

Haydarpaşa Numune

EAH

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

TEDAVİ ALMAMIŞ HIV POZİTİF HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İmran İçel Yıldırım

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Derya Öztürk Engin

İSTANBUL

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, her konuda kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Serpil Erol'a,

Bilgisi, sakinliği ve tecrübesiyle eğitimimi tamamlamamda büyük katkısı olan değerli hocam Dr. Seyfi Çelik Özyürek'e,

Eğitimim boyunca çalışma azmi ile örnek aldığım ve her konuda karşılıksız desteğiyle üzerimde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Derya Öztürk Engin'e,

Her konuda önerilerine başvurabildiğim, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Emin Karagül ve hem hocalık hem ablalık yapan değerli uzmanlarım Doç. Dr. Nurgül Ceran, Doç. Dr. Asuman İnan, Doç. Dr. Seniha Şenbayrak ve Dr. Seçil Deniz'e,

Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, ailemin bir ferdi gibi olan sorumlu hemşiremiz Cevahir İliksiz'e ve tüm hemşirelerimize,

Neşesiyle her zaman yüzümü güldüren sekreterimiz Rukiye Doğan'a ve tüm sekreterlerimize; Ünzüle Korum ve tüm personellerimize,

Beş yılımın neredeyse her anını birlikte geçirdiğim, eş kıdemim, canım Gözde'me,

Her zaman anlayışlı, fedakâr, desteklerini hep hissettiğim, yerlerini dolduramayacağım asistan arkadaşlarım Çiğdem, Orçun, Şule, Şenay, Ayşe, Müge, Deniz ve Saliha'ya,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, beni bu günlere getiren canım annem, ablam, abim ve rahmetli babama teşekkür ederim.

Eğitimim süresince sabır ve desteğiyle yanımda olan eşimden ve en güzel zamanlarında yanında olamadığım bir tanecik oğlum ALİ'den özür diler ve ikisine de teşekkür ederim.

Dr. İmran İçel Yıldırım

İÇİNDEKİLER

1. ŞEKİL LİSTESİ……..iii

2.TABLO LİSTESİ……..iv

3. KISALTMALAR…….vi

4. ÖZET……x

5. ABSTRACT……...xii

6. GİRİŞ……1

7. GENEL BİLGİLER……..3

8. GEREÇ VE YÖNTEMLER……...38

9. BULGULAR……...40

10. TARTIŞMA……..51

11. KAYNAKLAR…….61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Erişkin HIV prevalansı……5

Şekil 2: HIV virionunun yapısı ……9

Şekil 3: HIV-1, HIV2, SIV genom organizasyonu…….10

Şekil 4: Viral replikasyon basamakları……...11

Şekil 5: HIV'in doğal seyri……14

Şekil 6: HIV tanı testlerinin pozitifleşme süreleri……..25

Şekil 7: Erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklar için HIV tarama akış şeması……...26

Şekil 8: Yenidoğan ve 18 aydan küçük çocuklar için HIV tarama akış şeması ……27

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 18 ay ve üzerindeki kişilerde ve HIV negatif anneden doğan <18 ay olan çocuklarda HIV-1 enfeksiyonu olgu tanımı……15

Tablo 2: Erişkinler için HIV enfeksiyonu sınıflaması (CDC, 1993)…….16

Tablo 3: Erişkinler için HIV enfeksiyonu sınıflaması (CDC, 2008)…….16

Tablo 4: CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri……..17

Tablo 5: Konfirme edilmiş HIV enfeksiyonu olan erişkin ve adolesanlarda DSÖ klinik evrelemesi…….18

Tablo 6: Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar……..29

Tablo 7: Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, EACS rehberi…….30

Tablo 8: Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, DHHS rehberi……31

Tablo 9: HIV ile temas sonrası proflaksi önerilen durumlar…….33

Tablo 10: Hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri ve dağılımı…….40

Tablo 11: Hastaların boy, kilo ve VKİ değerleri……...41

Tablo 12: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre yaş ve VKİ'nin dağılımı……..…...41

Tablo 13: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre komorbid durumların dağılımı……..…….42

Tablo 14: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre risk faktörlerinin dağılımı..…….43

Tablo 15: Hastalarda ilk başvuru anında saptanan D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabilecek belirti ve bulgular……..44

Tablo 16: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre son bir yılda en az bir kez ÜSYE geçiren hastaların dağılımı……..……45

Tablo 17: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı……..…….46

Tablo 18: Hastaların CD4+ T lenfosit sayılarının dağılımı……...47

Tablo 19: Hastaların başvuru anındaki CD4+ T lenfosit sayılarının 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımı……..……...47

Tablo 20: CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olanlar ile 200 hücre/mm³ ve üzerinde olanların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre karşılaştırması……48

Tablo 21: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre HIV RNA düzeylerinin IU/ml cinsinden karşılaştırması..……...48

Tablo 22: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre HIV RNA düzeylerinin kopya/ml cinsinden karşılaştırması..……49

Tablo 23: 25(OH)D vitamini düzeylerine göre koenfeksiyonu ya da malignitesi olan hastaların dağılımı ……..……...50

KISALTMALAR

3TC: Lamivudin

7-DHC: 7-dehidrokolesterol

ABC: Abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ART: Antiretroviral Tedavi

AST: Aspartat Aminotransferaz

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudin

BHIVA: British HIV Association

BMI: Body Mass Index

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Sitomegalovirüs

COB: Cobicistat

CRP: C-reaktif Protein

d4T: Stavudin

DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

ddI: Didanozin

DHHS: Department of Health and Human Services

DLV: Delavirdin

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

EACS: European AIDS Clinical Society

EFV: Efavirenz

EIA: Enzyme Immunoassay

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EVG: Elvitegravir

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast Growth Factor

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtrisitabin

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus

IDV: İndinavir

IFN: İnterferon

IN: Integrase

INSTI: Integrase Strand Transfer Inhibitor

KMD: Kemik Mineral Dansitometri

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LPV/r: Lopinavir/ritonavir

LTR: Long Terminal Repeat

MHC: Major Histocompatibility Complex

MSM: Men Who Have Sex With Men

MVC: Maravirok

NFV: Nelfinavir

NNRTI: Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

NRTI: Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor

NVP: Nevirapin

PCP: *P.jirovecii* Pnömonisi

PCR: Polymerase Chain Reaction

PGL: Persistan jeneralize lenfadenopati

PI: Protease Inhibitor

PTH: Parathormon

RAL: Raltegravir

RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor

RNA: Ribonükleik Asit

RRE: Rev Response Element

RPV: Rilpivirin

RT: Revers Transkriptaz

RTV: Ritonavir

SIV: Simian Immunodeficiency Virus

SQV: Sakinavir

TAF: Tenofovir Alefanamid Fumarat

TAR: Transactivator Response

TCR: T-cell Receptor

TDF: Tenofovir Disproksil Fumarat

TPV: Tipranavir

TSP: Temas Sonrası Proflaksi

T-20: Enfuvirtid

UNAIDS: United Nations Programme on HIV and AIDS

URTI: Upper Respiratory Tract Infections

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VDR: Vitamin D Receptor

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WB: Western Blot

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde takip edilen, antiretroviral tedavi almayan HIV pozitif hastalarda D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin irdelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntemler: Polikliniğimize 1 Ocak 2015 ile 1 Ekim 2016 tarihleri arasında başvuran HIV pozitif hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan antiretroviral tedavi almadığı dönemde 25(OH)D vitamini düzeyine bakılmış olan, 18 yaş üzerindeki 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, madde kullanımı, HIV enfeksiyonunun olası bulaş zamanı, D vitamini eksikliği için öngörülen risk faktörleri (koyu ten, sigara ve alkol kullanımı), son bir yılda en az bir kere üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumları, hastaların başvuru anında bakılan hemogram ve biyokimyasal değerleri, CD4+ T lenfosit sayıları (hücre/mm³), HIV RNA düzeyleri (IU/ml ve kopya/ml), koenfeksiyon veya malignite varlığı ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 10 (%10.8)'u kadın, 83 (%89.2)'ü erkek, yaş ortalaması 37.8±11.6 (18-72 yaş arasında) idi. Başvuru anında 25(OH)D vitamini düzeyi yeterli olan (≥30 ng/ml) 16 (%17.2) hasta, yeterli olmayan (<30 ng/ml) 77 (%82.7) hasta vardı. 25(OH)D vitamini düzeyi yeterli olan ve olmayan hasta gruplarında, yaş ve VKİ açısından fark bulunmadı (p>0.05). Gruplar arasında komorbid durumlar açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Bu gruplardaki hastalar incelendiğinde cinsiyet, koyu tenli olma, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve HIV enfeksiyonunun olası bulaş süresi açısından gruplar arasında fark bulunmadı (p>0.05). 25(OH)D vitamini düzeyine göre son bir yılda en az bir kez ÜSYE geçiren hastaların dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). ALT değerleri yüksek olan hastaların 16 (%76.1)'sı, fosfor değerleri düşük olan hastaların 12 (%75)'si 25(OH)D vitamini düzeyi yeterli olmayan hasta grubundaydı (p<0.05, p<0.05). Hastaların başvuru anındaki CD4+ T lenfosit sayıları ve HIV RNA

düzeylerinin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05, p>0.05).

Sonuç: D vitamini eksikliği HIV pozitif kişilerde yaygın olarak görülmektedir. Çalışmamızda HIV pozitif hastalarda yaş, cinsiyet, obezite gibi geleneksel risk faktörleri D vitamini düzeyleriyle ilişkili bulunmamış, sadece ALT ve fosfor düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. ALT ve fosfor düzeyleri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the factors affecting vitamin D levels in HIV-positive patients who were followed up without antiretroviral treatment in Health Sciences University, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Polyclinic.

Materials and methods: The files of HIV positive patients who were referred to our polyclinic between 1 January 2015 and 1 October 2016 were reviewed retrospectively. Over 18 years of age, 93 patients who did not receive antiretroviral therapy and were examined for vitamin D levels were included in the study. The relationship between patients' 25(OH)D vitamin levels and demographic characteristics, underlying diseases, substance use, possible infection time of HIV, risk factors for the deficiency of vitamin D (dark skin, smoking and alcohol use), a history of at least once upper respiratory tract infection in the past year, hemogram and biochemical values at the time of admission, CD4 + T lymphocyte counts (cells / mm^3), HIV RNA levels (IU / ml and copy / ml), coinfection or malignancy was investigated. Statistical analyzes were performed by using the MedCalc Statistical Software version 12.7.7.

Results: Of the 93 patients included in the study, 10 (10.8%) were female, 83 (89.2%) were male and the mean age was 37.8 ± 11.6 (between 18-72). At the time of admission, there were 16 (17.2%) patients with sufficient (≥30 ng / ml) 25(OH)D vitamin levels and 77 (82.7%) patients with insufficient (<30 ng / ml). There was no difference in terms of age and BMI in patients with and without adequate 25(OH)D vitamin levels (p>0.05). There was no significant difference between groups in terms of comorbid conditions (p>0.05). When the patients in these groups were examined, there was no difference between groups in terms of sex, dark skin, smoking, alcohol use and possible infection time of HIV (p>0.05). There was no significant difference in the distribution of patients who had a history of having URTI at least once in the past year according to 25(OH)D vitamin levels (p>0.05). Sixteen (76.1%) patients with high ALT values and 12 (75%) patients with low phosphorus values were in the group of patients whose 25(OH)D vitamin levels were insufficient (p<0.05, p<0.05).

There was no significant difference in distribution of admission levels of CD4+ T lymphocytes and HIV RNA according to 25(OH)D vitamin levels (p>0.05, p>0.05).

Conclusion: Vitamin D deficiency is common in HIV positive individuals. In our study, traditional risk factors such as age, sex, and obesity were not associated with vitamin D levels in HIV positive patients, but only significant correlations were found between ALT and phosphorus levels and vitamin D levels. More studies are needed to show the relationship between ALT and phosphorus levels and vitamin D levels.

1. GİRİŞ

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, homoseksüel erkeklerde ve Haiti'den gelen göçmenlerde, nadir görülen *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu vakalarının tespit edilmesiyle, Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrom, AIDS) tanımlandı (1). Robert Gallo ve arkadaşları tarafından ise 1983 yılında, hastalığın etkeni olan İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) izole edildi (2).

HIV/AIDS hastalığı, bağışıklık fonksiyonunda ilerleyici bir bozulmayla karakterizedir. Bu bozulmaya engel olabilecek antiretroviral tedavi (ART) ile hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir ve yaşam kalitesi arttırılabilir. D vitamini de bağışıklık sistemindeki etkin rolüyle bu müdahaleye katkıda bulunabilir (3).

D vitamininin gastrointestinal mukoza, renal tübüller ve iskelet sistemindeki kalsiyum transportunun düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok önemli metabolik fonksiyonu vardır (4). Laboratuvar çalışmaları sonucunda periferik kan mononükleer hücrelerinde bulunan D vitamini reseptörlerinin (Vitamin D Receptor, VDR) keşfiyle, D vitamininin önemli bir immünmodülatör olduğu ileri sürülmüştür (5). Daha sonraki çalışmalarda D vitamininin doğal bağışıklık sisteminde ve tüberküloz gibi enfeksiyonlara yanıtta tamamlayıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir (6,7). D vitamininin HIV hastalığının ilerlemesi ve sağkalımı ile ilişkisi de birçok çalışmada incelenmiştir (8).

İnsan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Mevsimler, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı da önemlidir (9,10). D vitamini eksikliğine neden olabilecek geleneksel risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, koyu tenli olma, diyetle alımın az olması, obezite, sigara kullanımı, damar içi madde kullanımı olarak bildirilmektedir. (11).

HIV ile enfekte hastalarda dislipidemi, insülin direnci, osteopeni ve osteoporoz gibi metabolik bozukluklar gelişebilmektedir. D vitamini eksikliği de bunlardan biridir (11,12). HIV ile enfekte hastalar arasında, D vitamini eksikliği

yaygın olarak görülmekte, %12 ila %100 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (13). Bu hastalarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği düşük vücut kitle indeksi ve obezite, anemi ve hastalığın ileri evrede olması ile ilişkilendirilmiştir (3,14).

Literatürlerden ulaşabildiğimiz kadarıyla, ülkemizde HIV pozitif hastalarda D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin irdelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde izlenen, ART öncesi dönemde D vitamini düzeylerine bakılmış HIV pozitif hastaların, D vitamini düzeylerinin ve bu düzeylere etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV/AIDS Tarihçesi

Retroviridae ailesinin Lentivirus cinsinde sınıflandırılan HIV, AIDS hastalığının etkenidir. Bu sendrom lenfadenomegali, fırsatçı enfeksiyonlar ve çeşitli kanser türleriyle nitelendirilmiştir; ayrıca periferik kanda CD4+ T lenfositlerin belirgin eksikliği klinik tabloya eşlik etmektedir (1).

AIDS klinik olarak ilk defa 1981 yılında tanımlanmıştır. Önceden bilinen hastalığı olmayan genç homoseksüel erkeklerde görülen PCP ile beraber kronik ülseratif perianal herpes infeksiyonu ve oral kandidiyazisin olduğundan bahsedilmiştir (15,16). Ağır immün yetmezliğin göstergesi olan bu tablolar, ilk zamanlarda homoseksüel yaşam biçimiyle ilişkili bulunmuş; heteroseksüellerde, hemofililerde ve intravenöz ilaç kullanıcılarında gösterildikten sonra bu fikirden vazgeçilmiştir (17,18). Gallo ve arkadaşları tarafından 1980 yılında Human T-Lymphotropic Retrovirüs (HTLV-I) keşfedilmiştir. Essex ve arkadaşları ise 1983 yılında servikal lenfadenomegalisi olan bir hastanın lenf gangliyonundan, HTLV-I'in farklı bir türünü izole ettiklerini ve bu türün AIDS'in etkeni olabileceğini bildirmişlerdir (19). 1983 yılında Gallo ve arkadaşları AIDS hastalarından izole ettikleri virusun T lenfositlerine yatkınlığı olduğunu göstermiş ve bu grubun üçüncü üyesi olduğu için HTLV-III olarak adlandırmışlardır (2). Ayrıca San Francisco'da, bir grup AIDS hastasından izole edilen diğer bir virüs de, AIDS'le ilişkili retrovirus olarak tanımlanmıştır (20). Tanımlanan üç virüsün, aynı virüs olduğu anlaşıldıktan sonra virus önce HIV, sonra HIV-1 olarak adlandırılmıştır. 1986 yılında Afrika'nın batısındaki ülkelerde etken olan, HIV-1'le ilişkili, ancak immünolojik olarak farklı olan HIV-2 tanımlanmıştır (21). Daha sonra retrospektif olarak yapılan çalışmalarda ise 1959'da Afrika'da yaşayan insanların serum ve doku örneklerinde virüs gösterilmiştir (22).

HIV antikorlarının saptanması için geliştirilen Enzyme Immunoassay (EIA) testi 1985 yılında, ilk antiretroviral ilaç olan azidotimidin (AZT) de, 1987'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır. Yıllar içerisinde didanozin (ddI), stavudin (d4T) ve lamivudin (3TC) gibi diğer nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) piyasaya

sunulmuş, 1996 yılında proteaz inhibitörlerinin (PI) keşfiyle Highly Active Antiretroviral Tedavi (HAART) gündeme gelmiştir. Yıllar içerisinde giderek daha etkin, kullanımı daha kolay, daha az yan etkiye sahip ve genetik bariyeri daha yüksek çok sayıda antiretroviral ilaç geliştirilmiştir. Günümüzde birden çok ilacı içeren tek tabletlik rejimlerle tedavi yapılabilmektedir (23).

