17 (21,5)	
Medeni durum (%)	Evli	39 (75)	22 (81,5)	61 (77,2)	0,515
	Bekar	13 (25)	5 (18,5)	18 (22,8)	
Eğitim durumu (%)	Okur yazar değil	3 (5,8)	1 (3,7)	4 (5,1)	0,826
	İlköğretim	37 (71,2)	18 (66,7)	55 (69,6)	
	Lise	6 (11,5)	3 (11,1)	9 (11,4)	
	Üniversite	6 (11,5)	5 (18,5)	11 (13,9)	
	Yok	22 (42,3)	15 (55,6)	37 (46,8)	0,263

Sigara kullanımı (%)	Var	30 (57,7)	12 (44,4)	42 (53,2)	
Komorbidite (%)	Yok	35 (67,3)	5 (18,5)	40 (49,4)	***<0,001***
	Var	17 (32,7)	22 (81,5)	39 (49,4)	
Diyabet (%)	Yok	45 (86,5)	12 (44,4)	57 (72,2)	***<0,001***
	Var	7 (13,5)	15 (55,6)	22 (27,8)	
Hipertansiyon (%)	Yok	41 (78,8)	15 (55,6)	56 (70,9)	***0,031***
	Var	11 (21,2)	12 (44,4)	23 (29,1)	
Primer hiperkolesterolemi (%)	Yok	48 (92,3)	19 (70,4)	67 (84,8)	***0,018***
	Var	4 (7,7)	8 (29,6)	12 (15,2)	
ASKH öyküsü (%) (sekonder koruma)	Yok	50 (96,2)	17 (63,0)	67 (84,8)	***<0,001***
	Var	2 (3,8)	10 (37,0)	12 (15,2)	
Aile öyküsü (%)	Yok	43 (82,7)	23 (85,2)	66 (83,5)	1,00
	Var	9 (17,3)	4 (14,8)	13 (16,5)	
HIV RNA (kopya/ml), medyan (min-maks)		251966 (5194-18168169)	340119 (1989-15168322)	306184 (1989-18168169)	0,584
CD4 sayısı (hücre/µl), medyan (min-maks)		379 (10-1139)	374 (3-1157)	375 (3-1157)	0,946
CD4 yüzdesi, ort ±SS		18,6±10,04	19,1±9,31	18,5±9,74	0,826
	200	12 (23,1)	4 (14,8)	16 (20,3)	0,362
	200-500	24 (46,2)	17 (63,0)	41 (51,9)	

CD4 kategori, (hücre/µl), (%)	500	16 (30,8)	6 (22,2)	22 (27,8)	
Total kolesterol (mg/dl), ort ±SS		193,7±44,59	205,5±56,99	197,7±49,1	0,314
LDL (mg/dl), ort ±SS		124,4±37,56	134±48,83	127,7±41,69	0,337
HDL (mg/dl), medyan (min-maks)		34,0 (13-72)	38,0 (23-56)	34,0 (13-72)	0,683
Trigliserid (mg/dl), medyan (min-maks)		151,5 (64-370)	148,0 (85-350)	150 (64-370)	0,967
*Risk skoru, n (%)	<%5	1 (2,1)	1 (8,3)	2 (3,4)	***0,001***
	%5-7,4	2 (4,3)	3 (25,0)	5 (8,5)	
	%7,5-19,9	41 (87,2)	4 (33,3)	45 (76,3)	
	≥%20	3 (6,4)	4(33,3)	7 (11,9)	

Normal dağılıma sahip değişkenler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, normal dağılmayan değişkenler ise medyan (min–maks) olarak verilmiştir.

Sütun yüzdesi alınmıştır.

*Toplamda 59 hasta risk skoru hesaplanmasına uygun bulunmuştur.

10 yıllık KVH risk skorları incelendiğinde, reçete edilmeyen gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun (%87,2) %7,5–19,9 aralığındaki risk grubunda yer aldığı, buna karşın reçete edilen gruptaki hastaların %33,3'ünün aynı risk grubunda bulunduğu görüldü. Yüksek risk grubunda (≥%20) yer alan hastalar ise reçete edilen grupta, edilmeyen gruba göre daha fazlaydı (%33,3 vs. %6,4). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kliniğimizde tanı almış ve takip edilmiş olan 40–75 yaş arasındaki HIV ile yaşayan kişiler statin tedavisi endikasyonu açısından değerlendirilmiştir. Olguların neredeyse yarısının (%49,1) statin tedavisi için gerekli olan kriterleri sağladığı görülmüştür. Fakat tedavi endikasyonu bulunan olguların yalnızca %34,2'sine statin tedavisi verilmiş, %65,8'ine ise statin reçetelenmemiştir. Primer koruma endikasyonu olan olgularda ise statin reçeteleme oranı %25,3 olarak bulunmuştur. Bu oran her ne kadar düşük olsa da literatürde yer alan diğer çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (96-98).

Statin tedavi endikasyonu açısından değerlendirilen toplam 432 HIV ile enfekte hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların 205'inin (%47,5) statin tedavisi başlama kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir. Ancak bu bireylerin sadece %38,5'ine statin reçetesi yazıldığı saptanmıştır (96). 1.394 HIV ile enfekte hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışmada ise, hastaların %38,6'sına ACC/AHA kılavuzlarına göre statin tedavi endikasyonu konulmuştur. Tedavi endikasyonu olanlar arasında, reçeteleme oranı %42,8 olarak saptanmıştır (97). Benzer şekilde bir başka tek merkezli çalışmada HIV ile yaşayan kişiler arasında, statin tedavisi önerilen hastaların yarısından azına statin reçete edildiği ve primer koruma endikasyonu olan kişiler arasında ise bu oranın üçte birden az olduğu belirlenmiştir (98). Bu bulgular ışığında HIV ile yaşayan kişilerde statin tedavisinin yaygınlaştırılmasına yönelik adımlar atılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar verileri temel alınarak KVH açısından risk değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular tanı sonrası en az bir yıl süreyle takip edilmiştir. Bu takip süresi, hekimlere KVH riskini değerlendirme ve uygun hastalarda statin tedavisine başlama fırsatı açısından yeterli süre sağlamıştır. Buna rağmen reçeteleme oranının düşük olması, hekimlerin bilgi eksikliği, artan iş yükü ve hastaların tereddütleri gibi nedenlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ülkemizde yapılmış olan Enfeksiyon Hastalıkları hekimlerinin HIV ile yaşayan kişilerdeki dislipidemi yönetimine ilişkin tutumlarının değerlendirildiği bir anket çalışmasında, hekimlerin %40'ının dislipidemiye yönelik bir kılavuzu takip etmediği, %26'sının ise klinik pratikte herhangi bir KVH risk hesaplayıcısı kullanmadığı saptanmıştır. Ayrıca, hekimlerin %72'si dislipidemiyi tedavi etme gerekliliği konusunda tereddüt

yaşadığını ifade ederken, %73'ü ise hastaların şüpheciliğinin kendi kararlarını etkilediğini belirtmiştir. Hekimlerin %68'i de yoğun iş yükü ve hasta başına ayrılan zamanın yetersiz olmasının kılavuz önerilerine uyulamamasında etken olabileceğini vurgulamıştır (99). Ek olarak, ülkemizde yürürlükte olan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) düzenlemesi nedeniyle, özellikle primer koruma kapsamında statin tedavisinin geri ödeme koşulları, uluslararası kılavuz önerilerine kıyasla yetersiz kalmaktadır. Bu durumun da reçeteleme oranlarının düşüklüğünde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen yıllar göz önüne alındığında KVH risk skoru hesaplanması ve statin tedavi endikasyonunun belirlenmesi 2013 ACC/AHA Erişkinlerde Aterosklerotik Kardiyovasküler Riskin Azaltılması Amacıyla Kan Kolesterolünün Tedavisine İlişkin Kılavuz esas alınarak yapılmıştır (100) . Ancak farklı risk tahmin modelleri arasında değişkenlik olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (90,101).

Genel popülasyon için kullanılan KVH risk skorlamalarının riski tahmin etmedeki gücünün HIV ile yaşayan kişilerde yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Bu skorlamalar ile riskin genellikle olduğundan düşük hesaplandığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Geleneksel risk tahmin modellerinin etkinliğinin HIV ile yaşayan kişilerde sınırlı olma nedeni, modellerin yalnızca geleneksel KVH risk faktörlerini temel alması ve HIV'e özgü faktörleri göz önünde bulundurmamasıdır. HIV'e bağlı KVH'nin temelinde yatan kronik inflamasyon ve immün aktivasyon mekanizmalarının dikkate alınmaması nedeniyle mevcut modeller HIV ilişkili KVH riskini tam olarak öngörememektedir (102).

HIV ile yaşayan erkeklerden oluşan bir kohort çalışmasında en yaygın kullanılan KVH risk tahmin modelleri olan Framingham risk modelleri (FHS KAH ve FHS ASKVH) ile ACC/AHA risk skorunun etkinliği değerlendirilmiştir. Bu modeller HIV popülasyonuna uygulandığında uyumun az olduğu ve riski düşük tahmin ettiği tespit edilmiştir (103). Yapılan benzer çalışmalarda da Framingham risk skoru, ACC/AHA ve DAD skorlama sistemlerinin HIV ile yaşayan kişilerde KVH riskini olduğundan daha düşük tahmin etme eğiliminde olduğu gösterilmiştir (104,105).

Türkiye'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada, 40–75 yaş aralığında olan 1.425 HIV ile yaşayan bireyde beş farklı risk skorlaması (ACC/AHA, FHS, modifiye FHS, DAD ve SCORE2) aracılığıyla KVH risk düzeyi değerlendirilmiştir. SCORE2 hariç tüm skorlama sistemleri birbiriyle orta düzeyde uyum sağlamıştır. SCORE2 ise diğer tahmin araçlarına

kıyasla daha fazla sayıda yüksek/çok yüksek riskli birey tespit etmiştir. 2021 ESC ve 2019 AHA kılavuzlarına göre sırasıyla %75,3 ve %47,1 oranında hastada lipit düşürücü tedavi endikasyonunun olduğu gözlenmiştir (90).

2018 ACC/AHA kan lipidlerine yönelik yönetim kılavuzunda, orta derecede kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde statin tedavisinin başlatılmasını destekleyen risk artırıcı unsurlar arasında HIV enfeksiyonu da yer almaktadır (95). Pan M. ve arkadaşları, HIV ile yaşayan kişilerdeki statin reçeteleme oranlarına 2018 ACC/AHA kılavuz güncellemesinin etkisini değerlendirmiştir. Güncelleme sonrası reçeteleme oranlarının yaklaşık %25 oranında arttığı bulunmuştur (106). Çalışmamızdaki bulgular incelendiğinde 2018 yılında önceki yıllara kıyasla artış görülmüş olsa da (2016 ve 2017 yılında %30 iken 2018 yılında oran %50 ye çıkmıştır) sonraki yıllarda oran tekrar düşmüştür (2019 yılında %36, 2020 yılında ise bu oran %18,2'e kadar gerilemiştir). Yıllar içerisinde yükselen statin kullanım oranları hekimlerde farkındalığın arttığını, 2020 yılındaki düşüş ise, o dönem etkisini gösteren COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların takip ve tedavilerinin optimal düzeyde yapılamadığını düşündürmektedir.