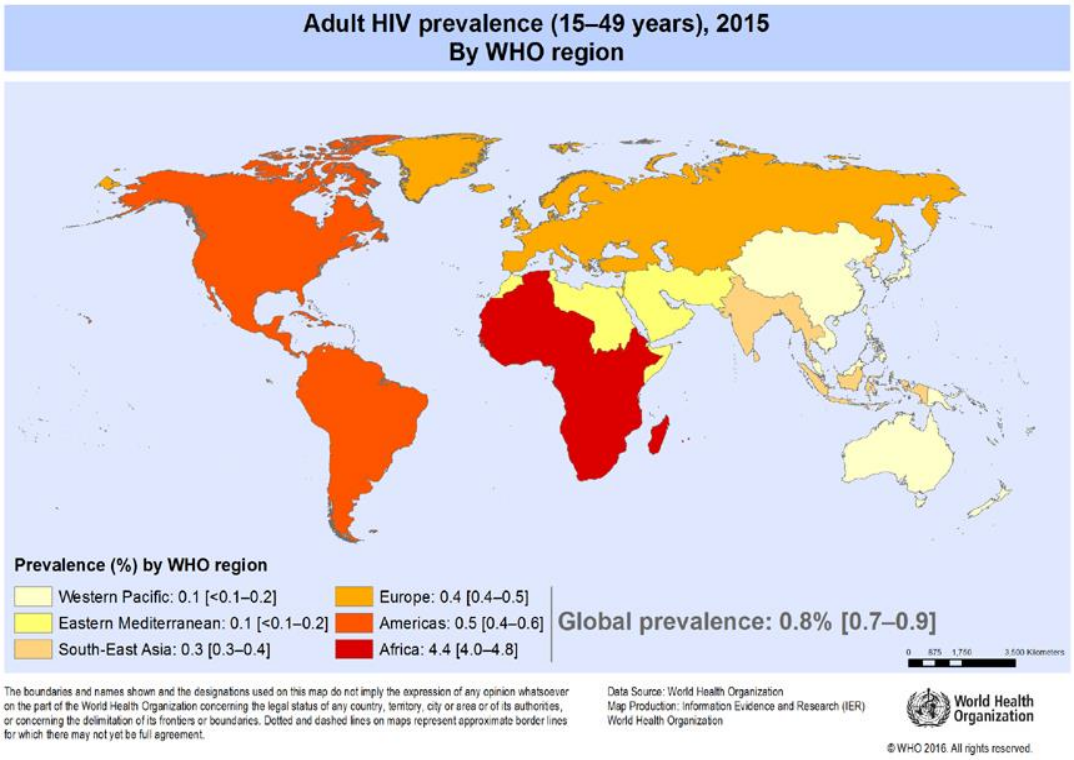
2.2. HIV/AIDS Epidemiyolojsii ve Bulaşma Yolları

2.2.1.Epidemiyoloji

HIV/AIDS hastalığının tanımlanmasından sonra ABD'de başlatılan moleküler filogenetik çalışmalar sonucunda farklı primat lentivirüsleri keşfedilmiş ve bunların HIV'le ilişkisi belirlenmiştir. Maymunlarda hastalık yapan bu virüsler, insan virüslerden ayırmak için simian immunodeficiency virus (SIV) olarak adlandırılmıştır. Virüsün günümüzde bilinmekte olan iki serotipi vardır. HIV-1'in şempanzelerden, HIV-2'nin gri mangabey maymunlarından, insanlara zoonotik olarak geçtiği düşünülmüştür. Daha az virulan olan HIV-2, Afrika'nın batısında görülmekte, tüm HIV infeksiyonlarının %5'ini oluşturmaktadır. HIV enfeksiyonlarının çoğunu HIV-1 oluşturmakta, gag ve env genlerindeki dizi farklılıklarına göre M, N, O ve P olarak 4 gruba ayrılmaktadır. Dünyada %98 oranında, en sık görülen M grubudur. En geniş yayılıma sahip olan M grubunun 9 alt grubu (A, B, C, D, F, G, H, J ve K) ve CRF 01 AE/B ve CRF 02 A/G de dahil olmak üzere sayısız rekombinant formu vardır. C alt grubu HIV-1 enfeksiyonlarının yarısını oluşturup en sık Afrika'nın güneyinde ve Hindistan'da görülürken, B alt grubu Amerika, Avrupa ve Avustralya'da sık görülmektedir (24-26). Ülkemizde de en yaygın görülen B alt grubudur (27).

Günümüzde hemen hemen her ülke, HIV epidemisinden etkilenmiştir. Epideminin başlangıcından bu yana, 70 milyondan fazla kişi HIV virüsüyle enfekte olmuş ve yaklaşık 35 milyon kişi HIV nedeniyle ölmüştür. Dünya genelinde 2015 yılı sonu itibariyle, 36.7 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır. 15-49 yaş arası erişkinlerin yaklaşık %0.8'i HIV ile yaşamakta; ancak epideminin yükü, ülkeler ve

bölgeler arasında değişmeye devam etmektedir. En çok etkilenen Sahra altı Afrika'da, her 25 yetişkinden biri (%4.4) HIV ile yaşamakta ve bu oran dünya genelinde HIV ile yaşayan insanların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Yine 2015 yılı sonu verilerine göre dünya genelinde 1.1 milyon kişi, HIV ile ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir (28). Erişkin HIV prevalansı şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Erişkin HIV prevalansı (28)

Tüm dünyada HIV ile enfekte insanların %70'inin yaşadığı Sahra Altı Afrika'da, hastalığın bulaşması genellikle heteroseksüel temasla olmakta, hastaların %58'ini kadınlar oluşturmaktadır. Afrika'da HIV enfeksiyonunun genel prevalansı %4.7 iken, Afrika'nın bazı ülkelerinde bu oran %25'e yükselmektedir. Sahra Altı Afrika'dan sonra, en yüksek prevalansa sahip olan bölge, Karayipler'dir. Bu bölgenin HIV ile enfekte nüfusunun %50'si Haiti'de bulunmaktadır. En yüksek prevalans ise %3.2 ile Bahamalar'da tespit edilmiştir. Bu bölgede enfeksiyon, en sık homoseksüel yolla geçer. Asya bölgesi %0.6 ile daha düşük prevalansa sahiptir ve

olguların neredeyse yarısını Hindistan'da yaşayanlar oluşturmaktadır. 2013 yılının sonunda Amerika'da 1.2 milyon kişi enfekte olmuştur. Burada hastaların çoğunu erkeklerle seks yapan erkekler (Men who have Sex with Men, MSM) oluşturmaktadır. 2011 yılında yeni tanı alan hastaların %65'i MSM'dir. Avrupa'da 2013 yılı sonunda 1.7 milyon kişide, HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Aynı yılda yeni tanı alan hasta sayısı 136.235 olarak belirlenmiştir. 2004 yılıyla kıyaslandığında, hasta sayısında %80 artış görülmüştür. Avrupa'nın doğusunda bu oran, 41.2/100.000 iken, batısında 2.2/100 000 olarak saptanmıştır. En sık bulaşma yolları, Avrupa'nın batısında ve ortasında sırasıyla homoseksüel ve heteroseksüel temas iken, doğusunda heteroseksüel temas ve intravenöz ilaç kullanımıdır (29,30).

UNAIDS (United Nations Programme on HIV and AIDS) Kasım 2016 verilerine göre (31):

-18.2 milyon HIV pozitif hasta ART almaktadır (Haziran 2016).

-36.7 milyon kişi HIV ile enfektedir (2015 sonu).

-2.1 milyon kişi HIV ile yeni enfekte olmuştur (2015 sonu).

-1.1 milyon kişi AIDS ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmştir (2015 sonu).

-Epideminin başlangıcından beri 78 milyon kişi HIV ile enfekte olmuştur (2015 sonu).

-Epideminin başlangıcından beri 35 milyon kişi AIDS ilişkili hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2015 sonu).

Türkiye'de ilk olgu 1985 yılında görülmüş, sonraki yıllarda olgu sayıları artmıştır. 1985'te bildirilen hasta sayısı sadece 3 iken, Haziran 2016 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Birimi'nin verilerine göre 13181 HIV/AIDS vakası vardır. Bunların 1465'i AIDS basamağına ulaşmış, 11716 kişi ise HIV enfektedir. Ancak özellikle cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar konusunda kişilerin sağlık kurumlarına yeterli başvurularının olmaması ve kayıt sistemlerinin yeterli çalışmaması, bu sayının gerçekleri yansıtmadığını düşündürmektedir. Türkiye'de en sık 20-49 yaş arası HIV/AIDS vakalarına rastlanmaktadır ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında %70 erkek, %30 kadın olduğu gözlenmektedir. Epideminin başından beri Türkiye'deki bulaşma yollarına göre HIV/AIDS vakaları incelendiğinde; %37.5 heteroseksüel

cinsel temas, %12.6 homoseksüel cinsel temas, %1.7 damar içi madde bağımlıları, %1.0 anneden bebeğe geçiş ve %45.8 ise bilinmeyenlerden oluştuğu görülmektedir (32,33).

2.2.2. Bulaşma Yolları

HIV cinsel yolla, kan ve kan ürünleri ile ve anneden bebeğe bulaş olmak üzere başlıca üç yolla insandan insana bulaşmaktadır (1):

- **Cinsel yolla bulaşma:** HIV korunmasız yapılan vaginal, anal ya da oral cinsel temasla bulaşabilmektedir. Erkek ve kadının cinsel salgılarında HIV bulunmaktadır. Sağlam deri virüsün geçişine izin vermemektedir. Ancak sağlam derinin zedelenmesiyle ve göz, ağız içi, vajenin tümü ve penis uç kısmının kaplı olduğu mukozal zarlardan virüs geçebilmektedir. Dünyadaki HIV infeksiyonlarının %80'inden fazlası heteroseksüel temasla bulaşmıştır. Korunmasız vajinal temas sırasında HIV'in erkekten kadına bulaşma riski, kadından erkeğe bulaşma riskinden 20 kat daha fazladır. Korunmasız anal ilişki sırasında HIV bulaşma riski, korunmasız vajinal ilişkiden daha yüksektir (34,35). Sifiliz, yumuşak şankr, genital herpes, gonore ve klamidya infeksiyonları gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların yol açtığı ülserler ve doku bozuklukları HIV'in bulaşma riskini artırır (36,37). Sünnetsiz olmanın da HIV bulaşma riskini artırdığı bildirilmektedir (38).

- **Kan ve kan ürünleri ile bulaşma:** HIV serolojik testlerinin 1985 yılında yapılmaya başlanmasından önce ABD'de 1.200.000 bağışın % 0.04'ünün HIV pozitif olduğu tahmin edilmektedir (39). HIV'e karşı antikor testlerinin bulunmasıyla kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce test edilmesi zorunlu hale gelmiştir. Türkiye'de 1987 yılından beri kan ve kan ürünlerine Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile test yapıldıktan sonra bu ürünler hastaya verilmektedir. HIV'in, ortak enjektör kullanan damardan uyuşturucu bağımlıları arasında yayılma oranı da oldukça yüksektir. Damar içi madde kullanımı alışkanlığının önlenmesi, tedavi edilmesi HIV bulaşma riskini azaltmaktadır (35). Sağlık çalışanlarına, sağlık bakım hizmeti sırasında, kan ve kontamine vücut sıvılarıyla, perkütan yolla ya da mükoz membranlardan bulaşma olabilmektedir (40). HIV ile enfekte iğne batması sonucu HIV bulaşma ihtimali %0.3'tür (41-43).

- **Anneden bebeğe bulaşma:** HIV ile enfekte anneden bebeğine, gebelik sırasında, doğum anında veya postpartum dönemde emzirme yoluyla vertikal bulaşma olabilir (1). Vajinal doğumda olduğu gibi sezaryen doğumda da, bebeğin enfekte maternal kan ve servikovajinal sıvılara maruz kalması açısından riski vardır. Birçok çalışma vajinal ve sezaryenle doğum arasında vertikal geçiş için istatistiksel olarak benzer oranlar bulmasına rağmen (44-47), metaanalizler ve randomize klinik araştırmalardan elde edilen veriler, elektif sezaryenin perinatal HIV bulaşma riskini azalttığını düşündürmektedir (48). Anne ve bebeğe uygulanan antiretroviral proflaksi, doğumun sezaryen ile gerçekleştirilmesi ve annenin bebeği emzirmemesiyle, bebeğin HIV ile enfekte olma riski azalmıştır (49).

Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, aynı tabağı, bardağı, çatalı, kaşığı kullanmak, aynı giysileri giymek, gözyaşı, ter ve tükürük teması, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşmamaktadır (35).

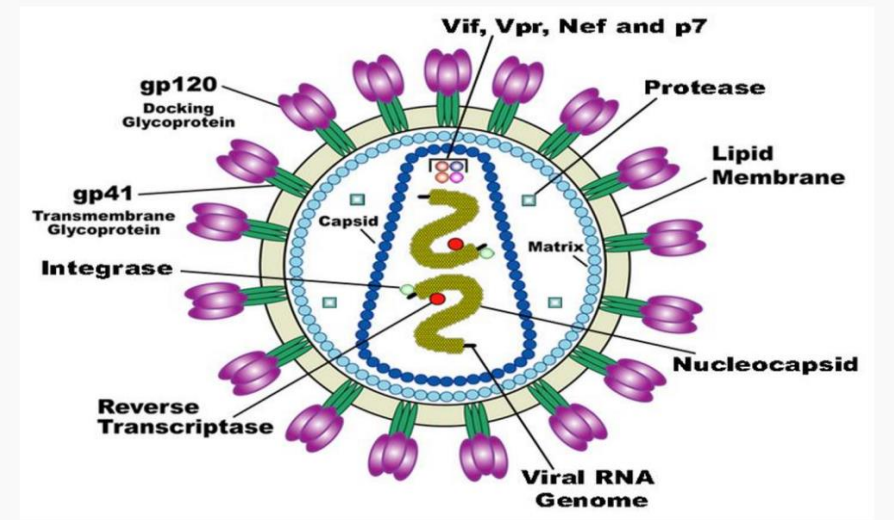
2.3. HIV Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

HIV, retroviridae ailesinin Lentivirus cinsinde sınıflandırılır. ‘lente-’ Latince yavaş anlamına gelir. Tipik olarak uzun bir inkübasyon dönemi gösterir; kronik bir hastalık ve persistan bir viral replikasyon söz konusudur. HIV’in, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki serotipi vardır. Bu serotiplerin geçiş yolları aynıdır, ancak HIV-2’nin bulaşı daha zordur ve AIDS gelişiminin daha yavaş olduğu bilinmektedir. Olgun HIV-1 ve HIV-2 virionları yapı ve içerik olarak çok benzerdir (50).

2.3.1. HIV Genom Organizasyonu ve Virion Yapısı (26,51-53): HIV genomu, yaklaşık 9800 baz çifti büyüklüğünde pozitif polariteli, zarflı, sferik bir RNA (Ribonükleik Asit) virüsüdür. Olgun viral partiküllerin çapı 100-120 nm’dir. Genomu içeren koni şeklindeki nükleokapsid, lipid membranla çevrelenir. Yapısal proteinlerle çevrili olan nükleokapsidde 10 kb uzunluğunda birbirinin eşi iki adet tek iplikli RNA bulunur. Kapsid içerisinde, aynı zamanda iki tane de HIV reverse transkriptaz (RT) enzimi yer almaktadır. RT enzimi RNA genomunu, çift iplikli

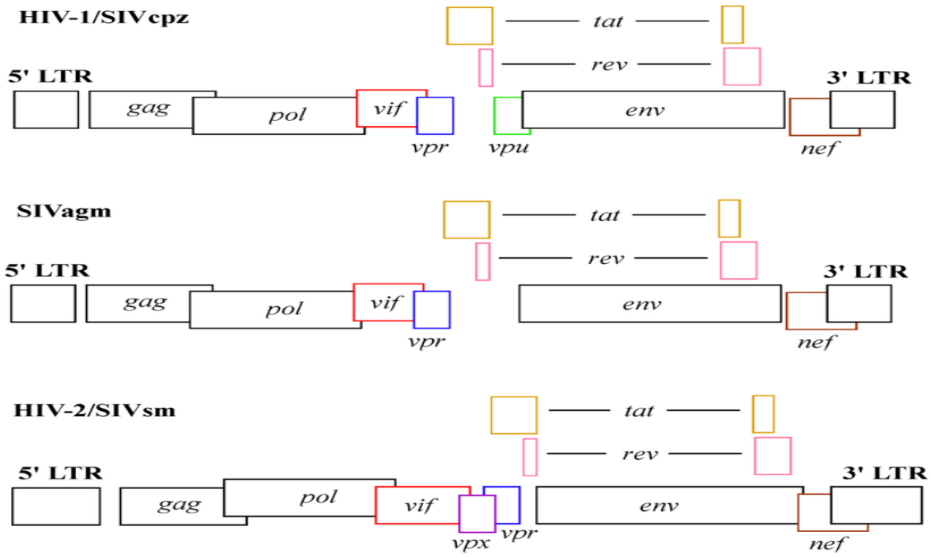
DNA (Deoksiribonükleik Asit) haline çevirir. Bu DNA daha sonra enfekte hücre kromozomuna integre edilir ve 'provirus' adını alır. HIV genomu 5'-3' yönünde gag (grup antijeni), pol (polimeraz) ve env (zarf) olarak üç gen bölgesi içerir; bu bölgeler genomun 5' ve 3' uçlarında yer alan ve proteine dönüşmeyen tekrarlayan bölgeler (Long Terminal Repeat, LTR) ile sınırlandırılmıştır. Çeşitli transkripsiyon aktivatörlerini tanıyan bölgeler içeren LTR'ler, konak hücre genomuna integrasyon ve viral transkripsiyonun kontrolünde rol oynar. LTR içinde viral regülatör proteinlerin bağlandığı 'Transactivator Response Element (TAR)' dizileri de bulunur.

Genomun proteine dönüştürülen kısımlarından gag virion kapsid proteinlerinin öncüllerini yapısal proteinleri, pol virion enzimlerinin öncüllerini ve env zarf glikoproteinleri öncüllerini kodlar. Ayrıca env içerisinde viral regülatör proteinlerin tanıdığı 'Rev Response Element (RRE)'' adı verilen dizi yer alır. Bunlara ek olarak viral genomda birbirine çakışan bölgelerden transkripsiyonel aktivatör (tat) ve viral ekspresyon düzenleyicisi (rev) regülatör proteinleri; aksesuar proteinler olarak tanımlanan HIV-1'deki vif, vpr, vpu ve nef, HIV-2 ve SIV'deki vif, vpx, vpr ve nef de kodlanır. Viral zarf yüzeyinden dışarıya doğru yönelmiş kompleks proteinler birer çıkıntı (peplomer) şeklinde uzanır (Şekil 2).



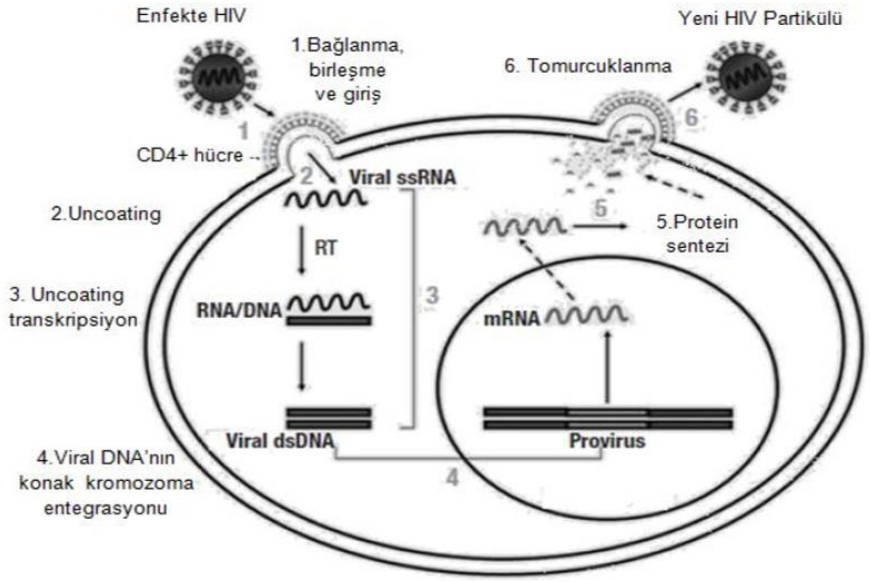
Şekil 2. HIV virionunun yapısı (54)

Bu peplomerler HIV'in konak hücreye bağlanmasını sağlayan yapılardır. HIV partikülünün zarfında ortalama 72 adet peplomer yer alır. Her bir peplomer gövde ve başlık olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Her bir gövde üç transmembran glikoprotein (gp41) ve her bir başlık üç yüzey glikoproteinden (gp120) oluşur. Bunlar non-kovalent bağlarla birleşmiş haldedir. HIV-1 ve HIV-2'nin genomik organizasyonu benzerdir. Analizler HIV-1'in ayırt edici vpu geni, HIV-2'nin ise vpx geni taşıdığını göstermiştir (Şekil 3). Ancak protein içerikleri farklılık gösterir. Bunların en dikkat çekici olanları, HIV-1'in dış zarf ve transmembran glikoproteinleri gp160 ve gp41 yerine HIV-2'de gp125 ve gp36, HIV-1'in çekirdek proteinleri p24 ve p17 yerine HIV-2'de p26 ve p16'nın bulunmasıdır. Prekürsör bir glikoprotein olan gp160 golgi aparatında bulunan proteaz enzimleri aracılığıyla gp41 ve gp120'yi oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Gp41 önce hücre membranının içerisindeki glikoprotein kompleksine sonra virusun zarfına bağlanır. Gp120 hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma bölgesi taşır. HIV bu bölge aracılığıyla başta CD4+ T lenfositlerine ve koreseptörlere bağlanır. Viral zarf ve hücre membranının füzyonunu ise gp41 sağlar. Majör yapısal proteinlerden olan p24 ve p17 kapsid ve çevresindeki matriksin temel elemanlarıdır.