KVH riski açısından orta riskli bireylerin yanı sıra sınırda riskli bireylerde de (10 yıllık KVH riski %5 ile <%7,5 arasında olanlar), risk artırıcı faktörlerin varlığı (örneğin ailede erken yaşta KVH öyküsü, primer hiperkolesterolemi, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu gibi kronik inflamatuar hastalıklar) durumunda, orta yoğunlukta statin tedavisinin başlanması düşünülebilir. Bu faktörler, bireyin gerçek kardiyovasküler riskini olduğundan daha yüksek gösterebileceği için tedavi açısından karar sürecini destekleyici niteliktedir (95).

2023 yılında yayımlanan REPRIEVE çalışması, daha düşük risk profiline sahip HIV ile yaşayan bireylerde de statin tedavisinin başlatılmasını destekleyen kanıtlar sunmuştur. ART almakta olan 7.769 HIV ile yaşayan bireyin dahil edildiği çok merkezli ve randomize kontrollü olan bu çalışmada, KVH riski düşük ve orta düzeyde olan bireylerde statin tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar günde 4 mg pitavastatin alan grup ve plasebo alan grup olmak üzere rastgele ayrılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm, MI, inme, geçici iskemik atak, periferik arter iskemisi, revaskülarizasyon, kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış ya da nedeni bilinmeyen ölüm gibi majör advers kardiyovasküler olaylar olarak tanımlanmıştır. İzlem süresi ortalama 5,1 yıl olan çalışmada, pitavastatin alan grupta majör kardiyovasküler olay insidansının plasebo

grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ve bunun üzerine çalışma, etkinlik nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Sonuçlar, pitavastatin tedavisinin, HIV ile yaşayan bireylerde majör kardiyovasküler olay riskini %35 oranında azalttığını ve bu popülasyonda primer koruma amacıyla kullanımının klinik olarak anlamlı yarar sağladığını ortaya koymuştur (107).

Statinlerin bu etkisi, yalnızca serum lipid düzeylerini düşürücü özellikleriyle değil, aynı zamanda kronik inflamasyonu ve immün aktivasyonu baskılayıcı etkileriyle de ilişkilendirilmektedir. Nitekim rosuvastatin kullanımının, HIV ile yaşayan bireylerde CRP ve sCD14 gibi inflamatuar biyobelirteçlerin düzeylerinde ve monosit aktivasyonunda anlamlı azalmalar sağladığı bildirilmiştir (108,109).

2023 yılında yayınlanan REPRIEVE çalışmasının bulguları doğrultusunda, hem EACS (European AIDS Clinical Society) hem de DHHS (U.S. Department of Health and Human Services) kılavuzlarında önemli güncellemeler yapılmıştır. Önceden genel popülasyon ile aynı endikasyonlarda statin tedavisini öneren bu kılavuzlar, statin endikasyonlarını genişletmiştir. 2024'te EACS, statin başlanması için eşik risk skorunu ≥%5 olarak revize etmiş; benzer şekilde, DHHS kılavuzu da 2024 yılında güncellenerek, 40–75 yaş arası, LDL <190 mg/dL ve 10 yıllık KVH riski %5-20 arasında olan HIV pozitif bireylerde orta yoğunluklu statin tedavisini önermeye başlamıştır. Ayrıca, risk skoru %5'in altında olan düşük riskli bireylerde, kişisel risk faktörleri ve statin tedavisinin potansiyel yarar ve riskleri göz önünde bulundurularak bireysel değerlendirme ile statin başlanabileceği belirtilmektedir. Her iki kılavuzda da bu yeni öneriler, yalnızca LDL düşürücü etkilerinden ziyade inflamasyonu baskılayıcı etkilerinden dolayı statinlerin kardiyovasküler fayda sağladığını vurgulamaktadır (23,24).

Ayrıca çalışmamızda, statin tedavisi endikasyonu olan ve olmayan hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, erkek cinsiyet, ileri yaş ve komorbidite varlığı (diyabet, hipertansiyon, primer hiperkolesterolemi veya ASKVH) endikasyon olan grupta beklendiği üzere anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,027, p=<0,001 ve p=<0,001). Korelasyon analizi sonuçlarına göre de yaş ile KVH risk skoru arasında pozitif yönde ve güçlü bir korelasyon

saptanmıştır (r = 0,654; p <0,001). Bu bulgu, bireylerin yaşı arttıkça kardiyovasküler risk skorlarının da belirgin oranda arttığını göstermektedir.

Diyabetin tek başına ASKVH için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde diyabet prevalansı genel popülasyon ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (110). Aynı zamanda HIV ile enfekte diyabetik hastaların, enfekte olmayan diyabetik bireylere kıyasla, anlamlı düzeyde daha yüksek HbA1c değerleri ile yüksek prevalansta nöropati ve nefropati gibi komplikasyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (111). HIV enfeksiyonu ile ilişkili diyabetin etyopatogenezi, başta insülin direnci olmak üzere metabolik sendrom, dislipidemi ve bozulmuş glukoz metabolizması ile ilişkilidir. HIV ile yaşayan kişilerde yaş, cinsiyet, yüksek viral yük, düşük CD4 sayısı, obezite ve eşlik eden HCV enfeksiyonu gibi birçok faktör diyabet gelişimine katkıda bulunmaktadır (112).

HIV ile yaşayan bireylerde hipertansiyon prevalansı da giderek artmakta olup, bu durum hem HIV'e özgü mekanizmalar hem de ART ile ilişkilidir (113). Hipertansiyon gelişiminde mikrobiyal translokasyon, kronik inflamasyon, immün baskılanma ve yeniden yapılanma, viral tropizm, HIV'e bağlı renal hastalıklar ve ART'nin neden olduğu kilo artışı gibi HIV'e özgü patofizyolojik süreçler rol oynayabilir (114). Bir meta-analizde, HIV ile yaşayan bireylerde hipertansiyon prevalansının coğrafi farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. 59 çalışmanın analizi sonucunda, Kuzey Amerika'da risk fazla iken, Afrika ve Asya'da daha düşüktür. Bu bulgular ışığında HIV ile yaşayan kişilerde hipertansiyon yönetiminin bölgesel farklılıklara göre uyarlanması gerekmektedir (115).

10 çalışmadan toplam 30 milyon hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde HIV ile yaşayan bireylerde dislipidemi gelişme riskinin genel popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da, Afrika kıtasına kıyasla risk daha yüksek bulunmuş olup bölgesel farklılıklar gözlenmiştir (116). HIV enfeksiyonunda görülen hipertrigliserideminin, artmış sistemik inflamatuar yanıtın bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu bireylerde serum trigliserid düzeyleri ve dolaşımdan uzaklaştırılma süresi, aşırı üretilen IFN-α düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Dolaşımdaki trigliseridin temizlenmesinde görevli olan lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz enzimlerinin aktivitesi HIV ile enfekte bireylerde, sağlıklı bireylere kıyasla azalmıştır. HDL'den apolipoprotein-B içeren lipoproteinlere kolesterol ester transferi yapan kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesi HIV enfeksiyonu varlığında artmaktadır ve bu aktivite

serum HDL seviyesi ile ters orantılıdır. Artmış hepatik lipogenez ve IFN etkisiyle trigliserid düzeyleri yükselirken, HDL düzeyleri ise CETP aktivitesindeki artış nedeniyle düşmektedir. Bu mekanizmalar, HIV ile enfekte bireylerdeki dislipideminin temelini oluşturmaktadır (117).

Sigara kullanımı da endikasyon olan grupta olmayan gruba kıyasla daha fazladır (%52,2 vs. %39,0). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p=0,754). Tütün kullanımının, özellikle HIV ile yaşayan bireylerde de KVH riskinin artıran en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sigara kullanan HIV ile yaşayan bireylerde AIDS dışı nedenlere bağlı mortalite oranının, kullanmayan HIV pozitif bireylere kıyasla dört kat daha fazla olduğu bulunmuştur (33). ART altındaki bireylerde yapılmış kapsamlı çalışmalarda da sigara kullanımının tüm nedenlere bağlı mortalite üzerinde etkisinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (118). Bizim çalışmamızda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmama nedenleri; örneklem yetersizliği, hastaların sigara kullanımını eksik beyan etmesi veya diğer değişkenlerin dağılımındaki farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

Statin endikasyonu olan ve olmayan hastalarda medyan BKİ değeri benzer olmakla birlikte obez olan hasta oranı endikasyon olan grupta daha fazladır (%20,3 vs. %9,8). Fakat bu fark istatiksel anlamlılık göstermemektedir (p=0,136). Literatüre bakıldığında HIV epidemisi başlangıcından bugüne obezite prevalansı anlamlı ölçüde artmıştır (119). ABD ve Kanada'da yapılmış yaklaşık 14.000 HIV ile yaşayan bireyin dahil edildiği bir analizde, ART başlanmadan önce obez olan bireylerin oranı 1998 ile 2010 yılları arasında %9'dan %18'e yükselmiştir. ART başlanmasını takiben 3 yıl içinde BKİ normal aralıkta olan bireylerin %22'si fazla kilolu hale gelirken, fazla kilolu bireylerin %18'i obez sınıfına dahil olmuştur (120)**.** DAD çalışmasında da obez olan HIV pozitif bireylerde BKİ'si normal olanlara kıyasla, KVH riski %30 oranında daha yüksek bulunmuştur (121). Bir başka çalışmada, obez olmayan HIV ile enfekte bireylerle obez HIV ile enfekte bireyler karşılaştırıldığında, obez olanlarda artmış insülin salınımı ve azalmış insülin duyarlılığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)**,** IL-6 ve TNFα reseptör 1 (TNF-αR1) gibi inflamatuar belirteçlerin düzeylerinin obez bireylerde anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Öte yandan, her iki grup arasında hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)**,** damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) düzeyleri ile karotis intima-media kalınlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgulara

dayanarak, vücut yağ oranı artışına bağlı inflamasyonun**,** endotelyal aktivasyon ve artmış KVH riski üzerinde sınırlı etkide olabileceği söylenebilmektedir (122).

Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde ise HIV RNA (p=0,050), TK (p=0,002), LDL (p=0,003) ve trigliserid düzeyleri (p<0,001) statin endikasyonu olan grupta anlamlı derecede daha yüksektir. HDL düzeyi ise endikasyon grubunda anlamlı ölçüde düşük görülmüştür (p=0,032). CD4 T lenfosit yüzdesi, statin endikasyonu bulunan grupta daha düşük saptanmıştır (18,8 vs. 20,2). Ayrıca, CD4 T lenfosit hücre sayısı 200'ün altında olan hasta oranı da endikasyon bulunan grupta daha yüksektir (%20,3 vs %15,9). Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda HIV RNA düzeyi ile HDL düzeyi arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır (r = –0,174; p = 0,027).