Şekil 3. HIV-1, HIV2, SIV genom organizasyonu (52)

2.3.2. HIV'in Replikasyonu: HIV'in yaşam döngüsü erken ve geç dönem olarak iki aşamada incelenir. Erken dönem virüsün hücreye tutunmasından provirüsün hücre kromozomuna integrasyonuna kadar geçen aşamaları, geç dönem ise integrasyonu takiben viral genlerin ekspresyonu ve yeni virionların olgunlaşması, salınımı süreçlerini kapsar. Viral replikasyon 6 basamak altında özetlenebilir (Şekil 4) (55).



Şekil 4. Viral replikasyon basamakları (55)

1. İlk aşama hedef hücreye bağlanma ve giriştir. Viral zarfın gp120 ve gp41'den oluşan trimerik yapısı virüsün hedef hücreye girişi için hayati önem taşır. Replikasyon viral gp120 ile hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan CD4 glikoproteini arasında meydana gelen etkileşimle başlar. CD4, 58 Kd ağırlığında monomorik bir proteindir. T lenfositlerin % 60'ında, kemik iliği ve timustaki T lenfosit öncüllerinde, monositler, makrofajlar ve eosinofillerde, santral sinir sitemi mikroglialarında bulunmaktadır. CD4, T hücrelerinde TCR (T-cell receptor), antijen sunan hücrelerde

de normalde Major Histokompabilite Sınıfı II (MHC II) molekülüyle birlikte izlenir. CD4 virüsün hücreye bağlanmasına, zarf glikoproteinlerinin konformasyonel değişikliğe uğramasına ve böylece füzyon yoluyla virüsün hücreye girmesine yardımcı olur. CD4 reseptörünün monoklonal antikorlarla kapatılması virüsün hücreye tutunması ve adsorpsiyonunu engeller. HIV, hücreye girmek için ek reseptörlere (koreseptör) ihtiyaç duyar. Farklı hücre gruplarının HIV enfeksiyonuna olan duyarlılığı koreseptör ekspresyonuyla açıklanmaktadır. Bu koreseptörler CXCR4 ve CCR5'tir. Makrofaj ve monositlerde kolaylıkla üreyen (M-tropik veya R5) ve sinsityum oluşturmayan HIV izolatları CCR5'i, T lenfositlerde üreyen (T-tropik veya X4) ve sinsityum oluşturan HIV izolatları ise CXCR4 molekülünü koreseptör olarak kullanır. Her iki reseptör arasında ayrım yapmayan virüslere doğal tropik virüsler veya X4R5 virüsleri adı verilmiştir (26,51,55-57)

2. "Uncoating" adı verilen ikinci aşamada, virüs çekirdeğini hedef hücrenin sitoplazmasına çıkararak viral RNA'sını serbest hale getirir (55).

3. aşamada virionda yer alan RT enziminin etkisiyle proviral DNA sentezlenmekte, preintegrasyon kompleksi meydana gelmektedir. Bu amaçla viral genomla birlikte taşınan tRNA-lizin primer olarak kullanılarak RT tarafından negatif polariteli DNA ipliğinin sentezi yapılır. Oluşan RNA-DNA hibrid molekülünde senteze kalıp görevi gören viral RNA, RT enzim kompleksinin RNAz H aktivitesiyle parçalanır. Pozitif polariteli DNA sentezinde 3'LTR bölgesindeki U3 kısmında bulunan polipürin bölgesi ve pol geni sonunda yer alan merkezi polipürin bölgesi, primer olarak kullanılır. Pozitif iplik DNA sentezinden sonra çift iplikli DNA sentezi tamamlanmış olur ve lineer çift iplikli DNA, çembersel forma dönüştürülür. Viral RT ile ters transkripsiyon gerçekleşir (53,55).

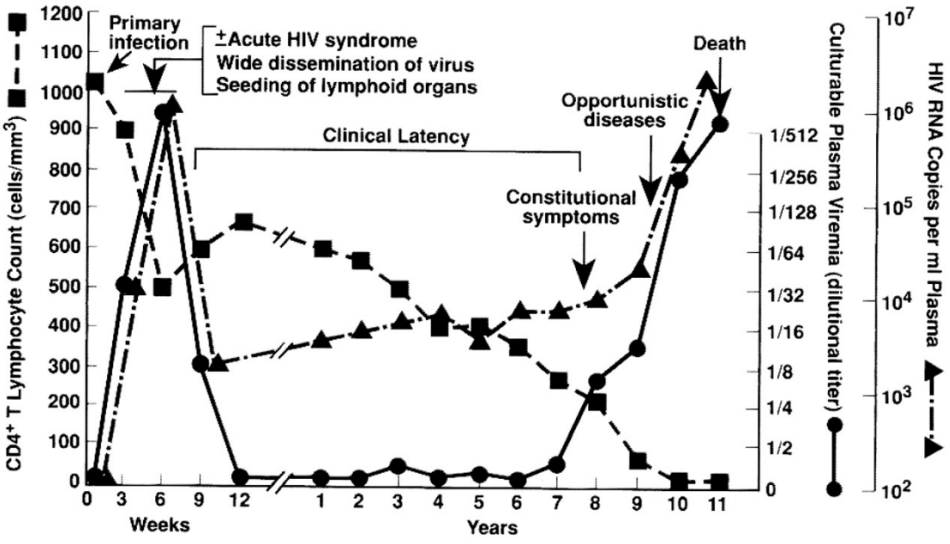
4. Diğer aşama proviral DNA'nın integrasyonudur. Hücre çekirdeğine ulaşan preintegrasyon kompleksinde yer alan lineer çift iplikli formlar viral integraz (IN) enziminin etkisiyle hücre kromozomuna integre edilir. Kromozomal DNA'nın kesilmesi ve IN tarafından integrasyonu sonucunda proviral DNA geri dönüşümsüz olarak hücre genomuna eklenmiş olur (53).

5. Beşinci aşamada viral mRNA, genomik RNA transkripsiyonu ve protein sentezi gerçekleşmektedir. İntegrasyonun ardından virüs, proviral DNA'sını hücresel RNA polimeraz II enzimiyle mRNA'ya transkripte eder. Bunun sonucunda "tat", "rev" ve ''nef'' genleri sentezlenmeye başlar. Yeterli düzeyde tat sentezlendiğinde, LTR bölgesindeki TAR elemanlarına bağlanarak uzun RNA transkriptlerinin oluşmasını sağlar. Viral mRNA sitoplazmaya göç ederek, yeni virionların yapısal proteinlerinin sentezini başlatır. "env" zarftaki glikoprotein peplomerlerinin meydana gelmesinde rol oynar. Bu peplomerlerden gp160, HIV proteaz enzimi aracılığı ile gp120 ve gp41'e ayrılır. Bu ayrılma enfeksiyöz viral partiküllerin gelişimi açısından gereklidir. Yeni virüs partiküllerinin oluşumu için iki viral RNA zinciri replikasyon enzimleri aracılığıyla ilişkiye girerken, çekirdek proteinleri onların etrafında şekillenerek virüsün kapsidini meydana getirir. gp41 virüse membranlar arası füzyon yapma yeteneği sağlar, viral zarf ve konak hücre membran birleşiminde rol oynar (56,58).

6. Replikasyonun son aşaması olan tomurcuklanma, konak hücre zarının kolesterol ve glikolipid bakımından zengin bölgelerinde gerçekleşir. Olgun olmayan viral partiküller hücre yüzeyine doğru göç ederken virüs proteaz enzimi aracılığıyla konak hücrenin duvarına tomurcuklanır ve böylece zarfı olan yeni bir HIV viral partikülü gelişir (55).

2.4. HIV Doğal Seyri

HIV ile enfekte olduktan sonra bazı hastalarda 'akut retroviral sendrom' olarak adlandırılan lenfadenomegali, ateş, makülopapüler döküntü ve myaljiyle seyreden, genellikle 4 haftadan kısa süren bir tablo görülebilir. Bu tablodan sonra birkaç yıl boyunca hastalar asemptomatik evreye girerler. Tedavisiz kalan hastalarda ortalama 8-10 yıl içinde AIDS tanımlayıcı durumlar gelişir ve hastalar kaybedilir (Şekil 5) (59).



Şekil 5. HIV'in doğal seyri (60)

HIV RNA düzeyleri virüsün bulaşmasından kısa süre sonra oldukça yüksek değerlere ulaşır; genellikle de HIV'e karşı gelişen antikorlardan sonra maksimum değerinin %1'inin de altına düşer ve yıllarca stabil olarak seyredebilir. Bu düzey, viral ayar noktası 'viral set point' olarak adlandırılır. Viral ayar noktasının düzeyi hastalığın ilerleme hızını belirler; yüksek olması CD4+ T lenfositi sayısında hızla düşüşe neden olur. HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin altında olan çoğu hastada primer enfeksiyondan neredeyse 12 yıl sonra bile AIDS tablosu gelişmezken, viral yükü 100.000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastaların %80'inden fazlasında iki yıl içinde AIDS gelişmektedir (61).

İlk yıldan sonra CD4+ T lenfositi sayısındaki düşüş yılda ortalama 30-90 hücre/µl'dir. Günümüzde etkin ART ile hastalığın doğal seyri ve yaşam süresi değişerek ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış, yaşam beklentisi genel popülasyonla neredeyse aynı hale gelmiştir. Özellikle HAART'ın kullanıma girmesinden sonra AIDS, AIDS'i tanımlayıcı durumlar ve hastaneye yatışlarda %60-80 azalma görülmüştür (62,63).

2.5. HIV Olgu Tanımı ve Sınıflama

HIV enfeksiyonunun olgu tanımının yapılması toplum sağlığı ve sürveyans açısından önemlidir. HIV olgu tanımları, immünolojik ve klinik sınıflamaları ABD Hastalık ve Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmaktadır (Tablo 1) (64).

Tablo 1. 18 ay ve üzerindeki kişilerde ve HIV negatif anneden doğan <18 ay olan çocuklarda HIV-1 enfeksiyonu olgu tanımı (64)

CDC olgu tanımı
HIV enfekte (aşağıdakilerden bir tanesi) Aşağıdakilerden oluşan çoklu test algoritması • Pozitif bir HIV antikor testi veya antijen/antikor kombinasyon testi • İlk test haricinde eş zamanlı veya sonrasında yapılan bir pozitif test Çoklu HIV antikor test algoritmasından sadece son testin rapor edildiği pozitif sonuç Aşağıdaki HIV virolojik testlerden herhangi birinde bir pozitif sonuç veya tespit edilebilir miktar varlığı • Kalitatif HIV nükleik asit testi (DNA, RNA) • Kantitatif HIV nükleik asit testi (viral yük tetkiki) • HIV-1 p24 antijeni • HIV izolasyonu (viral kültür) • HIV nükleotid sekansı

CDC'nin HIV/AIDS sınıflaması ilk olarak 1986 yılında yapılmış, 1993 yılında revize edilmiştir (Tablo 2) (65).

Tablo 2. Erişkinler için HIV enfeksiyonu sınıflaması (CDC, 1993) (65)

Semptomlar/ CD4+ T lenfositi sayısı	Asemptomatik, akut HIV enfeksiyonu veya PGL*	Semptomatik (Kategori A ve C'ye girmeyen durumlar)	AIDS'i tanımlayıcı durum**
≥500/µl	A1	B1	C1
200-499/µl	A2	B2	C2
<200/µl	A3	B3	C3

*PGL: Persistan jeneralize lenfadenopati, **AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Günümüzde halen kullanılmakta olan bu sınıflama 2008 yılında tekrar revize edilmiştir ve daha sade bir hal almıştır (Tablo 3) (66).

Tablo 3. Erişkinler için HIV enfeksiyonu sınıflaması (CDC, 2008) (66)

Evre	AIDS'i tanımlayıcı durum*	CD4+ T lenfositi sayısı ya da oranı
1	Yok	≥500/µl ya da ≥%29
2	Yok	200-499/µl ya da %14-28
3	Dokümante AIDS'i tanımlayıcı durum	<200/µl ya da <%14
Bilinmeyen	Bilgi yok	Bilgi yok

*****AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (65,66)

Kategori A: Asemptomatik HIV enfeksiyonu
Akut retroviral sendrom Persistan jeneralize lenfadenopati (PGL)
Kategori B: Semptomatik HIV enfeksiyonu
Basiller anjiyomatöz Orofaringeal kandidiyaz Tedaviye az yanıt veren vulvovajinal kandidiyaz Servikal displazi/karsinoma in situ Konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal, kilo kaybı gibi) Oral tüylü lökoplaki Herpes zoster enfeksiyonu (en az iki epizod, birden fazla dermatomda) İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik inflamatuar hastalık (özellikle tubo-ovaryen apseyle komplike olan) Periferik nöropati
Kategori C: AIDS'i tanımlayıcı durumlar
Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazı Özofageal kandidiyaz Sitomegalovirus enfeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç) Sitomegalovirus retiniti (görme kaybıyla birlikte) HIV'e bağlı ensefalopati Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni ya da özofajit Disemine ya da akciğer dışı histoplazmoz Kronik intestinal isosporiyaz (>1 ay) Kaposi sarkomu Disemine ya da akciğer dışı koksidiyoidomikoz Akciğer dışı kriptokok infeksiyonu Kronik intestinal kriptosporidiyoz (> 1 ay) Burkitt lenfoması İmmünoblastik lenfoma Primer santral sinir sistemi lenfoması Dissemine *Mycobacterium avium intracellulare* kompleksi ya da *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu İdantifiye edilemeyen diğer *Mycobacterium* türlerinin enfeksiyonu *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi Yineleyen pnömoniler (yılda ikiden fazla) Progresif multifokal lökoensefalopati Yineleyen *Salmonella* sepsisi Tüberküloz Kraniyal toksoplazmoz HIV tükenmişlik sendromu İnvazif serviks kanseri

DSÖ'nün yaptığı sınıflama ise 1990 yılında tanımlanıp, 2007 yılında güncellenmiştir. DSÖ sınıflaması hastaların izlem ve tedavisi için daha çok olanakları kısıtlı bölgelerde, klinik bulgulara dayanılarak yapılan bir sınıflamadır (Tablo 5) (67).

Tablo 5. Konfirme edilmiş HIV enfeksiyonu olan erişkin ve adolesanlarda DSÖ klinik evrelemesi (67)

Klinik Evre 1
Asemptomatik
Persistan jeneralize lenfadenopati
Klinik Evre 2
Orta düzeyde açıklanamayan kilo kaybı (tahmin edilen veya ölçülen kilonun % 10'dan azı)
Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları (sinüzit, tonsillit, otitis media, farenjit)
Herpes zoster enfeksiyonu
Angüler çeilit
Tekrarlayan oral ülserler
Papüler kaşıntılı erüpsiyonlar
Seboreik dermatit
Tırnak mantar enfeksiyonları
Klinik Evre 3
Açıklanamayan ciddi kilo kaybu (tahmin edilen veya ölçülen kilonun %10'dan fazlası)
Bir aydan fazla süren açıklanamayan kronik ishal
Açıklanamayan ateş (1 aydan fazla süreli, sabit veya aralıklı 37.6^{0}C üzerinde)
Kalıcı oral kandidiyaz
Oral tüylü lökoplaki
Pulmoner tüberküloz (aktif)
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, ampiyem, piyomyozit, kemik veya eklem enfeksiyonları, menenjit, bakteriyemi)

Akut nekrotizan ülseratif stomatit, gingivit veya periodontit Açıklanamayan anemi (<8 gr/dL), nötropeni (<500 hücre/µL) veya kronik trombositopeni (50000/ µL)
Klinik Evre 4 HIV erime sendromu *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi Tekrarlayan ciddi bakteriyel pnömoniler Kronik herpes simpleks enfeksiyonu (1 aydan uzun süreli orolabial, genital veya anorektal) Özofageal kandidiyaz Akciğer dışı tüberküloz Kaposi sarkomu Sitomegalovirüs enfeksiyonu (retinit veya karaciğer, dalak, lenf nodu dışındaki organ enfeksiyonları) Santral sinir sistemi toksoplazmozu HIV ensefalopatisi Akciğer dışı kriptokokkoz, menenjit dahil Dissemine tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu Progresif multifokal lökoensefalopati Kronik kriptosporidiyoz Kronik izosporiyazis Yaygın mikozlar (histoplasmoz, koksidiomikoz) Tekrarlayan tifo dışı *Salmonella* bakteriyemileri Lenfoma (serebral veya B-hücre non-Hodgkin) veya diğer solid HIV ilişkili tümörler İnvaziv servikal karsinom Atipik yaygın leşmanyoz Semptomatik HIV ilişkili nefropati veya semptomatik HIV ilişkili kardiyomyopati

2.6. HIV Enfeksiyonunun Klinik Tabloları

HIV enfeksiyonunun klinik evreleri, aşağıdaki gibi sayılabilir (68):

1. Viral bulaş
2. Primer HIV enfeksiyonu
3. Serokonversiyon
4. Kronik HIV enfeksiyonu
    - Asemptomatik
    - Erken semptomatik HIV enfeksiyonu (CDC sınıflamasına göre kategori B)
    - AIDS dönemi (CD4+ T lenfosit sayısının <200/mm^3 ya da AIDS'i tanımlayıcı durum olması)
    - İleri HIV enfeksiyonu (CD4+ T lenfosit sayısının <50/mm^3 olması)

Akut HIV infeksiyonu: Primer enfeksiyon, erken HIV enfeksiyonu, akut retroviral sendrom bu tablo için kullanılan terimlerdir. HIV bulaşından yaklaşık 2-8 hafta sonra ortaya çıkar. Bu evre yüksek HIV replikasyon hızı ve CD4+ T lenfositlerin hızla enfekte olup, dramatik olarak azalmasıyla karakterizedir. Virüsün geniş alanlara yayılımı ve özellikle lenfoid organlara yerleşmesi görülür. HIV p24 antijeni pozitif, anti-HIV negatif, HIV kopya sayısı genellikle 100.000 kopya/ml'nin üstündedir. Bağışıklık sisteminin etkisiyle viral yük azalmaya başlar ve altı aydan sonra düşük düzeyde, bir logdan az oynamalarla uzunca bir dönem dengede kalır. CD4+ T lenfositi sayısında geçici düşüklük, CD8+ sitotoksik T hücrelerde klonal artış görülür. Hastaların %40-90'ı semptomatiktir. Semptomlar ortalama 14 gün sürer. Erken HIV infeksiyonunun semptomatik olması ve semptomların 14 günden fazla sürdüğü hastalarda AIDS tablosuna ilerleyiş daha hızlıdır (69-71).