KVH risk oluşumunda altta yatan artmış inflamasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. HIV RNA düzeyi de özellikle tedavi öncesi dönemde, sistemik inflamasyonun başlıca belirleyicilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Literatürde, yüksek plazma HIV RNA seviyelerinin, monosit aktivasyon göstergesi olan sCD14 ve hem koagülasyon hem de inflamasyon belirteci olan D-dimer düzeylerinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Benzer şekilde akut HIV enfeksiyonu olan hastalarda yapılmış bir çalışmada, plazma HIV RNA düzeyleri ile bazı inflamatuar belirteçleri arasında (IL-6, sCD14, D-dimer) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ayrıca, düşük CD4 T hücre sayıları da artmış CRP, sCD14 düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (124).

Statin tedavisi verilen ve verilmeyen olguların klinik özellikleri karşılaştırıldığında, sekonder koruma endikasyonu bulunan kişilerde (ASKVH öyküsü olanlar), primer koruma endikasyonu olanlara kıyasla statin reçetelenme oranı çok daha yüksek bulunmuştur (%83 vs. %25). Bu durumun başlıca nedeni, sekonder koruma grubundaki kişilerin çoğunun HIV enfeksiyonu tanısından önce de statin kullanmakta olmaları olabilir. Diğer komorbiditelerin (diyabet, hipertansiyon ve primer hiperkolesterolemi) varlığı da reçetelenen olgularda anlamlı oranda daha fazla görülmüştür. Bu durumun, olguların mevcut komorbiditeleri nedeniyle diğer branşlarda takip edilmesi ve bu branşlardaki hekimlerin statin tedavisine ilişkin farkındalık düzeylerinin Enfeksiyon Hastalıkları kliniğindeki hekimlere kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca statin tedavisi verilmeyen gruptaki kişilerin büyük çoğunluğunun (%87,2) 10 yıllık KVH risk skorları %7,5–19,9 aralığındayken, reçete edilen gruptaki kişilerin %33,3'ünün skorları bu aralıktaydı. Yüksek

risk grubunda (≥%20) yer alan olgu oranı ise, tedavi verilen olgularda tedavi verilmeyen olgulara göre belirgin şekilde yüksekti (%33,3'ye karşı %6,4; p=0,001).

Gallegos Aragon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmamıza benzer bir çalışmada, statin endikasyonu olan bireyler arasında tedavi alanların, almayanlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek diyabet, hiperlipidemi ve ASKVH öyküsüne sahip olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, 10 yıllık KVH riski ≥%7,5 olan primer koruma gerektiren bireylerin yarısından çoğuna (%62) statin tedavisi başlanmadığı bildirilmiştir (96).

Kelly ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 460 HIV ile yaşayan bireyden 2013 ACC/AHA kılavuzlarına göre statin endikasyonu bulunan 194 hastanın yalnızca 95'ine (%49) statin tedavisi reçetelendiğini göstermiştir. Klinik olarak ASKVH tanısı olan ya da diyabeti bulunan bireylerde statin reçetelenme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ASKVH tanısı olan hastaların %93'üne, diyabeti olanların %58'ine ve her iki komorbid durumun birlikte görüldüğü hastaların %93'üne statin reçete edilmiştir. Buna karşın, yalnızca 10 yıllık KVH riski ≥%7,5 olup primer korunma endikasyonu bulunan hastaların yalnızca %29'una statin reçete edilmiştir (98).

Literatürdeki bulgular ve çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, klinisyenlerin statin reçetelerken genellikle sekonder koruma gerektiren durumlara öncelik verdiği ortaya konmaktadır. Ek olarak diyabet ya da hiperlipidemi gibi güçlü kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerin tedavi gerekliliği açısından daha çok dikkate alındığı görülmektedir. Bu durum, risk skorlaması temel alınarak tedavi kararı vermenin klinik uygulamada yeterince yaygın olmadığını ve HIV ile yaşayan bireylerde risk artırıcı faktör olarak kabul edilen HIV enfeksiyonunun, statin tedavisi kararlarında yeterince dikkate alınmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmakta olup retrospektif ve tek merkezli olması, kesitsel nitelikte yalnızca kliniğimizde tanı almış ve takip edilmiş olguların değerlendirildiği bir çalışma olması bunların arasında sayılabilmektedir. Ayrıca çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle, tedavi alan olgularda lipid düşürücü ilaçların doz yoğunluğu, kullanım şekli ve tedavi uyumu değerlendirilememiştir. HIV enfeksiyonu tanısından önce statin kullanan olguların ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları net olarak bilinemediğinden, bu olgularda da primer korunma kapsamında 10 yıllık KVH risk hesaplaması uygulanmıştır. Ancak, risk skorlarının hesaplanmasında kullanılan laboratuvar parametrelerinin mevcut

statin tedavisinden etkilenmiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, bel çevresi ölçüm verilerinin eksikliği nedeniyle BKİ kullanılmış olup, bu durum obezitenin kardiyovasküler risk üzerindeki etkisinin doğru şekilde tanımlanmasını etkilemiş olabilmektedir.