Bu dönemde en sık görülen semptom ve bulgular (72);

-Yapısal semptomlar: ateş, halsizlik, lenfadenopati, artralji, miyalji, iştahsızlık, kilo kaybı

-Gastrointestinal: karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, transaminaz artışı

-Nörolojik: baş ağrısı, aseptik menenjit, transvers miyelit, ensefalit, periferik nöropati, Guillain-Barré benzeri sendrom

- Mukokutanöz: ağrılı mukozal ülserler, döküntü, farenjit

-AIDS'i tanımlayıcı durumlar: Bu dönemde çok nadir de olsa görülebilir.

Bulgular genelde nonspesifik olduğundan tanı koymak zordur. Klinik şüphe olursa anti-HIV ve HIV RNA testleri birlikte istenmelidir. Hastalar, viral yüklerinin yüksek olması nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır. Bulaştan yaklaşık 20 gün sonra ya da akut retroviral sendrom bulgularının başlamasından altı gün sonra bulaştırıcılık, en üst seviyeye ulaşır (73).

Bu dönemde ART başlanması önceleri tartışmalı olmakla birlikte, son çalışmalar tedavi başlanmasını desteklemektedir. Semptomların süresini kısaltmak, bulaşa engel olmak, enfekte hücrelerin sayısını azaltarak HIV'e özgü immün yanıtı desteklemek için bu dönemde tedavi başlanması önerilmektedir (74).

Serokonversiyon: HIV antijenlerine yönelik antikorların ortaya çıkmasıdır. Daha duyarlı serolojik testlerin gelişmesiyle serokonversiyon, daha erken dönemlerde tespit edilmeye başlanmıştır. Enfeksiyonun yaklaşık 6-12. ayında plazma viremisi 'viral set point' denilen sabit seviyeye ulaşır. Bu dengeye ulaşma sırasında CD8+ sitotoksik T hücreleri kritik öneme sahiptir ve CD4+ T hücre düzeylerinin daha da düşmesini önler (75). Folliküler dentritik hücreler, serbest virüs ve enfekte CD4 (+) hücreleri yok eder. Ancak HIV replikasyonu ve CD4 üretimi de hızlı olduğundan bir denge kurulur (76). Viral yük, akut döneme göre daha düşük düzeydedir. Hastalık ilerledikçe lenf nodu yapısı zarar görür, periferik dolaşıma daha çok virüs karıştığından HIV RNA düzeyi giderek artar. CD4 düzeyi de destrüksiyon ve periferik dolaşımdan lenfatik dokuya geçiş nedeniyle düşmeye başlar. Bir yıldan sonra, yılda ortalama 30-90/mm^3 düşüş görülür. CD4 sayısının düşüş hızı, ön planda viral yük ile ilişkilidir (77).

Kronik HIV infeksiyonu: Viral yükün stabil olduğu, CD4+ T lenfositi sayısında ilerleyici azalmanın görüldüğü dönemdir. Asemptomatik dönem, erken semptomatik dönem, AIDS ve ileri HIV infeksiyonu bu dönemde görülür. HIV bulaşmasından AIDS tablosuna ilerleme için geçen süre ortalama 8-10 yıldır (69). Bir grup hasta HIV'i kontrol altında tutarak çok uzun süre herhangi bir klinik bozulma göstermez; bunlarda CD4+ T lenfositi sayıları kararlı düzeyde kalır, viral yüklerinin de düşük düzeyde (<10000 kopya/ml) olduğu gözlenir. Tüm hasta popülasyonunun %0.5'ini oluşturan bu grupta 20 yıl geçmesine karşın AIDS tablosu görülmemiştir. Bu

durumun altında yatan mekanizma defektif bir HIV varyantı ile enfeksiyon veya konağın genetik polimorfizmi olabilir (68,78) .

Asemptomatik dönem: Bu dönem klinik olarak latent bir dönem olsa da virüs replikasyonu ve CD4+ hücre yıkımı ve immün fonksiyon kaybı aktif şekilde devam etmektedir. Bu evredeki hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Fizik muayenede yaygın lenfadenopati görülebilir. PGL, başka nedenle açıklanamayan, inguinal bölge dışında iki ya da daha fazla bölgede, en az 3-6 aydır süren büyümüş lenf nodları olarak tanımlanır. Bu lenf nodları genellikle simetrik, orta düzeyde büyümüş, mobil, lastiksi ve ağrısızdır. Ciddi immünosüpresyonu olmayan ya da başka klinik semptomların olmadığı HIV pozitif hastalarda simetrik lenfadenomegalilerin ileri incelemesine gerek yoktur (68,69).

Erken semptomatik HIV infeksiyonu: Kronik enfeksiyon dönemindeki hastaların çoğu belirgin immünsupresyon gelişmeden önce yaygın lenfadenopati dışında bir belirti veya bulguya sahip değildir. CD4+ T hücre sayısı azaldıkça bazı klinik sendromlar (kategori B) sıklıkla görülmektedir (Tablo 4). İmmünsupresyonun ağır olmadığı dönemde görülen belirti ve bulgular daha çok deri ve mukoz membranlarda yer alır. Bu hastalarda pnömokoksik pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyonların da sıklığı artmıştır. Bu dönemdeki hastalarda düşük dereceli ateş, yorgunluk, gece terlemeleri gibi özgül olmayan belirtilerin yanı sıra HIV enfeksiyonun enfeksiyon dışı kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik ve endokrinolojik komplikasyonları da ortaya çıkabilir (68,79-83).

AIDS ve ileri HIV infeksiyonu: AIDS kronik HIV infeksiyonunun ve CD4+ T lenfosit sayısındaki azalmanın bir sonucudur. CD4+ T lenfosit sayısının <200/mm³ olmasıyla veya CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak herhangi bir AIDS'i tanımlayıcı hastalık (kategori C) varlığıyla tanımlanır (Tablo 4) (65,66). CD4+ T lenfositi sayısının 50/mm³'nin altında olduğunda, ileri HIV infeksiyonu olarak adlandırılır. Dissemine *Mycobacterium avium intracellulare* kompleksi enfeksiyonu ve sitomegalovirus enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar, genellikle CD4+ T lenfositi sayısı <50/mm³ olduğunda görülür (26). ART almayan hasta grubunda, CD4 sayısı 200/mm^3'ün altına düştükten sonra, ortalama 12-18 ay içerisinde AIDS'i

tanımlayıcı hastalık geliştiği saptanmıştır (77). İleri HIV enfeksiyonu döneminde ART almayan hastaların ortalama yaşam süresi de 12-18 aydır (84).

2.7. HIV Enfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı ve Kullanılan Testler

Enfeksiyon tanısının erken dönemde konması ve antiretroviral tedavinin erken dönemde başlaması, diğer bireylere bulaşın engellenmesi, kan ve organ bağışında güvenliğin sağlanmasında önem taşır. HIV testlerinin yapılması için endikasyonlar şunlardır (85):

- Erkekler arasında korunmasız cinsel ilişki
- Damar içi ilaç bağımlılığı ve ortak enjektör kullanımı
- HIV pozitif kişinin partneri olmak
- HIV prevalansı yüksek olan bir ülkeden olmak
- HIV prevalansının yüksek olduğu bölgelere seyahat etmiş ya da orada yaşamış olmak
- Temas öyküsü
- Gebeler
- Cinsel saldırıya maruz kalma
- Evlilik öncesi
- Tüberküloz veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyon tanısı
- Kişinin isteği

2.7.1. Serolojik testler

HIV antikorlarının tayininde kullanılan serolojik yöntemler iki grupta toplanır: tarama (ilk aşama) testleri ve doğrulama (destekleyici) testleri. Tarama testleri pozitif olduğunda ‘‘reaktif’’, doğrulama testi de pozitif olursa sonuç ‘‘pozitif’’ olarak değerlendirilir.

EIA: Bu yöntemle hem HIV-1 hem de HIV-2’ye karşı gelişen antikorlar saptanabilmektedir. Günümüzde taramada başlangıç testi olarak kullanılmaktadır.

HIV-1, HIV-2 antikorlarını ve p24 antijenini tayin eden dördüncü kuşak kitler tercih edilmektedir.

Hızlı testler: Kırmızı küre veya partikül aglütinasyon ya da dot blot testleri, HIV-1 enfeksiyonunun hızlı tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Western blot (WB): HIV EIA testi yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak HIV prevalansının düşük olduğu ülkelerde reaktif çıkan sonuçlar düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Bu nedenle doğrulama testlerine gerek vardır. Bu amaçla en sık WB kullanılır. WB'de viral poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrılan proteinler (p24, gp41, gp120, gp160), blotting yöntemiyle nitroselüloz bantlara aktarılır. Bu stripler daha sonra hasta serumu ile karşılaştırılır ve hastada bulunan antikorların bu proteinleri tanıyıp tanımadığı belirlenir.

2.7.2. HIV izolasyonu

HIV kan, plazma, beyin omurilik sıvısı, genital sekresyonlar ve dokudan seronegatif donörün fitohemaglütinin ya da IL-2 ile stimüle edilmiş lenfositleriyle eş zamanlı kültür yapıldığında izole edilebilir. Kültür süpernatantında p24 antijen yapımı, viral replikasyonu gösterir.

2.7.3. Viral antijen saptanması

Dolaşan HIV-1 kapsid antijeni (p24) EIA yöntemiyle saptanabilir. Serokonversiyon öncesi akut enfeksiyon döneminde p24 antijeni yüksek titrelerde mevcuttur.

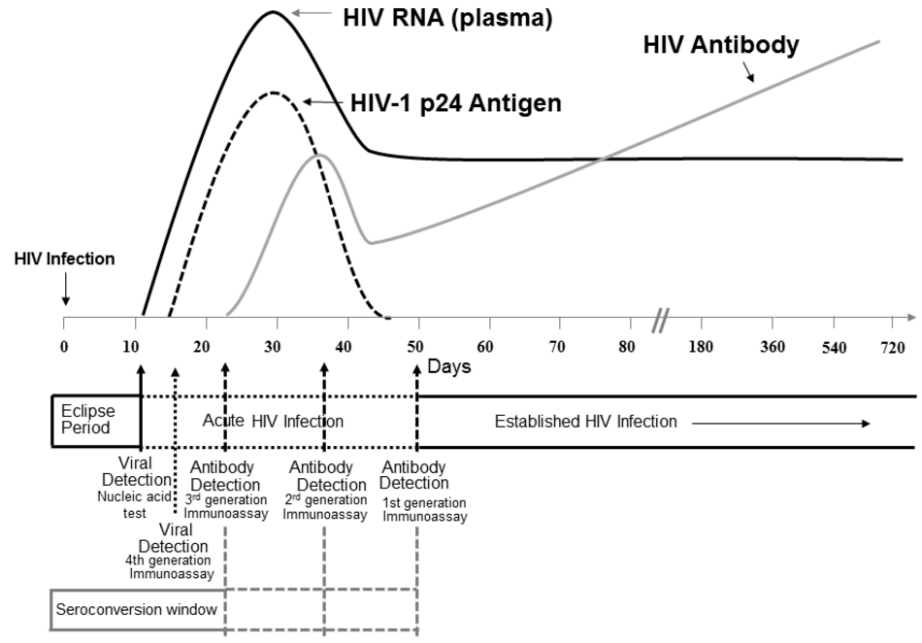
2.7.4. Viral nükleik asit saptanması

HIV-1 DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR): Proviral HIV-1 varlığı DNA kalitatif PCR ile saptanır. HIV-1 DNA PCR testleri yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında kullanılır.

Kantitatif HIV-1 RNA ölçümleri: HIV patogenezinin aydınlatılması ve ART ile viral replikasyonun baskılanması konusunda yol gösterici olmaktadır.

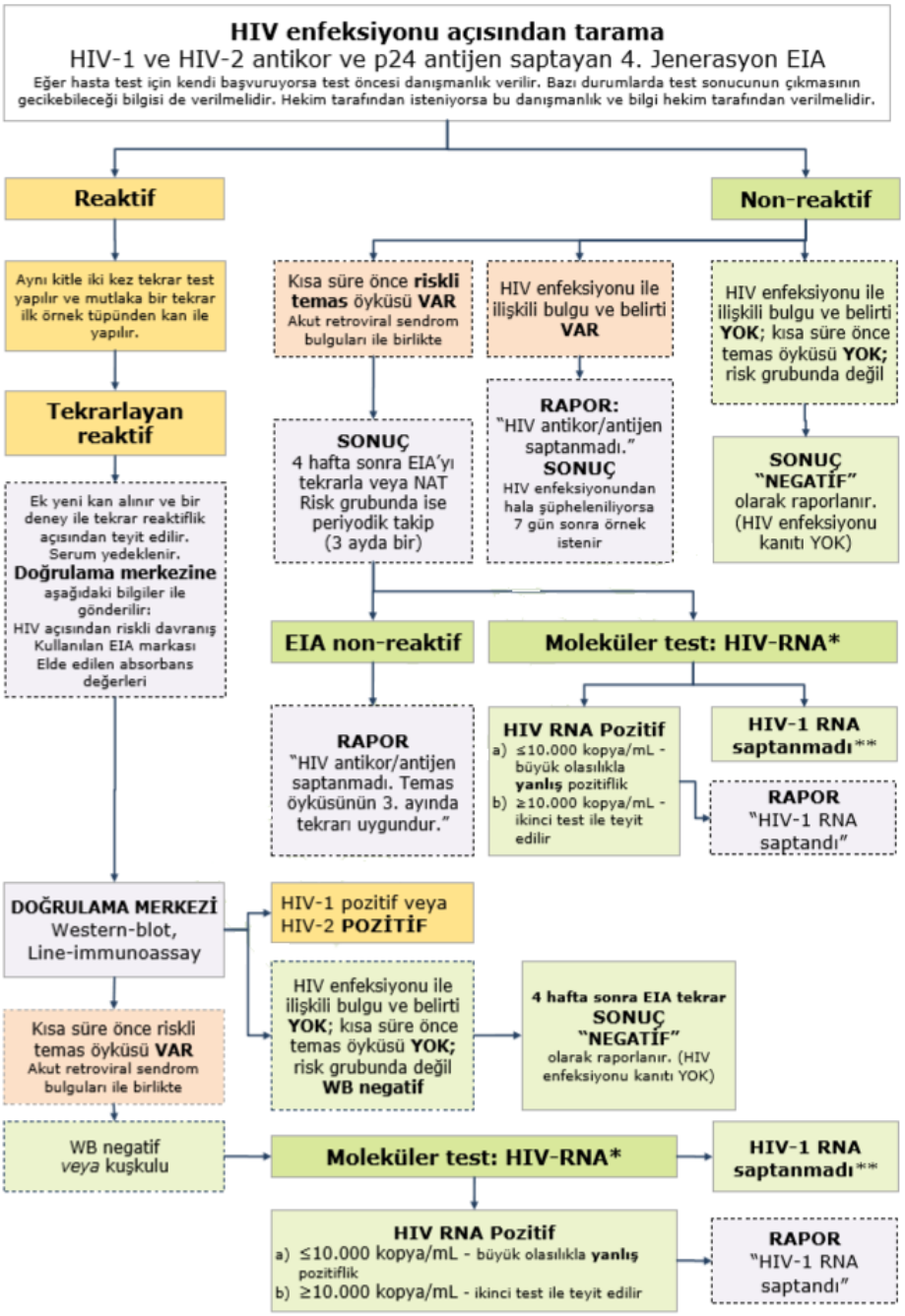
2.7.5. Tanı algortiması

Virüsle temas ettikten sonra 12. günden itibaren HIV RNA, 14-16. günden itibaren p24 antijeni saptanabilmektedir. Antikorlar en erken 21. günde tespit edilebilir (Şekil 6) (86).



Şekil 6. HIV tanı testlerinin pozitifleşme süreleri (86)

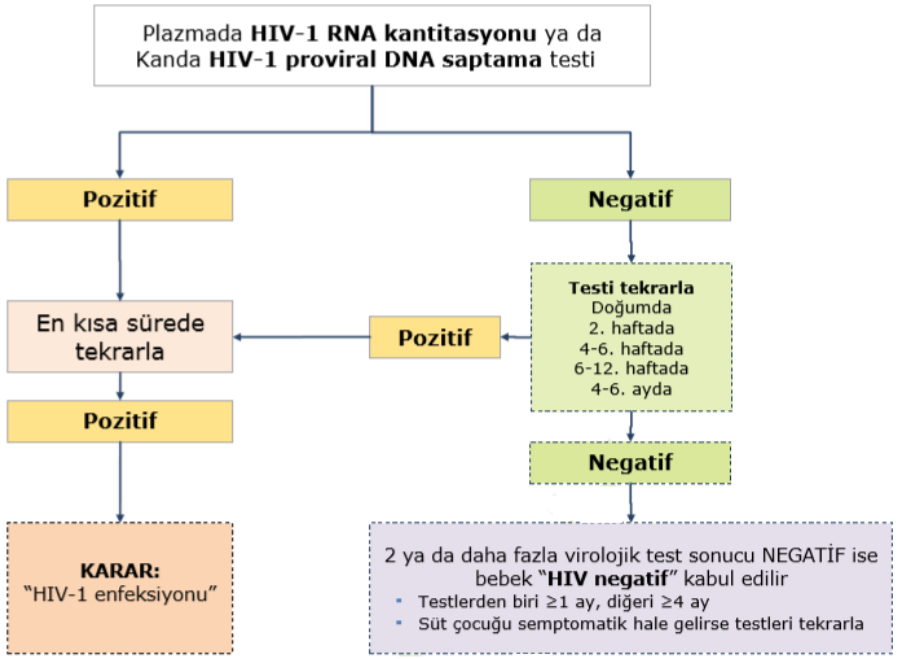
HIV enfeksiyonunun tanısında ülkemiz genelinde ortak bir algoritma kullanımı hususunda fikir birliğine varılmıştır. Bu algoritmalar 18 ay üstü ve 18 ay altı olmak üzere sırasıyla şekil 7 ve şekil 8'de gösterilmiştir (85).



* FDA tarafından onaylanmış kalitatif HIV-1 RNA kitleri ya da kan donörlerini tarama amaçlı kullanımı ya da tanı destek amaçlı kullanımı onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu tarz kitler sadece HIV-1 RNA'yı saptamaktadır. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılamaz.

**Serolojik testler 2-4 hafta sonra tekrar edilir. HIV-2 şüphesi varsa HIV-2 RNA da araştırılır.

Şekil 7. Erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklar için HIV tarama akış şeması (85)



Şekil 8. Yenidoğan ve 18 aydan küçük çocuklar için HIV tarama akış şeması (85)

2.8. HIV Enfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi Seçenekleri ve Tedavi Takibi

HIV replikasyonu üzerinde farklı basamaklarda inhibe edici etkisi olan antiretroviral ilaçlar geliştirilmiş olmakla beraber HIV enfeksiyonunun eradikasyonu henüz sağlanamamıştır. Antiretroviral ilaçların bir arada kullanıldığı bir redavi rejimi olan HAART, HIV/AIDS'in ölümcül bir hastalıktan tedavi ile kontrol altına alınabilir kronik bir hastalığa dönüşmesini sağlamıştır.

ART'nin temel hedefi, viral replikasyonun baskılanmasını ve immünolojik fonksiyonların korunmasını sağlayabilmek, HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve süresini uzatmaktır.