6. SONUÇ

Ülkemizde HIV ile yaşayan kişi popülasyonu artmakta olup buna karşın, etkili ART ile fırsatçı enfeksiyonların sıklığı azalmış ve kişilerin yaşam süresi artmıştır. Bunun sonucunda HIV ile yaşayan kişilerde morbidite ve mortalite AIDS dışı nedenlere, özellikle KVH'lara doğru kaymıştır. Buna bağlı olarak KVH önlenmesi, artık HIV ile yaşayan kişilerin sağlık bakımında temel bir gereklilik haline gelmiştir. Çalışmamıza dahil edilen HIV ile yaşayan kişilerin neredeyse yarısında statin tedavi endikasyonu olduğu ancak endikasyon olan olguların yalnızca üçte birine tedavi verildiği saptanmıştır. Bulgularımızın literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskinin daha yakından izlenmesi ve lipid düşürücü tedavi uygulamalarının yaygınlaştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, HIV ile yaşayan kişilerde KVH'nin birincil önlenmesine yönelik risk hesaplanması ve risk faktörlerinin yönetimi konusunda Enfeksiyon Hastalıkları hekimlerine eğitim verilmesi son derece önemlidir. Ayrıca bu alandaki çalışmaların sürdürülmesi ve hedefe yönelik müdahalelerin uygulanması, HIV ile yaşayan kişilerde KVH korunma uygulamalarının iyileştirilmesi açısından kritik önem taşımaktadır.

HIV ile yaşayan kişilerde lipit düşürücü tedaviler gibi kardiyovasküler koruyucu müdahaleler önerilirken, çoğunlukla genel popülasyona yönelik geliştirilmiş risk öngörü modelleri ve KVH önleme kılavuzlarına başvurulmaktadır. Ancak, yakın dönemde güncellenen DHHS ve EACS kılavuzlarında HIV ile yaşayan bireyler için KVH korunmasına ilişkin önerilerin daha açık ve kapsamlı hale gelmesiyle, bu hasta grubunu izleyen klinisyenlerin statin tedavisi konusunda rehberlere uyumunun artması beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia, Los Angeles. MMWR 1981;30:250-2.

2. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV and AIDS statistics – 2024 fact sheet. 2024. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=Global%20HIV%20statistics,AIDS%2Drelated%20illnesses%20in%202023

3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. HIV-AIDS istatistikleri. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf

4. Alagaratnam J, Van Bremen K, Behrens GM, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) interim guidance on the use of statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease in people with HIV. EACS Guidance 2024. Accessed 22 Oct 2024.

5. Altman LK. Rare cancer seen in 41 homosexuals. The New York Times 1981;3(07):1981.

6. Centers for Disease Control (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR 1982;31(26):353-61.

7. Clumeck N, Mascart-Lemone F, De Maubeuge J, Brenez D, Marcelis L. Acquired immune deficiency syndrome in Black Africans. Lancet 1983;321(8325):642.

8. Centers for Disease Control (CDC). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) — United States. MMWR 1982;31(37):507-14.

9. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220(4599):868-71.

10. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. Science 2000;287(5453):607-14. doi:10.1126/science.287.5453.607.

11. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature 1998;391(6667):594-7.

12. Ziyade N, Sayan M, Elgörmüş N, Büyük Y. Türkiye'de postmortem izole edilen HIV-1 suşlarında moleküler epidemiyoloji. Mikrobiyol Bul 2019;53(4):374-87.

13. Sayan M, Kumbasar Karaosmanoğlu H, Mete B, Gündüz A, Aydın O, Yemişen M, et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 pol gene sequences isolated in Istanbul, Turkey. Mikrobiyol Bul 2013;47(1):1-9.

14. Lever AM. HIV: the virus. Medicine 2009;37(7):313-6.

15. Marvin S, Reitz Jr M, Gallo RC. Viral transmission and life cycle. In: Bennett JE, Dolin E, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (9th ed). Elsevier, Philadelphia (PA) 2020.

16. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita 2010;46:5-14.

17. Siberry GK, Paul ME, Shearer WT. HIV infection. In: Middleton's Allergy: Principles and Practice. Elsevier, Philadelphia (PA) 2020:1168–1180.e1.

18. Moir S, Connors M, Fauci AS. HIV infection: immunopathogenesis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, Philadelphia (PA) 2020:1642–1657.e4.

19. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. Curr HIV/AIDS Rep 2012;9(2):139-47.

20. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 2008;5(10):e203.

21. Mu W, Patankar V, Kitchen S, Zhen A. Examining chronic inflammation, immune metabolism, and T cell dysfunction in HIV infection. Viruses 2024;16(2):219.

22. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation. Curr Opin HIV AIDS 2016;11(2):191-200.

23. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. U.S. Department of Health and Human Services; 2024. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv

24. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS guidelines: Version 12.1, November 2024. Available from: https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part2/eacs-part2-section2

25. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, eds. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2024..

26. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. AIDS 2010;24(10):1537-48.

27. Currier JS. Cardiovascular risk associated with HIV therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;31(Suppl 1):S16-23.

28. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. JAMA Intern Med 2013;173(8):614-22.

29. Paisible AL, Chang CCH, So-Armah KA, et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;68(2):209-16.

30. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. The Lancet Infectious Diseases 2015;15(7):810-18.

31. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007;92(7):2506-12.

32. Brown TT. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. Arch Intern Med 2005;165(10):1179.

33. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, et al. Mortality attributable to smoking among HIV-1–infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. Clinical Infectious Diseases 2013;56(5):727-34.

34. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count–guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006;355(22):2283–96.

35. Triant VA, Grinspoon SK. Immune dysregulation and vascular risk in HIV-infected patients: implications for clinical care. Journal of Infectious Diseases 2011;203(4):439-41.