2.8.1. Antiretroviral Tedavi Seçenekleri

ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı (DHHS), Avrupa Klinik AIDS Derneği (EACS), İngiliz HIV Derneği (BHIVA) rehberleri ve DSÖ tanı almış tüm HIV pozitif olgularda, CD4 hücre sayısına bakılmaksızın ART başlanmasını

önermektedir (87-90). Bunun yanında tedavinin acilen başlanması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır (87):

- Gebelik
- AIDS'i tanımlayıcı durum
- Akut fırsatçı infeksiyonlar
- CD4+ T lenfositi sayısı < 200/mm³
- HIV'le ilişkili nefropati
- Akut HIV infeksiyonu
- Hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu
- Hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu

Kullanımı onay almış olan antiretroviral ilaçlar tablo 6'da gösterilmiştir (91).

Yeni tanı almış HIV enfekte hastalarda HIV subtip tayininin ve bazal genotipik antiretroviral ilaç direncinin yapılması önerilmektedir. Hastalarda bazal CD4 sayısının ve plazma HIV RNA düzeylerinin saptanması ve bu ölçümlerin periyodik olarak izlemi, eşlik eden HBV ve/veya HCV koenfeksiyonları, HIV ile ilişkili nefropati varlığının ve kardiyovasküler hastalık riskinin araştırılması birincil değerlendirmede yer almalıdır (87,88). Daha önce tedavi almamış hastalarda başlangıç ART rejim önerileri Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 6. Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar (91)

Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)	**Proteaz inhibitörleri (PI)**
Abakavir (ABC)	Atazanavir (ATV)
Didanozin (ddI)	Darunavir (DRV)
Emtrisitabin (FTC)	Fosamprenavir (FPV)
Lamivudin (3TC)	İndinavir (IDV)
Stavudin (d4T)	Lopinavir (LPV)
Tenofovir (TAF*,TDF**)	Nelfinavir (NFV)
Zidovudin (AZT)	Ritonavir (RTV)
	Sakinavir (SQV)
	Tipranavir (TPV)
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)	**İntegraz inhibitörleri (INSTI)**
Delavirdin (DLV)	Dolutegravir (DTG)
Efavirenz (EFV)	Elvitegravir (EVG)
Nevirapin (NVP)	Raltegravir (RAL)
Rilpivirin (RPV)	
Giriş inhibitörleri	**Farmakokinetik güçlendiriciler**
Enfuvirtid (T-20)	Kobisistat (COB)
Maravirok (MVC)	Ritonavir (RTV)

*TAF: Tenofovir alefanamid fumarat, **TDF: Tenofovir disproksil fumarat

Tablo 7. Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, EACS rehberi (88)

ÖNERİLEN REJİMLER
2 NRTI + INSTI ABC/3TC/DTG TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG TAF/FTC/EVG/c veya TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL
2 NRTI + NNRTI TAF/FTC/RPV veya TDF/FTC/RPV (Ancak CD4 sayısı >200 hücre/ mm³ ve HIV RNA <100.000 kopya/mL ise kullanılmalıdır.)
2 NRTI + PI/r veya PI/c TAF/FTC veya TDF/FTC + DRV/c veya + DRV/r
ALTERNATİF REJİMLER
2 NRTI + INSTI ABC/3TC + RAL
2 NRTI + NNRTI ABC/3TC + EFV (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) TDF/FTC/EFV
2 NRTI + PI/r veya PI/c ABC/3TC + ATV/c veya + ATV/r (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) TAF/FTC veya TDF/FTC + ATV/c veya ATV/r (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) ABC/3TC + DRV/c veya + DRV/r TAF/FTC veya TDF/FTC + LPV/r
DİĞER KOMBİNASYONLAR
3TC + LPV/r RAL + DRV/c veya + DRV/r (Sadece CD4 sayısı >200 hücre/ mm³ ve HIV RNA <100.000 kopya/mL olanlarda.)

Tablo 8. Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, DHHS rehberi (87)

ÖNERİLEN REJİMLER
INSTI temelli rejimler: DTG/ABC/3TC -sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda (AI) DTG + TAF/FTC (AII) veya DTG + TDF/FTC (AI) EVG/c/TAF/FTC (AI) veya EVG/c/TDF/FTC (AI) RAL + TAF/FTC (AII) veya RAL + TDF/FTC (AI)
PI temelli rejimler: DRV/r + TDF/FTC (AI) veya DRV/r + TAF/FTC (AII)
ALTERNATİF REJİMLER
NNRTI + 2 NRTI: EFV/TDF/FTC (BI) EFV + TAF/FTC (BII) RPV/TDF/FTC (BI) veya RPV/TAF/FTC (BII) –Tedavi öncesi HIV RNA < 100000 kopya/mL and CD4 sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda
PI + 2 NRTI: (ATV/c veya ATV/r) + TDF/FTC (BI) veya TAF/FTC (BII) DRV/c (BIII) veya DRV/r (BII) + ABC/3TC -HLA-B*5701 negatif olanlarda DRV/c + TDF/FTC (BII) veya TAF/FTC (BII)
DİĞER KOMBİNASYONLAR
HIV RNA <100000 kopya/mL ve HLA-B*5701 negatifse: ATV/c (CIII) veya ATV/r (CI) + ABC/3TC EFV + ABC/3TC (CI) RAL + ABC/3TC (CII)
TAF, TDF, ABC kullanılamadığında dikkate alınacak rejimler: DRV/r + RAL (BID) (CI) -HIV RNA <100000 kopya/mL and CD4 sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda LPV/r + 3TC (BID) (CI)

Kombinasyonda abakavir yer alacaksa, abakavirle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu riskinin değerlendirilmesi için hastalarda HLA-B*5701 haplotipinin araştırılması önerilmektedir. Ayrıca abakavir kullanımıyla artmış myokard infarktüsü riskini bildiren çalışmalar vardır. Yine lopinavir/r kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan grupta kullanımından kaçınılması gereken ajanlardandır (87,88,92).

Yaşlılarda, osteoporoz ya da böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olanlarda, TDF içeren kombinasyonlar yerine TAF içeren versiyonu ile değiştirilmesi önerilmektedir (88).

Efavirenz içeren tedavi kombinasyonları, efavirenzin santral sinir sistemi üzerindeki yan etkileri, psikiyatrik semptomları şiddetlendirme potansiyeli ve intihar eğilimiyle ilişkili olabileceği yönündeki bildirimler dikkate alınarak kullanılmalıdır (93).

2.8.2.Tedavi takibi

ART'ye başlandığında veya daha önceki tedavi rejimi değiştirildiğinde plazma HIV RNA düzeyine 2-8 hafta sonra bakılması önerilir. Sonrasında ise her üç ayda izlem sürdürülmelidir. ART altındaki hastalar, en az iki yıl boyunca immünolojik olarak stabilse ve viral yükleri sürekli baskılanmış ise 6 ayda bir HIV RNA izlemi yeterlidir. CD4 hücre sayısı, tedaviye başlandıktan sonraki ilk iki yıl içinde 3-6 ayda bir izlenmelidir. İki yıllık ART tedavisinden sonra HIV RNA düzeyleri sürekli baskılanmış durumdaysa, CD4 hücre sayısı 300-500/mm³ ise CD4 sayısının yılda bir izlemi yeterliyken CD4 hücre sayısı >500/mm³ ise izlem aralığı opsiyoneldir (94).

2.9. Temas Öncesi ve Sonrası Proflaksi

HIV'de temas öncesi proflaksi uygulaması çalışmaları MSM'ler, partneri HIV pozitif olan heteroseksüel erkek ve kadınlar, seks işçileri ve intravenöz ilaç kullanıcıları gibi yüksek riskli gruplarda yürütülmüş ve çalışmalar sonucunda FDA Temmuz 2012'de TDF/FTC kombinasyonunu cinsel yolla HIV bulaşma riski olan bireylerin güvenli seks davranışıyla birlikte kullanımı için onaylamıştır (95).

Temas sonrası proflaksi (TSP) önerilen durumlar Tablo 9'da verilmiştir (88).

Tablo 9. HIV ile temas sonrası proflaksi önerilen durumlar (88)

Risk	**Temasın niteliği**	**Kaynak kişinin durumu**
Kan	İV[1] veya İM[2] iğne ya da intravasküler gereç ile subkütan veya intramusküler penetrasyon	HIV pozitif veya serolojik durumu bilinmiyor, fakat HIV için risk faktörleri mevcut
	Kesici alet (lanset), İM[2] veya subkütan iğne, sütür iğnesi ile perkütan yaralanma. Mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri ile 15 dakikadan daha uzun temas	HIV pozitif
Genital salgılar	Anal veya vajinal seks	Viremik HIV pozitif veya serolojik durumu bilinmiyor fakat HIV için risk faktörleri mevcut. Eğer kaynak kişi ART[3] kullanıyorsa TSP[4] başlanır, HIV VY[5] tekrarlanır ve saptanabiir düzeyin altındaysa TSP[4] sonlandırılabilir.
	Ejakülasyon ile sonlanan oral alıcı	Viremik HIV pozitif
İntravenöz ilaç kullanımı	Şırınga, iğne, hazırlık malzemesi veya herhangi başka bir malzeme paylaşımı	HIV pozitif

[1]İV: intravenöz, [2]İM: intramusküler, [3]ART: antiretroviral tedavi [4]TSP: temas sonrası proflaksi, [5]VY: viral yük

TSP'ye ideal başlama zamanı temastan sonraki ilk 4 saattir ve bu süre 48-72 saati geçmemelidir. TSP'nin süresi 4 haftadır. Standart TSP rejimi şöyledir: TDF/FTC (alternatif: ZDV/3TC) + RAL günde iki kere veya + DRV/r qd veya + LPV/r günde iki kere. TDF/FTC + DTG rejimi de alternatif olarak düşünülebilir (88).

2.10. Perinatal Geçişin Önlenmesi

Günümüzde virolojik, immünolojik ve klinik parametrelerden bağımsız olarak, HIV ile enfekte tüm gebelere ART başlanması önerilmektedir. HIV ile enfekte gebelerin tedavisindeki amaç, anneye en uygun tedavi olanağını sunmak, 3. trimesterde, özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek ve anneden bebeğe HIV bulaşmasını önlemektir. 34-36. haftalarda HIV RNA>50 kopya/ml olan gebelere sezaryenle doğum önerilmeli, yine bu hasta grubuna doğum sırasında intravenöz zidovudin verilmelidir (88).

2.11. D VİTAMİNİ

Vitamin, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitaminidir. D vitamini, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Vitamin D kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemektedir (96).

2.11.1. D Vitamininin Sentezi ve Metabolizması

D vitamininin iki türevi vardır. 7-dehidrokolesterol'den türeyen vitamin D3 (kolekalsiferol) ve ergosterol'den türeyen vitamin D2 (ergokalsiferol)'dir. Bitkisel kökenli D2 vitamini morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. D2 ve D3 vitaminlerinin her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (97).

İnsan vücudunda bulunan D vitaminin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Karaciğerde sentez edilen kolesterol, deride 7-dehidrokolesterole (7-DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas edince yüksek enerjili morötesi ışınlar epidermisi geçer ve 7-DHC tarafından absorbe edilir. Deride yapılan D3 vitamini bir D vitamini bağlayıcı proteine (D-binding protein, DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. Hayvansal besinlerden alınan D3 ve bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini safra asitlerinin varlığıyla proksimal ince bağırsaktan emilir. Hem deride sentezlenen hem de sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra aynı şekilde metabolize edilir. Karaciğere gelen D vitamini, 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksiergokalsiferole [25(OH)D2] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür. 25(OH)D3 kalsidiol olarak bilinir ve vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml arasında değişir (96,98).

Kalsidiol, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir. Proksimal tübül hücrelerinde serbestleşir ve 1 α-hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)2D] dönüşür. D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli, kalsitriol olarak bilinen 1,25(OH)2D vitaminidir. Kalsitriol kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumludur. Parathormon (PTH), 1α-hidroksilaz enziminin en önemli regülatörüdür (99). Düşük serum 25(OH)D3 vitamini konsantrasyonu D vitamini eksikliğini gösterirken, 1,25(OH)2D seviyeleri genellikle düşük 25(OH)D karşısında normal veya yükselmiş seviyelerde tutulur (100).

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder (96,98):

-Bağırsaklarda 1,25(OH)2D vitamininin etkisi, ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarır.

-1,25(OH)2D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistiktir. Hem PTH hem de 1,25(OH)2D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin

yüzeyinde RANK (receptor activator of nuclear factor) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

-1,25(OH)2D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir.

2.11.2. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler

İnsan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Karaciğer, somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri ile süt, yumurta sarısı, brokoli, yeşil soğan, su teresi ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden zengindir. Mevsimler, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı da önemlidir. Yaklaşık 33° enlemin kuzeyinde ve güneyinde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hemen hiç olmamaktadır (9). Artmış deri pigmentasyonu, ileri yaş ve topikal güneş kremleri kullanılması gibi birçok faktör derideki bu üretimi azaltmaktadır (100,101). Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin, obez kişilerde yağlı dokuda birikmesi nedeniyle daha düşük düzeylerde görüldüğü bildirilmiştir (102,103).

D vitamini eksikliğine neden olabilecek faktörler şöyle sıralanabilir (11):

- Koyu ten
- Obezite
- Kış mevsimi
- Güneşe maruziyetin az olması
- D vitamini alımının az olması
- Damar içi madde kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- Sigara kullanımı
- Böbrek hastalığı
- Karaciğer hastalığı
- Malabsorbsiyon

2.11.3. D Vitamininin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

D vitamini kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasında merkezi bir rol oynamasının yanında iyi bir immünmodülatördür (8,104,105). VDR, T ve B lenfositler, monositler ve dendritik hücreler dahil bağışıklık sisteminin birçok hücresi üzerinde bulunabilir (5,106-108).

Kalsitriol olarak bilinen 1,25(OH)2D vitamini, makrofaj aktivasyonununda önemli role sahiptir ve sitotoksik aktiviteyi arttırmaktadır (109). Makrofajlar IFN-γ (interferon-gama) ile aktive olduktan sonra 1-α hidroksilaz enzimi, dolaşımdaki 25(OH)D2'yi aktif metabolit olan 1,25(OH)2D'ye çevirir (110). Aktif D vitamini, aktive T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktive B lenfositlerden immünglobülinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun kontrol edilmesine yardımcı olur (105).

Aktive edilmiş monositler ve makrofajlar, aynı zamanda 1,25(OH)2D'ye bağımlı antimikrobiyal peptit olan katelisidini üretir (111). Son çalışmalar, katelisidinin tüberküloza ve muhtemelen HIV ve diğer viral enfeksiyonlara karşı immün cevaptaki merkezi rolünü göstermektedir. İn vitro çalışmalar da katelisidinin CD4+ T hücreler ve makrofajlarda HIV replikasyonunun inhibisyonundaki yeteneğini göstermektedir (111-115).

D vitaminin eksikliği olanlarda invaziv pnömokokal enfeksiyonlar, meningokokal enfeksiyonlar, A grubu streptokokal enfeksiyonlar da sık görülmektedir (116).

Enfeksiyonların tedavisinde D vitamini 150 yıldan daha fazla bir süredir kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar D vitamininin HIV'in de dahil olduğu ciddi enfeksiyonlarda, bağışıklık sistemine destek olmadaki potansiyel rolünü göstermektedir (8,112,117). D vitamininin granülomatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu ve alveoler makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığı da gösterilmiştir (118,119).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışma kapsamına, 1 Ocak 2015 ve 1 Ekim 2016 tarihleri arasında polikliniğimizce takip edilen, 18 yaş ve üzeri, antiretroviral tedavi öncesi D vitamini düzeyine bakılmış HIV pozitif hastalar dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan 93 HIV pozitif hastanın verileri retrospektif olarak irdelenmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (HNEAH KAEK 2016/KK/100).

3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntemler

Çalışma için olgu rapor formu oluşturuldu. Hastalara ait verilere, hasta takip dosyaları ve hastanemizin bilgisayar sistemindeki kayıtlardan ulaşıldı. Elde edilen veriler hazırlanan olgu formlarına aktarıldı.

Olgu rapor formlarına hastaların başvuru tarihleri, demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek hastalığı, kronik hepatit B, kronik hepatit C enfeksiyonu, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar), madde kullanımı, HIV enfeksiyonunun olası bulaş zamanı, D vitamini eksikliği için öngörülen risk faktörleri (koyu ten, sık hamilelik, malabsorpsiyon, glukokortikoid kullanımı, sigara ve alkol kullanımı), D vitamini eksikliği sonucu oluşabilen belirti ve bulguları (depresyon, kemik-eklem ağrısı, baş ağrısı, kas krampları, halsizlik, yüksek tansiyon, konsantrasyon eksikliği, kabızlık veya ishal, kilo alma) son bir yıl içinde geçirdikleri üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sayısı kaydedildi. Ayrıca, hastaların başvuru anında bakılan hemogram ve biyokimyasal değerleri, CD4+ T lenfosit sayıları (hücre/mm^3), HIV RNA düzeyleri (IU/ml ve/veya kopya/ml), 25(OH) D vitamini düzeyi (ng/ml), kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümleri irdelendi. HIV'in evresi, koenfeksiyon veya malignite

varlığı, başlanan antiretroviral tedavi, D vitamini replasman tedavisi ile ilgili hasta verileri incelenerek değerlendirmeye alındı.

25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey olarak kabul edildi (100,120,121).

HIV enfeksiyonunun evrelemesi CDC kriterlerine göre yapıldı (65,66).

Dünya Sağlık Örgütü'nün obezite sınıflandırması esas alınarak yapılan vücut (VKİ) hesaplamasında kg/m² cinsinden 0-18.4 arası değerde olan hastalar zayıf, 18.5-24.9 arası normal kilolu, 25.0-29.9 arası fazla kilolu, 30.0-34.9 arası I. sınıf obez, 35.0-39.9 arası II. sınıf obez, 40.0 ve üstü III. sınıf obez kabul edildi (122).

Laboratuvar bulgularında, trombosit sayısı <150.000 K/uL ise trombositopeni; lökosit sayısı <4000 K/uL lökopeni, >11000 K/uL ise lökositoz olarak tanımlandı (123). Kadınlarda hemoglobin düzeyi <12 g/dl, erkeklerde ise <13 g/dl anemi olarak değerlendirildi (124).

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenleri tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney u testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2015-1 Ekim 2016 tarihleri arasında izlenen, tedavi öncesinde D vitamini düzeyine bakılmış olan 18 yaş üstü, 93 HIV pozitif hastanın dosyalarına ulaşıldı.

İlk başvuru anında 25(OH)D vitamini düzeyi ≥30 ng/ml olan 16 (%17.2) hasta, 21-29 ng/ml arasında olan 21 (%22.5) hasta, ≤20 ng/ml olan 56 (%60.2) hasta vardı. En düşük 25(OH)D vitamini düzeyi 3.9 ng/ml, en yüksek 25(OH)D vitamini düzeyi 83.7 ng/ml idi. Ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi 20.64±13.25 olarak belirlendi. Hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri ve dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların 39 (%41.9)'unun 25(OH)D vitamini düzeylerine haziran-ekim aylarında bakılmıştır.

Tablo 10. Hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri ve dağılımı

25(OH)D vitamini düzeyi	**n**	**%**
≥30 ng/ml	16	17.2
21-29 ng/ml	21	22.5
≤20 ng/ml	56	60.2
Toplam	**93**	**100**

Hastaların 10 (%10.8)'u kadın, 83 (%89.2)'ü erkek, yaş ortalaması 37.8±11.6 (18-72 yaş arasında) olarak saptandı. VKİ ortalama 23.6 kg/m² olarak bulundu. Hastaların 3 (%3.3)'ü zayıf, 59 (%63.4)'u normal kiloda, 27 (%29)'si fazla kilolu, üçü (%3.3) I. sınıf obez, biri (%1.1) II. sınıf obez olarak değerlendirildi. Hastaların boy, kilo ve VKİ değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların boy, kilo ve VKİ değerleri

	n	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Boy	93	174.4	175	7.8	154	191
Kilo	93	71.9	72	11.8	40	110
VKİ*	93	23.6	23.4	3.5	15.6	35.4

*VKİ: vücut kitle indeksi

Çalışmamızda 25(OH)D vitamini düzeylerine göre, yaş ve VKİ'nin karşılaştırması yapıldı. Karşılaştırmalarda 25(OH)D vitamini düzeyleri ≥30 ng/ml (yeterli düzey) ve <30 ng/ml (yetersizlik ve eksiklik) olarak iki grup olarak belirlendi. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre yaş ve VKİ'nin dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre yaş ve VKİ'nin dağılımı

25(OH)D vitamini (ng/ml)		Ort[1]	Medyan	SD[2]	Min[3]	Maks[4]	*p*
<30	**Yaş**	37.1	35	11.5	18	72	0.137*
≥30		41.5	37.5	12.1	24	69	
<30	**VKİ[5]**	23.4	23.2	3.7	15.6	35.4	0.103*
≥30		24.3	24.7	2.1	20.7	27.8	

[1]Ort: ortalama, [2]SD: standart sapma, [3]Min: minimum, [4]Maks: maksimum, [5]VKİ: vücut kitle indeksi, **Mann-Whitney U*

Hastalardan 88 (%94.6)'i İstanbul, ikisi (%2.1) Sakarya, biri (%1.1) Balıkesir, biri (%1.1) Bilecik, biri (%1.1) Mersin'de yaşıyordu. İran'lı bir hasta dışında diğerleri Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıydı.

Hastalar komorbiditeleri yönünden irdelendiğinde; 36 (%38.7) hastanın komorbiditesi [4 (%4.3)'ünde diabetes mellitus (DM), 8 (%8.6)'inde hipertansiyon,

ikisinde (%2.1) böbrek hastalığı, dördünde (%4.3) kronik HBV enfeksiyonu, birinde (%0.9) kronik HCV enfeksiyonu, 8 (%8.6)'inde psikiyatrik hastalık, üçünde (%3.3) madde kullanımı, 5 (%5.4)'inde kardiyovasküler hastalık, birinde (%1.1) benign prostat hiperplazisi] vardı. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre komorbid durumların dağılımı açısından değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo13).

Tablo 13. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre komorbid durumların dağılımı

		25(OH)D vitamini düzeyi (ng/ml)		***p***
		<30	**≥30**	
Diabetes mellitus	Yok	73 (94.8)	16 (100.0)	1.00*
	Var	4 (5.2)	0 (0.0)	
Hipertansiyon	Yok	70 (90.9)	15 (93.8)	1.00*
	Var	7 (9.1)	1 (6.3)	
Böbrek hastalığı	Yok	75 (97.4)	16 (100.0)	1.00*
	Var	2 (2.6)	0 (0.0)	
Kronik HBV enfeksiyonu	Yok	75 (97.4)	14 (87.5)	0.136*
	Var	2 (2.6)	2 (12.5)	
Kronik HCV enfeksiyonu	Yok	76 (98.7)	16 (100.0)	1.00*
	Var	1 (1.3)	0 (0.0)	
Psikiyatrik hastalık	Yok	70 (90.9)	15 (93.8)	1.00*
	Var	7 (9.1)	1 (6.3)	
Madde kullanımı	Yok	74 (96.1)	16 (100.0)	1.00*
	Var	3 (3.9)	0 (0.0)	
Kardiyovasküler hastalık	Yok	72 (93.5)	16 (100.0)	0.583*
	Var	5 (6.5)	0 (0.0)	
Diğer	Yok	76 (98.7)	15 (93.8)	0.316*
	Var	1 (1.3)	1 (6.3)	

**Fisher's Exact*

HIV enfeksiyonunun olası bulaş süresi 25 (%26.9) hastada son 2 yıl içinde, 41 (%44.1) hastada 2 yıl ve daha öncesindeydi. Kalan 27 (%29) hastada bu süre bilinmiyordu.

D vitamini eksikliği için risk oluşturabilecek faktörlerden sigara kullanımı 44 (%47.3) hastada, koyu ten 32 (%34.4) hastada, alkol kullanımı 17 (%18.2) hastada, kısa aralıklarla sık hamilelik ve emzirme bir (%1.1) hastada, malabsorbsiyon bir (% 1.1) hastada, glukokortikoid kullanımı bir (%1.1) hastada vardı.

Çalışmamızda D vitamini eksikliği için risk faktörü olabilecek cinsiyet, koyu tenli olma, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve HIV enfeksiyonunun olası bulaş süresinin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 14).

Tablo 14. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre risk faktörlerinin dağılımı

		25(OH)D vitamini düzeyi(ng/ml)		***p***
		<30	**≥30**	
Cinsiyet	**Erkek**	67 (87.0)	16 (100.0)	0.136*
	Kadın	10 (13.0)	0 (0.0)	
HIV bulaş süresi	**< 24 ay**	20 (36.4)	5 (45.5)	0.735*
	≥24 ay	35 (63.6)	6 (54.5)	
Alkol	**İçmiyor**	63 (81.8)	13 (81.3)	1.00*
	İçiyor	14 (18.2)	3 (18.8)	
Sigara	**İçmiyor**	39 (50.6)	10 (62.5)	0.423*
	İçiyor	38 (49.4)	6 (37.5)	
Koyu ten	**Yok**	48 (62.3)	13 (81.3)	0.247*
	Var	29 (37.7)	3 (18.8)	

**Fisher's Exact*

Hastaların polikliniğimize başvurusu anında 52 (%55.9)'sinde D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabilecek belirti ve bulgular saptanmıştı. Bu belirti ve bulgular Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastalarda ilk başvuru anında saptanan D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabilecek belirti ve bulgular

	n	**%**
Halsizlik	33	35.5
Baş ağrısı	19	20.4
Kabızlık veya ishal	15	16.1
Eklem ağrısı	14	15
Depresyon	14	15
Kas krampları	11	11.8
Kemik ağrısı	9	9.7
Kilo alma	7	7.5
Yüksek tansiyon	5	5.8

ÜSYE sayısı açısından irdelendiğinde; 20 (%21.5) hastada bir, 14 (%15) hastada iki, sekiz (%8.6) hastada üç, bir (%1.1) hastada dört kez son bir yıl içerisinde enfeksiyon geçirildiği belirlendi. Çalışmamızda 25(OH)D vitamini düzeylerine göre son bir yılda en az bir kez ÜSYE geçiren hastaların dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 16).

Tablo 16. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre son bir yılda en az bir kez ÜSYE geçiren hastaların dağılımı

En az bir kez ÜSYE[1] geçirme durumu	25(OH)D vitamini düzeyi(ng/ml) <30	≥30	*p*
Geçirmeyenler	42 (54.5)	8 (50.0)	0.790*
Geçirenler	35 (45.5)	8 (50.0)	

[1]ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, **Fisher's Exact*

Laboratuvar bulguları incelendiğinde; hastaların 22 (%23.6)'sinde anemi, 14 (%15)'ünde trombositopeni, 10 (%10.7)'unda lökopeni, 3 (%3.2)'ünde lökositoz, 13 (%13.9)'ünde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, 4 (%4.3)'ünde albümin düşüklüğü, 15 (%16.1)'inde aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, 21 (%22.5)'inde alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, 29 (%31.1)'unda laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, birinde (%1.1) düşük kalsiyum düzeyi, 16 (% 17.2)'sında düşük fosfor düzeyi, birinde (%1.1) yüksek fosfor düzeyi, üçünde (%3.2) alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, 20 (%21.5)'sinde gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği, üçünde (%3.2) kreatinin yüksekliği, birinde (%1.1) PTH düşüklüğü, 2 (%2.1)'sinde azalmış glomeruler filtrasyon hızı (GFR) olduğu görüldü. Çalışmamızda bu laboratuvar bulgularının 25(OH)D vitamini düzeylerine göre karşılaştırması yapıldı. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre ALT değerlerinin ve fosfor değerlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$, $p<0.05$) (Tablo 17).

ALT değerleri 93 hastanın 21 (%22.6)'inde yükselmişti. ALT değerleri yüksek 21 hastadan 12 (%57.1)'sinin 25(OH)D vitamini düzeyleri ≤20 ng/ml, dördünün (%19) 21-29 ng/ml arasında ve 5 (%23.8)'inin ≥30 ng/ml idi. Fosfor değerlerine bakılan 77 hastanın 16 (%20.7)'sında fosfor düzeyleri düşüktü. Bu hastaların 7 (%43.7)'sinin 25(OH)D vitamini düzeyleri ≤20 ng/ml, 5 (%31.2)'inin 21-29 ng/ml arasında ve dördünün (%25) ≥30 ng/ml idi.

Tablo 17. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı

25(OH)D vitamini (ng/ml)		n	Ort	Medyan	SD	Min	Maks	*p*
<30	**Hemoglobin**	77	13,5	14,1	2,0	7	16,4	0.086*
≥30	**(g/dL)**	16	14,3	14,7	2,0	8,5	16,7	
<30	**Trombosit**	77	202,3	213	63,8	15	342	0.607*
≥30	**(K/uL)**	16	221,9	202,5	67,2	129	384	
<30	**WBC**	77	5,7	5,4	1,6	1,4	11	0.250*
≥30	**(K/uL)**	16	6,7	5,9	2,9	2,8	12,8	
<30	**CRP**	52	0,5	0,1	0,9	0,1	4,8	0.153*
≥30	**(mg/dL)**	6	1,9	0,9	2,9	0,1	7,8	
<30	**Protein**	73	7,7	7,8	0,8	5	10	0.488*
≥30	**(g/dL)**	14	7,6	7,6	0,5	6,8	8,6	
<30	**Albumin**	74	4,2	4,3	0,6	2,7	5,3	0.849*
≥30	**(g/dL)**	16	4,2	4,4	0,6	2,6	5,0	
<30	**AST**	77	34,6	22	68,1	9	602	0.575*
≥30	**(IU/L)**	16	31,8	23,5	27,8	14	130	
<30	**ALT**	77	38,5	21	94,8	6	847	**0.029***
≥30	**(IU/L)**	16	44,4	34,5	39,9	18	177	
<30	**LDH**	54	233,9	211	65,1	138	424	0.389*
≥30	**(IU/L)**	8	271,6	253,5	109,4	150	460	
<30	**Ca**	52	9,3	9,4	0,6	8	10,6	0.637*
≥30	**(mg/dL)**	7	9,1	9,1	0,8	7,6	10	
<30	**P**	65	3,5	3,4	0,6	2,4	5,8	**0.029***
≥30	**(mg/dL)**	12	3,1	3,1	0,4	2,4	4	
<30	**ALP**	57	73,9	69	25,2	34	169	0.640*
≥30	**(IU/L)**	12	105	71	110,4	42	447	
<30	**GGT**	63	49,9	23	100,6	9	721	0.612*
≥30	**(IU/L)**	15	66,8	26	112,5	12	432	
<30	**BUN**	75	12,3	12	3,5	5	31	0.542*
≥30	**(mg/dL)**	16	11,7	11	2,7	8	17	
<30	**Kreatinin**	76	0,8	0,8	0,2	0,6	2,6	0.290*
≥30	**(mg/dL)**	16	0,8	0,8	0,1	0,7	1	

Ort: ortalama, SD: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum, WBC: lökosit sayımı, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, Ca: kalsiyum, P: fosfor, ALP: alkalen fosfataz, GGT: gama glutamil transferaz, BUN: kan üre azotu, **Mann-Whitney U testi*

Hastaların başvuru anındaki CD4+ T lenfosit sayısılarının dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir. Hastaların başvuru anındaki CD4+ T lenfosit sayılarının 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 19). CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olanlar ile 200 hücre/mm³ ve üzerinde olanlar 25(OH)D vitamini düzeylerine göre kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 18. Hastaların CD4+ T lenfosit sayılarının dağılımı

CD4+ T lenfosit sayısı	**n**	**%**
≥500 hücre/mm³	35	37.6
200-500 hücre/mm³	38	40.8
<200 hücre/mm³	20	21.5
Toplam	**93**	**100**

Tablo 19. Hastaların başvuru anındaki CD4+ T lenfosit sayılarının 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımı

25(OH)D vitamini düzeyi (ng/ml)	**CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm$^{3)}$**					***p***
	Ort[1]	**Medyan**	**SD[2]**	**Min[3]**	**Maks[4]**	
<30	432.9	387	275.7	5	1190	0.947*
≥30	435.7	362	318.9	58	1083	

[1]Ort: ortalama, [2]SD: standart sapma, [3]Min: minimum, [4]Maks: maksimum **Mann-Whitney U*

Tablo 20. CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olanlar ile 200 hücre/mm³ ve üzerinde olanların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre karşılaştırması

CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm^3)	25(OH)D vitamini düzeyi (ng/ml) <30	≥30	*p*
≥200	62 (80.5)	11 (68.8)	0.323*
<200	15 (19.5)	5 (31.3)	

***Fisher's Exact*

Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki HIV RNA düzeylerinin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre karşılaştırması yapıldı. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre HIV RNA düzeylerinin IU/ml cinsinden dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 21). HIV RNA düzeyleri kopya/ml olarak da hesaplandı ve 100.000 kopya/ml üzerindeki değerlere sahip olanlarla olmayanların 25(OH)D vitamini düzeylerine göre karşılaştırması yapıldı. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 22).

Tablo 21. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre HIV RNA düzeylerinin IU/ml cinsinden karşılaştırması

25(OH)D vitamini (ng/ml)	HIV RNA düzeyi (IU/ml) Ort[1]	Medyan	SD[2]	Min[3]	Maks[4]	*p*
<30	4363463.4	453674	16224201	6746	1x10^8	0.847*
≥30	8221372.7	389844	24661584	1793	1x10^8	

[1]Ort: ortalama, [2]SD: standart sapma, [3]Min: minimum, [4]Maks: maksimum, **Mann-Whitney U*

Tablo 22. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre HIV RNA düzeylerinin kopya/ml cinsinden karşılaştırması

HIV RNA düzeyi (kopya/ml)	**25(OH)D vitamini düzeyi(ng/ml)**		***p***
	<30	**≥30**	
<100.000	25 (32.5)	6 (37.5)	0.773*
>100.000	52 (67.5)	10 (62.5)	

** Fisher's Exact*

Kemik mineral dansitometri ölçümü 8 (%8.6) hastada yapılmıştı. Bu hastalardan üçünün sonuçlarına ulaşılamadı. Kalan beş hastanın ikisinde osteoporoz, birinde osteopeni vardı.

CDC'nin 1993 yılındaki HIV enfeksiyonu sınıflamasına göre A1 kategorisinde 37 (%39.7), A2'de 28 (%30.1), A3'te 9 (%9.6) , B1'de iki (%2.1), B2'de dört (%4.3), B3'te iki (%2.1), C2'de iki (%2.1), C3'te 9 (%9.6) hasta vardı. CDC'nin 2008 yılındaki HIV enfeksiyonu sınıflamasna göre evre 1'de 39 (%41.9) , evre 2'de 32 (%34.4) , evre 3'te 22 (%23.6) hasta vardı.

Hastalar koenfeksiyonlar ve maligniteler açısından değerlendirildiğinde; ikisi akciğer, biri miliyer tüberküloz olmak üzere üç (%3.2) tüberküloz enfeksiyonu; biri kolit, biri retinite neden olan iki (%2.1) sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu; bir PCP; biri nörosifilizle seyreden 11 (%11.8) sifiliz; 7 (%7.5) oral kandidiyaz; 5 (%5.3) kandida özafajit; iki (%2.1) akut HBV enfeksiyonu; bir molluscum contagiosum ve penil intraepitelyal neoplazi birlikteliği; bir dissemine *Mycobacterium avium* complex enfeksiyonu; bir progresif multifokal lökoensefalopati; bir kriptokok menenjiti ve molluscum contagiosum birlikteliği; bir herpes zoster enfeksiyonu saptandı.

Çalışmamızda koenfeksiyonu ya da malignitesi olan hasta sayısı ise 31 (%33.3) idi ve 25(OH)D vitamini düzeylerine göre bu hastaların dağılımı açısından da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 23).

Tablo 23. 25(OH)D vitamini düzeylerine göre koenfeksiyonu ya da malignitesi olan hastaların dağılımı

Koenfeksiyon ya da Malignite	**25(OH)D vitamini düzeyi(ng/ml)**		***p***
	<30	**≥30**	
Yok	50 (64.9)	12 (75.0)	0.565*
Var	27 (35.1)	4 (25.0)	

***Fisher's Exact test*

Takiplerinde ART başlanan 74 (%79.5) hasta vardı. Başlanan tedavi rejimlerinin, hastaların 41 (%44)'inde TDF/FTC/EVG/c, 19 (%20.4)'unda TDF/FTC + DTG, dördünde (%4.3) ABC/3TC/DTG, üçünde (%3.2) TDF/FTC + LPV/r, ikisinde (%2.1) TDF/FTC + RAL, ikisinde (%2.1) DRV/r + TDF/FTC, ikisinde (%2.1) RAL + DRV/r, birinde (%1.1) EFV/TDF/FTC olduğu belirlendi.

Tetkik sonuçlarına göre 12 hastaya D vitamini replasman tedavisi başlandığı görüldü.

5. TARTIŞMA

HIV ile enfekte hastalar arasında, D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmekte, %12 ila %100 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (13). HIV ile enfekte hastalarda D vitamini eksikliğinin multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu, geleneksel risk faktörlerin yanı sıra HIV enfeksiyonuna eşlik eden metabolik komplikasyonlar ve ART'nin farmokolojik etkisinin de risk oluşturduğu belirtilmektedir (125,126).

HIV ile enfekte hastalarda yaptığımız bu çalışmada, olguların % 60.2'sinde D vitamini eksikliği olduğu belirlendi, D vitamini eksikliğine etki edebilecek risk faktörleri irdelendi.

Çalışmamızda ilk başvuru anında 25(OH)D vitamini yeterli düzeyde (≥30 ng/ml) olan 16 (%17.2) hasta, yetersizliği (21-29 ng/ml) olan 21 (%22.5) hasta, eksikliği (≤20 ng/ml) olan 56 (%60.2) hasta tespit edildi. Bearden ve arkadaşlarının çalışmasında, 112 HIV pozitif hastanın %73.2'sinin 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/ml'den düşük olduğu belirtilmiştir (127). Dao ve arkadaşlarının çalışmasında ise 672 HIV pozitif hastanın %70.3'ünün 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/ml'den düşük olduğu saptanmıştır (128). Havers ve arkadaşları tarafından yapılan, Brezilya, Haiti, Malavi, Peru, Güney Afrika, Tayland, Zimbabve ve ABD'den 1571 ART naiv hastanın dahil edildiği çalışmada, 25(OH)D vitamini bakılan 250 hastanın %48.8'inde düzeyin düşük olduğu belirtilmiş, ancak bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak, D vitamini düzeyi 32 ng/ml sınır değer olarak kabul edilmiştir (129). Aydın ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı çalışmada ise 96 HIV pozitif hastanın %83.4'ünde D vitamini eksikliği olduğu belirtilmiştir (130).