36. D:A:D Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007;356(17):1723–35.

37. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008;371(9622):1417–26.

38. Neuhaus J, Jacobs JDR, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. J Infect Dis 2010;201(12):1788-95.

39. Raposo MA, Armiliato GNDA, Guimarães NS, Caram CA, Silveira RDDS, Tupinambás U. Metabolic disorders and cardiovascular risk in people living with HIV/AIDS without the use of antiretroviral therapy. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2017;50(5):598-606.

40. Jennelle L, Hunegnaw R, Dubrovsky L, et al. HIV-1 protein Nef inhibits activity of ATP-binding cassette transporter A1 by targeting endoplasmic reticulum chaperone calnexin. Journal of Biological Chemistry 2014;289(42):28870-84.

41. Funderburg NT, Mehta NN. Lipid abnormalities and inflammation in HIV infection. Curr HIV/AIDS Rep 2016;13(4):218-25.

42. Pedro MN, Rocha GZ, Guadagnini D, et al. Insulin resistance in HIV patients: causes and consequences. Front Endocrinol (Lausanne) 2018;9:531.

43. Alonso A, Barnes AE, Guest JL, Shah A, Shao IY, Marconi V. HIV infection and incidence of cardiovascular diseases: an analysis of a large healthcare database. J Am Heart Assoc 2019;8(14):e012241.

44. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. AIDS 2010;24(8):1228-30.

45. Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, et al. The risk for sudden cardiac death among patients living with heart failure and human immunodeficiency virus. JACC Heart Fail 2019;7(9):759-67.

46. Freiberg MS, Chang CCH, Skanderson M, et al. Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era. JAMA Cardiol 2017;2(5):536-46.

47. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter clinical-pathological study. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14(12):1071-7.

48. Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. Am J Cardiol 1990;66(2):203-6.

49. D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A, et al. High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis. Atherosclerosis 2015;240(1):197-204.

50. Zanni MV, Abbara S, Lo J, et al. Increased coronary atherosclerotic plaque vulnerability by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men. AIDS 2013;27(8):1263-72.

51. Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. Curr Opin Infect Dis 2010;23(1):9-14.

52. McGettrick PMC, Mallon PWG. HIV and cardiovascular disease: defining the unmeasured risk. Lancet HIV 2018;5(6):e267-9.

53. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the three major drug classes: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. J Infect Dis 2010;201(3):318-30.

54. Parra-Rodriguez L, Sahrmann JM, Butler AM, Olsen MA, Powderly WG, O'Halloran JA. Antiretroviral therapy and cardiovascular risk in people with HIV in the United States—an updated analysis. Open Forum Infect Dis 2024;11(9):ofae511.

55. Surial B, Chammartin F, Damas J, et al. Impact of integrase inhibitors on cardiovascular disease events in people with human immunodeficiency virus starting antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases 2023;77(5):729-37.

56. Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, et al. Risk of incident diabetes mellitus, weight gain, and their relationships with integrase inhibitor–based initial antiretroviral therapy among persons with human immunodeficiency virus in the United States and Canada. Clinical Infectious Diseases 2021;73(7):e2234-42.

57. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. Greater weight gain in treatment-naive persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases 2020;70(7):1267-74.

58. Herrin M, Tate JP, Akgün KM, et al. Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2016;73(2):228-36.

59. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. J Gen Intern Med 2013;28(10):1302-10.

60. Fantoni M, Autore C, Del Borgo C. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. Ann N Y Acad Sci 2001;946(1):179-99.

61. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. J Am Coll Cardiol 2012;59(21):1891-6.

62. So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease. Lancet HIV 2020;7(4):e279-93.

63. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. J Cardiovasc Dev Dis 2019;6(2):19.

64. Suman S, Pravalika J, Manjula P, Farooq U. Gender and CVD—does it really matter? Curr Probl Cardiol 2023;48(5):101604.

65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Heart disease, family health history, and familial hypercholesterolemia. 2024. Available from: https://www.cdc.gov/heart-disease-family-history/risk-factors/familial-hypercholesterolemia-and-family-health-history.html

66. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis 2020;12(7):3866–76.

67. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Vedin JA, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. The Lancet 1975;305(7904):415-20.

68. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. Task force 3: spectrum of risk factors for coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 1996;27(5):978-90.

69. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

70. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. Am Heart J 2001;142(6):1102-7.

71. Bays HE, Agarwala A, German C, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors – 2022. Am J Prev Cardiol 2022;10:100342.

72. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2021;143(21):e984-1010.

73. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2019;74(10):e177-232.

74. Zatonski WA, McMichael AJ, Powles JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. BMJ 1998;316(7137):1047-51.

75. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. JAMA Cardiol 2020;5(9):1011-8.

76. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996;275(20):1571-6.

77. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. New England Journal of Medicine 2001;345(18):1291-7.

78. Şencan I, Keskinkılıç B, Ekinci B, ve ark. Türkiye kalp ve damar hastalıkları önleme ve kontrol programı eylem planı (2015–2020). T.C. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları 2015;988:1-63.

79. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38(32):2459-72.

80. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu (9. baskı, güncellenmiş baskı). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara 2021. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf

81. So-Armah KA, Lim JK, Lo Re V, et al. FIB-4 stage of liver fibrosis predicts incident heart failure among HIV-infected and uninfected patients. Hepatology 2017;66(4):1286-95.

82. Braithwaite RS, Bryant KJ. Influence of alcohol consumption on adherence to and toxicity of antiretroviral therapy and survival. Alcohol Research & Health 2010;33(3):280.