İleri yaş ve kadın cinsiyet, D vitamini eksikliği için geleneksel risk faktörleridir (121). Çalışmamızda hastaların cinsiyete göre dağılımında erkek cinsiyet (% 89.2) daha fazla olmakla birlikte, cinsiyet ve D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Dao ve arkadaşlarının çalışmasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğu saptanmış (%76.1), ancak kadın cinsiyetin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (128).

Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 37.8±11.6 olarak bulundu. Havers ve arkadaşlarının çalışmasında, yaş ortalaması 35 olarak bildirilmiştir ve bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (129).

Obezite genel populasyonda D vitamini eksikliği için risk faktörüdür ancak HIV pozitif hastalarda bu genelleme yapılmamaktadır (131,132). Hem obezite hem de düşük vücut ağırlığı, HIV pozitif hastalarda D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (14). Adeyemi ve arkadaşları tarafından yapılan, 1268 HIV pozitif kadın hastanın dahil edildiği çalışmada; hastaların yalnızca %13'ünde D vitamini düzeyinin yeterli (> 30 ng/ml) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada zayıf-normal sınıfında olan kadınların % 54'ünde, fazla kilolu olanların %62'sinde, obez olanların %71'inde D vitamini düzeyinin yeterli olmadığı, daha yüksek VKİ'nin, D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (133). Yine Havers ve arkadaşlarının çalışmasında HIV pozitif hastalarda yüksek VKİ, düşük 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur (129). Canuto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Maceió'da bir hastaneye başvuran 125 HIV pozitif hastanın %24'ünde 25(OH)D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı, fazla kilo ve obezitenin, D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (134). Çalışmamızda hastaların %29'u fazla kilolu, %4.3'ü obez olarak değerlendirildi. VKİ ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasında rol oynayan başlıca steroid hormon olmasının yanında, eksikliği insanlarda bozulmuş β-hücre fonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkilidir (135,136). HIV ile enfekte olmayan hastalarda, D vitamini eksikliği hem tip 2 DM hem de metabolik sendrom için bir risk faktörüdür (137,138). HIV pozitif hastalarda ise D vitamini eksikliği ile tip 2 DM ve metabolik sendrom arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. İnflamasyonun tip 2 DM ve metabolik sendromun gelişiminde önemli bir rolü olduğu göz önüne alınırsa; D vitamininin, HIV pozitif hastalarda da anti-inflamatuar etkiyle tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalığa karşı koruyucu olduğu söylenebilir (139,140). Szep ve arkadaşlarının Modena'da 1811 HIV pozitif hastada yaptıkları çalışmada; D vitamini eksikliğinin, tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bulunmuştur

(141). Çalışmamızda hasta kayıtlarından ulaşılabildiği kadarıyla 36 hastada komorbidite saptandı. Hastaların %4.3 DM, %8.6 hipertansiyon, %2.1 böbrek hastalığı, %4.3 kronik HBV enfeksiyonu, %0.9 kronik hepatit C virüs enfeksiyonu, %8.6 psikiyatrik hastalık, %3.3 madde kullanımı, %5.4 kardiyovasküler hastalık vardı. Ancak bu durumların D vitamine düzeyine göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı.

D vitamininin immünmodülatör ve antiinflamatuar etkileri kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda da bildirilmiştir. Aynı zamanda kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda, D vitamini eksikliği insidansı yüksektir; bu durumun HCV'nin sitokin indüksiyonu veya oksidatif stres yoluyla, 25 hidroksilasyon üzerindeki etkisinden ve virüsün 25(OH)D'yi baskılayabileceğinden kaynaklandığı hipotezi ileri sürülmektedir (142). Terrier ve arkadaşlarının çalışmasında HIV/HCV koenfekte hastaların %85'inde D vitamini düzeyinin yeterli olmadığı belirtilmektedir (143). Mueller ve arkadaşlarının 211 HIV pozitif hastayı dahil ettiği çalışmasında ise HCV seropozitifliği, düşük 1,25(OH)2D düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (144).

D vitamini metabolizması ile HBV enfeksiyonu arasındaki ilişki ise HCV enfeksiyonu kadar karakteristik değildir (145). Avihingsanon ve arkadaşlarının çalışmasında HIV/HBV koenfekte hastaların %84'ünde D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı belirtilmiştir (146). Yaptığımız literatür incelemesinde; HIV ile HCV veya HBV koenfeksiyonunda D vitamini düzeyini gösteren çalışma saptanmış, ancak HIV enfekte hastalarda HBV veya HCV konenfeksiyonunun D vitamini düzeyinin azalmasına katkıda bulunup bulunmadığını gösteren çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda yer alan HBV veya HCV koinfekte hasta sayısı düşük olmakla birlikte bu durumların D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

D vitamininin, hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilgili işlevleri de keşfedildikten sonra nörolojik ve psikiyatrik patolojilerdeki rolleri tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda D vitamininin nöronların büyüme, gelişme ve farklılaşmasında önemli rol oynadığı; bu duruma ikincil olarak yaşamın erken dönemlerinde D vitamini eksikliğinin birçok nöropsikiyatrik hastalığın insidansında artışa neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (147). HIV ve AIDS'li hastalarda majör

depresyon prevalansının, genel populasyonun çok üzerinde (%15-40) olduğu tahmin edilmektedir (148). Adeyemi ve arkadaşlarının çalışmasında ise HIV pozitif kadınlarla, HIV ile enfekte olmayan kadınlar arasında depresyon varlığı ve depresyonun D vitamini düzeylerine göre dağılımında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (133).

Çalışmamızdaki hastaların %3.3'ünde madde kullanma öyküsü vardı. Bu hastaların hiçbirinde D vitamini düzeyi yeterli değildi. Özellikle damar içi madde kullacılarının beslenme koşullarının kötü olduğu, sağlık hizmetine ulaşmalarının güç olduğu, bu nedenle de D vitamini eksikliğinin normal populasyona göre bu kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (149). Lambert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada damar içi madde kullananların %29'unun HIV pozitif olduğu ve kohortun %74'ünde D vitamini düzeyinin yeterli olmadığı bildirilmiştir. Medyan D vitamini düzeylerinin HIV ile enfekte olan ve olmayanlar arasında benzer olduğu, damar içi madde kullanımıyla D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki görülmediği belirtilmiştir (150).

D vitamini eksikliğine katkıda bulunan faktörler arasında, mevsim ve enlem, deri rengi ve güneşe maruz kalma sayılabilir; ancak D vitamini reseptöründeki polimorfizmler ve DBP'deki değişiklikler nedeniyle bu durum komplike hale gelmektedir (104,151). D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenir ve diyetle alınır. Koyu tene sahip kişiler doğal güneş korumasına sahiptir ve açık tenli kişilerle aynı miktarda D vitamini üretmek için bu kişilerin en az üç ila beş kat daha fazla güneş ışığına maruz kalmaları gerekir (152). Dao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, HIV pozitif hastaların %30.2'sinin siyah ırktan olduğu saptanmış olup, siyah ırktan olmanın D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (128). Havers ve arkadaşlarının çalışmasında ise HIV pozitif hastaların %70'inin siyah ırktan olduğu belirtilmiş, farklı ırkların D vitamini düzeylerini anlamlı bir şekilde etkilemediği bildirilmiştir (129). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu İstanbul'da yaşamaktaydı. İstanbul, 41^0 kuzey pareleli, 28^0 doğu meridyeninde yer alır ve bu lokalizasyon haziran-ekim ayları arasında yeterli ultraviyole B ışını oluşturacak güneş ışığına sahiptir (130). Çalışmamızdaki hastaların %41.9'unun D vitamini düzeylerine haziran-ekim aylarında bakılmıştı ve hastaların %34.4'ünün

koyu tenli olduğu belirlendi. Koyu tenli olmayla D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızdaki hastaların %47.3'si sigara kullanmaktaydı. D vitamini düzeyi yeterli olmayan hastaların sigara kullanma oranı ise %49.4 olarak belirlendi. Sigara kullanımı, yaygınlığı giderek artan kronik bir hastalıktır ve önlenebilir fiziksel hastalıkların başlıca nedenlerinden biridir. Sigara kullanımı ile D vitamini eksikliği arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (153,154). Allavena ve arkadaşlarının yaptığı Fransa'da 2994 HIV pozitif hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların %86.7'sinde D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı, bu hastalarda sigara kullanma oranının %43.7 olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, sigara kullanımının D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise sigara kullanımı ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

HIV pozitif hastalarda alkol kullanımı, genel populasyondan daha yüksektir (156). Kronik alkol kullanımının, HIV pozitif hastalarda viral replikasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin üretimini artırdığı bildirilmektedir (157). Anlamlı karaciğer hasarı olmayanlarda bile kronik alkol kullanımında, D vitamini düzeylerinde azalma olmaktadır (158). Çalışmamızda hastaların %17'si alkol kullanmaktaydı. Alkol kullanımı ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi klinik tablosuna neden olmaktadır. Osteomalazide en belirgin yakınma; pelvis, omurga ve kostaları içeren yaygın ağrıdır. Palpasyonla da hassasiyet ve ağrı ortaya çıkabilir. Osteomalazinin diğer önemli klinik bulgusu da proksimal kas güçsüzlüğüdür (121). Çalışmamızdaki hastaların ilk başvuru anındaki D vitamini eksikliğiyle ilişkili olabilecek belirti ve bulgulardan en sık görüleni halsizlikti (%55.9). Bunu sırasıyla baş ağrısı, kabızlık veya ishal, eklem ağrısı, depresyon, kas krampları izledi.

Düzenlenmesinde D vitamininin önemli bir rol aldığı doğal bağışıklık sistemi, enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattıdır. Virüsle enfekte hücreleri yok etme kabiliyetine sahip, doğal öldürücü hücreler gibi bağışıklık hücrelerinden oluşmakta,

sitokinlerin dendritik hücreler tarafından üretilmesiyle bağışıklık hücrelerini enfeksiyon bölgesine getirmektedir (159). Ginde ve arkadaşlarının yaptığı 18883 denek içeren kesitsel bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyleri olan bireylerin üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme olasılığı, yeterli düzeyde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (160). Çalışmamızda da hastaların %46.2'si, son bir yıl içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmişti. D vitamini düzeyi ile son bir yılda en az bir kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda CD4+ T lenfosit sayısı, hastaların %21.5'inde 200 hücre/mm³'ün altında, %40.8'inde 200-500 hücre/mm³ arasında, %37.6 ise 500 hücre/mm³ üstünde olduğu belirlendi. CD4+ T lenfosit sayısı ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olanlar ile 200 hücre/mm³ ve üzerinde olanlar D vitamini düzeylerine göre kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Monositlerde, uyarılmış makrofajlarda, dendritik hücrelerde, T ve B lenfositlerde, doğal öldürücü hücrelerde VDR bulunur. Ek çalışmalar D vitamininin adaptif immün sistemi, T hücresi aktivasyonuna, antijen sunan hücrelerin fenotipi ve fonksiyonuna direkt etki yoluyla düzenlediğini göstermektedir (161,162). D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki bu etkileri göz önüne alınırsa, CD4+ T lenfosit sayısıyla D vitamini düzeyi arasında ilişki kurmak mümkündür. Ross ve arkadaşlarının yaptığı, Cleveland'da bir üniverste hastanesine başvuran 149 HIV pozitif hastanın dahil edildiği çalışmada, CD4+ T lenfosit sayısı ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (163). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise 274 HIV pozitif hastada, CD4+ T lenfosit sayısı ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (164).

Çalışmamızda hastaların ilk başvuru anındaki HIV RNA düzeylerinin ortalaması D vitamini düzeyi yeterli olanlarda yaklaşık 8 milyon IU/ml iken, yeterli olmayanlarda yaklaşık 4 milyon IU/ml idi. Çalışmamızda HIV RNA düzeyleri kopya/ml olarak da hesaplandı ve 100.000 kopya/ml üzerindeki değerlere sahip olanlarla olmayanların karşılaştırması yapıldı. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı Bizim bulgularımızın aksine çalışmalar, D vitamininin viral

yükü azaltmada rolü olduğunu göstermektedir. D vitamininin bu rolü katelisidinin aktivasyonuyla açıklanabilir. Katelisidin, makrofajların lizozomlarında ve nötrofillerin sekonder granüllerinde bulunan antimikrobiyal bir peptiddir (165). D vitamini, bakteri, mantar ve virüslere karşı geniş spektrumlu mikrop öldürücü aktivite gösteren katelisidinin genetik ifadesini düzenler. İnsanlarda sadece bir katelisidin, ‘‘LL-37’’ tespit edilmiştir (166). Çalışmalar, LL-37'nin HIV’in viral replikasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (167). Gichuci ve arkadaşlarının çalışmasında ART’den bağımsız olarak HIV RNA düzeyi 100.000 kopya/ml üzerinde olanların %46.3’ünde D vitamini düzeyi eksik, %36.5’inde yetersiz, %17 sinde ise yeterli olduğu belirtilmiştir (159). Kim ve akadaşlarının çalışmasında HIV viral yükünün 50 kopya/ml’nin üstünde olması ile D vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (164).

Çalışmamızdaki hastaların sadece 5 tanesinin KMD ölçümü sonuçlarına ulaşıldı ve bu hastaların ikisinde osteoporoz, birinde osteopeni vardı. Yetişkinlerde D vitamini eksikliği osteomalaziye neden olabilir ve bu osteomalazi yeni oluşan osteoidin yetersiz mineralizasyonu ile karakterizedir. D vitamini eksikliği, sekonder hiperparatiroidiye neden olur ve sonucunda kemik yıkımında ve kemik kaybında artış görülür (168). Serum PTH ile serum 25(OH)D vitamini arasında negatif bir korelasyon vardır (169,170). Sekonder hiperparatiroidizme neden olduğundan düşük 25(OH)D düzeylerinin, düşük KMD’ye katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (171). HIV ile ilişkili kemik kaybının patogenezi karmaşıktır ve multifaktöriyeldir. Kemik kaybı, T hücreleri, osteoklastlar ve osteoblastlar arasındaki patofizyolojik etkileşimlerle, hem HIV enfeksiyonun hem de ART’nin etkisiyle ortaya çıkar. Ek olarak kemik kaybı, yaygın olarak HIV enfeksiyonuyla ilişkili malnütrisyon, malorbsorbsiyon, hipogonadizm, kalsiyum ve D vitamini eksikliği gibi durumlardan kaynaklanabilir (172). Yin ve arkadaşlarının yaptığı, ABD’de 6 bölgeden premenapozal HIV pozitif kadınların dahil edildiği çalışmada, düşük KMD, D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (173). Sherwood ve arkadaşlarının çalışmasında ise D vitamini eksikliği olan 187 HIV pozitif hastada, D vitamini eksikliği ile düşük KMD arasında ilişki görülmemiştir (174).

CDC'nin 1993 yılındaki HIV enfeksiyonu sınıflamasına göre, çalışmamızdaki hastaların %39.7'si A1, 2008 yılındaki sınıflamasına göre ise %41.9'u evre 1 olarak değerlendirildi. Hastalarımızın erken dönemde başvurması HIV farkındalığının toplumumuzda artmış olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda olguların 31 (%33.3)'inin HIV enfeksiyonunun yanı sıra başka bakteriyel, fungal, viral enfeksiyona sahip olduğu belirlendi. Yapılan analiz sonucunda D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. HIV, bağışıklık fonksiyonunda ilerleyici bir bozulma ile karakterizedir. Bu bozulmaya engel olabilecek müdahaleler, HIV hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Çalışmalar, D vitamininin HIV hastalığının ilerlemesi ya da sağkalımı ile ilişkisini incelemiştir. Theodorou ve arkadaşlarının 2044 HIV pozitif hastayla yaptıkları çalışmada, hastaların %65.5'u CDC sınıflamasına göre A kategorisinde iken % 17.5'u B, % 16.9'u C kategorisinde olduğunu belirlemişlerdir. Hastalığın ileri evrede olmasının, D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (175). Mehta ve arkadaşlarının 884 HIV pozitif gebeyi dahil ettiği çalışmasında, DSÖ HIV sınıflaması kullanılmış, düşük D vitamini düzeylerinin, hastalığın evre III'e ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (3). Haug ve arkadaşlarının 53 HIV pozitif hastayı dahil ettiği çalışmada ise, hastaların 1,25(OH)2D vitamini düzeylerine bakılmış, D vitamini eksikliği olanların daha kısa sağkalım süreleri olduğu saptanmıştır (176).

Sudfeld ve arkadaşlarının 1103 HIV pozitif hastada yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği ile pulmoner tüberküloz ve oral kandidiyaz gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (177). Canuto ve arkadaşlarının çalışmasında fırsatçı enfeksiyonu olan hastaların ortalama D vitamini düzeyi, olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur (134). Sherwood ve arkadaşlarının çalışmasında ise D vitamini eksikliği olan 187 HIV pozitif hastada, D vitamini eksikliği ile solunum yolu hastalıkları, cilt dışındaki maligniteler, hastanede yatış ya da mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (174).

Çalışmamızda ALT değerlerinin 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu durum, D vitamini hidroksilasyonunun karaciğerde meydana gelmesi ve HIV enfeksiyonunun

karaciğere zarar vermesi sonucunda D vitamini düzeyinin düşmesiyle açıklanabilir (159). Nairobi'de bir üniversite hastanesine başvuran ART almayan 57 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, D vitamini eksikliği olanların %42.8'inde ALT yüksekliği saptanmıştır. Bu çalışmada, eksik D vitamini düzeylerinin serumdaki karaciğer enzimlerinin yükselmesiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (159). Dao ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı diğer bir çalışmada ise 672 HIV pozitif hastanın 481 (%71.5)'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Hastaların %9.9'unda ALT yüksekliği, %16'sında AST yüksekliği saptanmış, D vitamini eksikliği olan ve olmayan iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (128).

D vitamini eksikliğinin en ciddi komplikasyonlarından biri hipofosfatemidir (178). PTH, 1.25(OH)2D vitamini ve fibroblast growth factor 23 (FGF23), intestinal ve renal fosfor emilimi ve kemik metabolizmasına etki ederek serum fosfor düzeyini regüle eder. Fosfor ve bu hormonların düzeyi negatif feedback mekanizmalarla düzenlenir. Bu mekanizmalarda bozulma olması, özellikle FGF23 düzeyinin artması, 1,25(OH)2D eksikliğine ve hipofosfatemiye neden olur. Bununla birlikte D vitamini ve fosfor metabolizması arasındaki ilişki tam anlamıyla açıklanmış değildir (179). Çalışmamızda fosfor değerlerinin, 25(OH)D vitamini düzeylerine göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Literatür incelememize göre HIV pozitif hastalarda P düzeyi ve D vitamini ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda HIV pozitif hastalarda D vitamini düzeyine etki eden çok sayıda parametrenin irdelenmiş olması ve ülkemizde bu konuda çalışma bulunmaması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkısı önemlidir. Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık ise kısa bir zaman diliminindeki hastaların dahil edilmesi nedeniyle değerlendirilen hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak D vitamini eksikliği, HIV pozitif kişilerde yaygın olarak görülmektedir. Bu durumun hastalığın kendisine ve beraberinde izlenen patolojilere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki hastalarda yaş, cinsiyet, obezite gibi geleneksel risk faktörleri D vitamini düzeyleriyle ilişkili bulunmamış, sadece ALT ve fosfor düzeyleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu sonuç, D vitamini eksikliğinin çalışmamıza dahil edilen HIV

pozitif hastalarda yüksek oranda saptanmış olması ya da değerlendirilen hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanmış olabilir. ALT ve fosfor düzeyleri ve D vitamini arasındaki ilişkiyi gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. HIV pozitif hastaların ilk değerlendirmesinde D vitamini düzeylerine bakmak ve D vitamini eksikliği saptandığında replasman tedavisine başlamak hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1)Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1483-502.

2) Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):865-67.

3) Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM. Vitamin D Status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia and mortality. Plos one. 2010;5(1):e8770.

4) DeLuca HF. Metabolism and molecular mechanism of action of vitamin D: 1981. Biochem Soc Trans. 1982;10(3):147-58.

5) Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab. 1983;57(6):1308-10.

6) Adams JS, Liu PT, Chun R, Modlin RL, Hewison M. Vitamin D in defense of the human immune response. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117:94-105.

7) Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. J Immunol. 2007;179(4):2060-63.

8) Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? Nutr Rev. 2006;64(5):226-33.

9) Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5: 51–108.

10) Holick MF. Vitamin D: D-Lightful health perspective. Nutr Rev. 2008;66:182–94.

11) Escota GV, Cross S, Powderly WG. Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected populations. In: Hruz PW, LeRoith D, eds. HIV and Endocrine Disorders Philadelphia: Elsevier, 2014;743-59.

12) Dubé MP. Disorders of glucose metabolism in patients infected with human immunodeficiency virüs. Clin Infect Dis. 2000;31(6):1467-75.

13) Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-infected patients. Curr HIV/AIDS Rep. 2011;8(3):133-41.

14) Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. AIDS Research and Therapy. 2010;7(40):1–6.

15) Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med. 1981;305(24):1439-44.

16) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med. 1981;305(24):1425-31.

17) Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Bontempo FA. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. Lancet. 1983;1(8318):213-14.

18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1982;31(26):353-4,360-1.

19) Essex M, McLane MF, Lee TH, Falk L, Howe CW, Mullins JI, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. Science.1983;220(4599):59-62.

20) Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science. 1984;225(4664):840-42.

21) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 1986;233(4761):343-46.

22) 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. 1988; 391:594-97.

23) Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Curr Open Virol. 2016;18:50-56.

24) Reitz M, Gallo R. Human Immunodeficiency Viruses. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 2054-65.

25) Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. AIDS. 2011;25(5):679-89.

26) Griffith BF, Campbell S, Caliendo AM. Human immunodeficiency viruses. In: Versalovic J, Caroll KC, Guido F, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press, 2011; 1302-22.

27) Yilmaz G, Midilli K, Turkoglu S, Bayraktaroğlu Z, Kuşkucu AM, Ozkan E, et al. Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. Int J Infect Dis. 2006; 10(4):286-90.

28) World Health Organization, Global Health Observatory (GHO) data, HIV/AIDS 2015. [erişim 8 Mart 2017]. http://www.who.int/gho/hiv/en/

29) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The global HIV/AIDS pandemic, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55:841.

30) UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2013. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). [erişim 9 Mart 2017]. http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf

31) UNAIDS Global AIDS Update, 2016. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). [erişim 9 Mart 2017]. http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

32) Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV: Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi. 2016;9(1):6-11.

33) Tümer A. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma, 2016. [erişim 9 Mart 2017]. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_AT_2016.pdf

34) Samuel MC, Hessol N, Shiboski S, Engel RR, Speed TP, Winkelstein W Jr. Factors associated with human immunodeficiency virus seroconversion in

homosexual men in three San Francisco cohorts. J Acquir Immune Defic Syndr. 1993;6:303-12.

35) Ünal S, Tümer A. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. In: Ünal S, Tümer A, eds. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016;1-18.

36) Piot P, Laga M. Genital ulcers, other sexually transmitted diseases, and the sexual transmission of HIV: the first two may be important risk factors for the third. BMJ. 1989;298:623-24.

37) Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Gakinya MN, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis. 1991;163:233-39.

38) Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2000;14(15):2361-70.

39) Ward JW, Grindon AJ, Feorino PM, Schable C, Parvin M, Allen JR. Laboratory and epidemiologic evaluation of an enzyme immunoassay for antibodies to HTLV-III. JAMA. 1986;256:357-61.

40) Marcus R, Culver DH, Bell DM. Risk of human immunodeficiency virus infection among emergency department workers. Am J Med. 1993;94:363-70.

41) Tokars JI, Marcus R, Culver DH, Schable CA, McKibben PS, Bandea CI, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. Ann Intern Med. 1993;118:913-19.

42) Henderson DK, Fahey BJ, Willy M. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV 1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. Ann Intern Med. 1990;113:740-46.

43) Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. J Infect Dis. 1994;170:1410-17.

44) Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, Galli L, Giaquinto C, Loy A, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk of infection and correlates of transmission. Pediatrics. 1992;90:369-74.

45) Blanche S, Rouzioux C, Moscato MLG. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med. 1989;320:1643-48.

46) Hutto C, Parks WP, Lai S, Mastrucci MT, Mitchell C, Munoz J, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. J Pediatr. 1991;118:347-53.

47) Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for firstborn twins. Lancet. 1991;338:1471-75.

48) The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med. 1999;340:977-87.

49) HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi, 2013. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 919.

50) Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. Stat Med. 2003;22(4):573–93.

51) Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. J Clin Virol. 2005;34(4):233-44.

52) Mashiba M, Collins KL. Molecular mechanisms of HIV immune evasion of the innate immune response in myeloid cells. Viruses 2013;5(1):1-14.

53) Ergünay K. HIV Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. In: Ünal S, Tümer A, eds. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016;19-31.

54) msx labs 4 Nisan 2007. Virüsler hakkında [erişim 11 Mart 2017]. https://www.msxlabs.org/forum/biyoloji/24225-virus-nedir-virusler-hakkinda.html

55) Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Ann Ist Super Sanita. 2010;46(1):5-14.

56) Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annu Rev Pathol. 2011;6:223-48.

57) Miceli MC, Parnes JR. Role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. Adv Immunol.1993;53:59-122.

58) Rubbert A, Behrens G, Ostrowskı M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. In: Hoffmann CR, Rockstroh JK, eds. HIV 2012/2013. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012;20-43.
59) Rockstroh JK. Section 1: The Basics, Part 1: Introduction. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015;2-4.
60) Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Ann Intern Med. 1996;124(7):654–63.
61) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-52.
62) Uzun N. HIV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi. 2016;9(1):17-21.
63) Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. Plos one. 2013;8(12):e81355.
64) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection. United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63:1.
65) Anonymous. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992;18;41(RR-17):1-19.
66) Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years-United States, 2008. MMWR Recomm Rep. 2008;5;57(RR-10):1-12.
67) World Health Organization (WHO) case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: WHO. [erişim 12 Mart 2017]. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf
68) Bartlett JG. The stages and natural history of HIV infection. In: Hirsch MS, ed. UpToDate, 2013.[erişim 13 Mart 2017] http://www.uptodateonline.com

69) Sterling TR, Chaisson RE. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (including the acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases) In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1541-57.

70) Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ. 1989;299:154.

71) Başaran N. HIV infeksiyonunun Doğal Seyri. In: Ünal S, Tümer A, eds. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2016;95-109.

72) Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. In: Bartlett JG, ed. UpToDate, 2013. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com.

73) Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. Acute HIV Consortium. J Infect Dis. 2004;189(10):1785.

74) Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: to treat or not to treat? Curr Opin Infect Dis. 2008;21(1):1-7.

75) Quinn TC. Acute primary HIV infection. JAMA. 1997; 278:58.

76) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995;373(6510):123.

77) Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. Ann Intern Med. 1998;128(8):613.

78) Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIVinfected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. JAMA. 2010;304(2):194-201.

79) Currier J. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2017. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com

80) Weinberg M. Bone and calcium disorders in HIV-infected patients. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2016. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com

81) Weinberg M, Schambelan M. Pituitary and adrenal gland dysfunction in HIV-infected patients. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2015. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com

82) Price RW. HIV-associated neurocognitive disorders: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2015. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com

83) Deeken JF, Pantanowitz L. HIV infection and malignancy: Epidemiology and pathogenesis. In: Dezube BJ, ed. UpToDate, 2015. [erişim 13 Mart 2017]. http://www.uptodateonline.com

84) Karon JM, Buehler JW, Byers RH. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected personsUnited States. 1992-1994. MMWR Recomm Rep. 1992;41(RR-18):1.

85) Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Mikrobiyolojik Tanımlama/ Viroloji, Sürüm:1.1/V-TM-02/ HIV Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. 01.01.2015:1-19.

86) Anonymous. Case of the Month: False Positive HIV Viral Loads. Clinical Consultation Center, 2016. [erişim 17 Mart 2017]. http://nccc.ucsf.edu/2016/06/24/case-of-the-month-false-positive-hiv-viral loads/#!prettyPhoto

87) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016. Maryland: Department of Health and Human Services. [erişim 18 Mart 2017]. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf

88) European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.2, 2017. Brussels: European AIDS Clinical Society. [erişim 18 Mart 2017]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf

89) BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, 2015(2016 interim update). London: British HIV Association. [erişim 18 Mart 2017]. http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf

90) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016. Geneva: World Health Organization [erişim 18 Mart 2017]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf

91) Tsibris AM, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1622-41.

92) D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study, a multicohort collaboration. Lancet, 2008;371:1417-26.

93) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet, 2011;378 (9787), 238-246.

94) AIDS info. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016. [erişim 18 Mart 2017]. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/3/tests-for-initial-assessment-and-follow-up

95) Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States, 2014. Maryland: Department of Health and Human Services. [erişim 27 Mart 2016]. http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf

96) Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson J, eds. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri.15. baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004;2060-75.

97) DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. JJ Clin Nutr 2004; 80:1689-96.

98) Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. İç Hastalıkları Cilt 2 Ankara: Güneş Kitapevi, 2005;2457-58.

99) Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1678-88.

100) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911–30.

101) Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64:1165–68.

102) Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:157-61.

103) Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross sectional study. Clin Endocrinol(Oxf). 2008;69:535-41.

104) Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266–81.

105) Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2003;49:277–300.

106) Brennan A, Katz DR, Nunn JD, Barker S, Hewison M, Fraher LJ, et al. Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. Immunology. 1987;61:457–61.

107) Morgan JW, Morgan DM, Lasky SR, Ford D, Kouttab N, Maizel AL. Requirements for induction of vitamin D-mediated gene regulation in normal human B lymphocytes. J Immunol. 1996;157:2900–08.

108) Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 1983;221:1181–83.

109) Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical Vitamin D Actions. Nutrients, 2. 2010;408-25.

110) Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:315–25.

111) Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311:1770–73.

112) Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol. 2011;50:194–200.

113) Bergman P, Walter-Jallow L, Broliden K, Agerberth B, Söderlund J. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. Curr HIV Res. 2007;5:410-15.

114) Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM, Floto RA, Norman AW, Skolimowska K, et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. J Immunol. 2007;178:7190–98

115) Campbell GR, Spector SA. Hormonally active vitamin D3 (1alpha,25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. J Biol Chem. 2011;286:18890–18902.

116) Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland, CF, Giovannucci E. Epidemic Influenza and vitamin D. Epidemiol. Infect, 2006; 134(6):1129-40.

117) Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2011;377:242–50.

118) Cadranel JL, Garabédian M, Milleron B, Guillozzo H, Valeyre D, Paillard F. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. Eur Respir J,1994;7:1103-10.

119) Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25hydroxyvitamin D 1 hydroxilation reaction by human tuberculosis plevral effusion fluid. J Clin Endocrinol Metab. 1989;69:457-60.

120) Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5:111-48.

121) Fidan F, Alkan B, Tosun A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014;20:71-4.

122) World Health Organization, Global Database on Body Mass Index, BMI classification 2017. [erişim 25 Mart 2017]. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

123) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250–56.

124) De Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. 2008 Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43894/1/9789241596657_eng.pdf

125) Gangcuangco LM, Kohorn L, Chow D, et al. High 25-hydroxyvitamin D is associated with unexpectedly high plasma inflammatory markers in HIV patients on antiretroviral therapy. Medicine (Baltimore). 2016;95(43):e5270

126) Gangcuangco LM, Chow D, Liang CY, Nakamoto BK, Umaki TM, Kallianpur KJ, et al. Predictors of 25-hydroxyvitamin D Levels in HIV-infected patients in Hawaii. Hawaii J Med Public Health. 2013;72(6):197–201.

127) Bearden A, Abad C, Gangnon R, Sosman JM, Binkley N, Safdar N. Cross-sectional study of vitamin D levels, immunologic and virologic outcomes in HIV-infected adults. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1726-33.

128) Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. Clin Infect Dis. 2011;52:396–405.

129) Havers F, Smeaton L, Gupte N, Detrick B, Bollinger RC, Hakim J, et al. 25-hydroxyvitamin D insufficiency and deficiency is associated with HIV disease progression and virological failure post-antiretroviral therapy initiation in diverse multinational settings. The Journal of Infect Dis. 2014;210:244-53.

130) Aydın OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. Braz J Infect Dis. 2013; 17(6):707-11.

131) Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. Horm Res. 2006;66(5):211–15.

132) Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1196–99.
133) Adeyemi OM, Agniel D, French AL, Tien PC, Weber K, Glesby MJ, et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected and un-infected women in the US. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(3):197–204.
134) Canuto J, Canuto V, Lima M, Omena A, Morais T, Paiva A, et al. Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(1):34-36.
135) Pittas AG, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(6): 2017-29.
136) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004;79(5):820–25.
137) Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(10):2569–70.
138) Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. Diabetes Care. 2005;28(5):1228–30.
139) Petchey WG, Hickman IJ, Duncan E, Prins JB, Hawley CM, Johannes BH, et al. The role of 25-hydroxyvitamin D deficiency in promoting insulin resistance and inflammation in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. BMC Nephrol. 2009;10:41.
140) Zitterman A, Firsch S, Berthold HK, Gottin C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am J Clin Nutr. 2009;89(5):1321–27.
141) Szep Z, Guaraldı G, Samir S, Lo Re V, Ratcliffe SJ, Orlando G, et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. AIDS. 2011;25(4):525–29.
142) Iruzubieta P, Terán Á, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. World J Hepatol. 2014;6(12):901–15.

143) Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. J Hepatol. 2011;55(4):756–61.

144) Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. AIDS. 2010;24:1127–34.

145) Farnik H, Bojunga J, Berger A, Allwinn R, Waidmann O, Kronenberger B, et al. Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients. Hepatology. 2013;58(4):1270-76.

146) Avihingsanon A, Apornbong T, Ramautarsing R. Decline in serum 25-OH vitamin D levels in HIV-hepatitis B virus (HBV) co-infected patients after long term antiretroviral therapy. Non AIDS complications and treatment optimizations for HIV-1 infected Thai adult patients with and without TB or hepatitis: UvA-DARE, 2013:69-82.

147) Gürbüz M, Yüksel N. D vitamini ve şizofreni. Türk Osteoporoz Dergisi. 2013;19:20-24.

148) Angelino AF, Treisman GJ. Management of psychiatric disorders in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2001;33:847.

149) Celentano DD, Galai N, Sethi AK, Shah NG, Strathdee SA, Vlahov D, et al. Time to initiating highly active antiretroviral theraphy among HIV-infected injected drug users. AIDS. 2001;15(13):1707-15.

150) Lambert AA, Drummond MB, Mehta SH, Brown TT, Lucas GM, Kirk GD, et al. Risk factors for vitamin D deficiency among HIV-infected and uninfected injection drug users. Plos one. 2014;9(4):1-7.

151) Binkley N, Krueger D, Drezner MK. Low vitamin D status: time to recognize and correct a Wisconsin epidemic. WMJ. 2007;106:466–72.

152) Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet. 1982;1:74–6.

153) Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. Eur J Clin Nutr. 1999;53:920-26.

154) Jaaskelainen T, Knekt P, MaRniemi J, Sares-Jäske L, Männistö S, Heliövaara M, et al. Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health. Eur J Nutr. 2013;52(2):513-25.

155) Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV- infected patients: effects on HIV-related factors and antiretroviral drugs. J Antimicrob Chemother. 2012;67(9):2222-30.

156) Pandrea I, Happel KI, Amedee AM, Baggy GJ, Nelson S. Alcohol's role in HIV transmission and disease progression. Alcohol Res Health. 2010;33(3):203–18.

157) Rosenbloom MJ, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Focus on the brain: HIV infection and alcoholism: comorbidity effects on brain structure and function. Alcohol Res Health. 2010;33(3):247–57.

158) Neupane SP, Lien L, Hilberg T, Bramness JG. Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid majör depression: A cross-sectional study of inpatients in Nepal. Drug Alcohol Depend. 2013;133(2):480-85.

159) Gichuhi CW, Kariuki D, Nyerere A, Riyat M. Studies on vitamin D levels in serum of HIV infected patients: Their effect on progression towards AIDS. World J AIDS 2014;4:422-29.

160) Ginde AA, Mansbach JM and Camargo Jr CA. Association between Serum 25-hydroxyvitamin D Level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. Arch Intern Med. 2009;169(4):384-90.

161) Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. J Mol Med 2010;88(5):441-50.

162) von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. Nat Immunol. 2010;11:344-49.

163) Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. Antivir Ther. 2011; 16:555-63.

164) Kim JH, Gandhi V, Psevdos Jr G, Espinoza F, Park J, Sharp V. Evaluation of vitamin D levels among HIV-infected patients in New York City. AIDS Res Hum Retroviruses. 2012;28(3): 235-41.

165) Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. J Leukoc Biol. 2004;75(1):39-48.

166) Johan D, Heilborn JD, Nilsson MF, Jimenez C. Antimicrobial protein hCAP18/LL-37 is highly expressed in breast cancer and is a putative growth factor for epithelial cells. Int J Cancer. 2005;114(5):713-19.

167) Wang G, Watson KM and Buckheit Jr RW. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activities of antimicrobial peptides derived from human and bovine cathelicidins. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(9):3438-40.

168) Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: Determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res. 1995;10:1177–84.

169) Rahman SA, Chee WS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. Asia Pac J Clin Nutr. 2004;13:255-60.

170) Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, et al. Vitamin D status, bone mass and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. Bone. 2008;42:271-77.

171) Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. Indian J Orthop. 2013;47(4): 402-407.

172) Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. Clin cases miner bone metab. 2011;8(1):33-36.

173) Yin MT, Lu D, Cremers S, Tien PC, Cohen MH, Shi Q, et al. Short term bone loss in HIV infected premenopausal women. J acquired immune defic syndr. 2010;53(2):202.

174) Sherwood JE, Mesner OC, Weintrob AC. Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort. Clin Infect Dis: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;55(12):1727-36.

175) Theodorou M, Sersté T, Van Gossum M and Dewit S. Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients. Clin Nutr. 2014;33(2):274-79.

176) Haug C, Müller F, Aukrust P and Fræland S. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. J Infect Dis. 1994;169(4):889–93.
177) Sudfeld JR, Giovannucci EL, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, et al. Vitamin D status and incidence of pulmonary tuberculosis, opportunistic infections and wasting among HIV-infected Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2013;207:378-85.
178) Drezner MK. Patient education: Vitamin D deficiency (Beyond the Basics). In: Rosen CJ, ed. UpToDate, 2015. [erişim 12 Mayıs 2017]. http://www.uptodateonline.com
179) Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. Bonekey rep. 2014;497:1-5.