83. Khambaty T, Stewart JC, Gupta SK, et al. Association between depressive disorders and incident acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus–infected adults. JAMA Cardiol 2016;1(8):929-37.

84. White JR, Chang CCH, So-Armah KA, et al. Depression and human immunodeficiency virus infection are risk factors for incident heart failure among veterans. Circulation 2015;132(17):1630-8.

85. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. J Viral Hepat 2012;19(4):271-7.

86. Bravo CA, Moon JY, Davy K, et al. Association of HIV and HCV infection with carotid artery plaque echomorphology in the MACS/WIHS Combined Cohort Study. Stroke 2024;55(3):651-9.

87. Wang H, Peng G, Bai J, et al. Cytomegalovirus infection and relative risk of cardiovascular disease (ischemic heart disease, stroke, and cardiovascular death): a meta-analysis of prospective studies up to 2016. J Am Heart Assoc 2017;6(7):e005025.

88. Schnittman SR, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Cytomegalovirus immunoglobulin G (IgG) titer and coronary artery disease in people with human immunodeficiency virus (HIV). Clinical Infectious Diseases 2023;76(3):e613-21.

89. Suarez-Zdunek MA, Knudsen AD, Fuchs A, et al. Cytomegalovirus antibodies and coronary artery disease in people with HIV: a cohort study. Viruses 2025;17(2):231.

90. Tükenmez Tigen E. Prevalence of cardiovascular disease and comparison of risk category predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation Score-2 and four other cardiovascular disease risk assessment tools among people living with human immunodeficiency virus in Türkiye. The Anatolian Journal of Cardiology 2024;28(1):1-10.

91. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42(34):3227-337.

92. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Eur J Prev Cardiol 2016;23(2):214-23.

93. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S, et al. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. BMC Infect Dis 2017;17(1):551.

94. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11):e596-646.

95. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;139(25):e1082-143.

96. Gallegos Aragon K, Ray G, Conklin J, et al. Underprescribing of statin therapy in people with HIV at risk for atherosclerotic cardiovascular disease. American Journal of Health-System Pharmacy 2022;79(22):2026-31.

97. Mosepele M, Regan S, Massaro J, et al. Impact of the American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines on statin eligibility among human immunodeficiency virus–infected individuals. Open Forum Infect Dis 2018;5(12):ofy318.

98. Kelly SG, Krueger KM, Grant JL, et al. Statin prescribing practices in the comprehensive care for HIV-infected patients. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2017;76(1):e26-9.

99. Ballı Turhan FN, Kara E, Uyaroğlu OA, et al. Evaluation of infectious diseases physicians' attitudes to dyslipidemia management in PLWH. Postgrad Med 2024;136(7):720-5.

100. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul;63(25):2889–934.

101. Krikke M, Hoogeveen R, Hoepelman A, Visseren F, Arends J. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic

cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL), and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. HIV Med 2016;17(4):289-97.

102. D'Agostino RB. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. Journal of Infectious Diseases 2012;205(Suppl 3):S362-7.

103. Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection. Circulation 2018;137(21):2203-14.

104. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. Circulation 2018;138(11):1100-12.

105. Corrigendum to: 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies, with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2022;43(42):4468.

106. Pan M, Agovi AMA, Anikpo IO, et al. Effect of 2018 American College of Cardiology/American Heart Association guideline change on statin prescription for people living with HIV. Prev Med Rep 2023;33:102175.

107. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. New England Journal of Medicine 2023;389(8):687-99.

108. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. PLoS One 2011;6(7):e21843.

109. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New England Journal of Medicine 2008;359(21):2195-207.

110. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. Curr Diab Rep 2018;18(11):125.

111. Pillay S, Aldous C, Mahomed F. A deadly combination—HIV and diabetes mellitus: where are we now? South African Medical Journal 2016;106(4):378-81.

112. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. Diabetol Metab Syndr 2011;3(1):2.

113. Prakash P, Swami Vetha BS, Chakraborty R, et al. HIV-associated hypertension: risks, mechanisms, and knowledge gaps. Circ Res 2024;134(11):e361-78.

114. Fahme SA, Bloomfield GS, Peck R. Hypertension in HIV-infected adults. Hypertension 2018;72(1):44-55.

115. Davis K, Perez-Guzman P, Hoyer A, et al. Association between HIV infection and hypertension: a global systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. BMC Med 2021;19(1):105.

116. Zhu S, Wang W, He J, et al. Higher cardiovascular disease risks in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. J Glob Health 2024;14:04078.

117. Feeney ER. HIV and HAART-associated dyslipidemia. Open Cardiovasc Med J 2011;5(1):49-63.

118. Helleberg M, May MT, Ingle SM, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. AIDS 2015;29(2):221-9.

119. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and weight gain in persons with HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2020;17(2):138-50.

120. Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, et al. Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. AIDS Res Hum Retroviruses 2016;32(1):50-8.

121. Achhra AC, Sabin C, Ryom L, et al. Body mass index and the risk of serious non-AIDS events and all-cause mortality in treated HIV-positive individuals: D:A:D cohort analysis. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2018;78(5):579-88.

122. Koethe JR, Grome H, Jenkins CA, Kalams SA, Sterling TR. The metabolic and cardiovascular consequences of obesity in persons with HIV on long-term antiretroviral therapy. AIDS 2016;30(1):83-91.

123. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. J Infect Dis 2011;203(6):780-90.

124. Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. Persistent, albeit reduced, chronic inflammation in persons starting antiretroviral therapy in acute HIV infection. Clinical Infectious Diseases 2017;64(2):124-31.