T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV ENFEKTE HASTALARDA MİYOKARDİAL DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe ŞABABLI ÇETİN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017




T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV ENFEKTE HASTALARDA MİYOKARDİAL DİSFONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe ŞABABLI ÇETİN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

(UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Eğitime verdiği önemi her daim hissettiren, hekimlikteki duruşundan, bilgi ve donanımından istifade ettiğim, tezimi hazırlamamda çok büyük yardımları dokunan, değerli zamanını ayırarak tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşıp, desteğini esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a

Mütevazı ve güleryüzlü kişilikleriyle tanımaktan onur duyduğum, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen Uzm. Nuray Uzun, Uzm. Dr. Alper Gündüz, Uzm. Dr. Dilek Yıldız Sevgi, Uzm. Dr. Ahsen Öncül, Uzm. Dr. Aziz Ahmad Hamidi, Uzm. Dr. Ahmet Sanlı Konuklar'a,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim sürecinde tanıdığım, mesleki bilgi ve tecrübelerimi artırmamı sağlayan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitim sorumlusu Doç. Dr. Nazan Dalgıç, İç Hastalıkları eğitim sorumlusu Uz. Dr. Fatih Borlu, Kardiyoloji Kliniği eğitim sorumlusu Doç. Dr. Kadriye Kılıçkesmez'e,

Birlikte çalıştığımız tüm hemşire, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her türlü emek ve özveriyi gösteren aileme,

Mesleki bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan değerli eşim Şükrü Çetin'e

en içten duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ŞABABLI ÇETİN

İstanbul - 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR LİSTESİ iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. Tarihçe 2
2.2. Epidemiyoloji 2
2.3. Bulaşma Yolları 3
2.3.1. Cinsel yolla bulaşma 4
2.3.2. Kan ve kan ürünleri ile bulaşma 4
2.3.3. Anneden bebeğe bulaşma 5
2.3.4. Sağlık personeline bulaş 5
2.4. Virüsün Özellikleri 5
2.4.1. Genetik Yapısı ve Organizasyonu 5
2.4.2. Virüsün Replikasyonu 7
2.5. HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri 7
2.5.1. Akut Enfeksiyon 8
2.5.2. Serokonversiyon 8
2.5.3. Asemptomatik Dönem 9
2.5.4. Erken Semptomatik Dönem 10
2.5.6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS) ve İleri HIV Enfeksiyonu 10
2.6. Laboratuvar 12
2.6.1. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) Testi 12
2.6.2. Western blot (WB) testi 13
2.6.3. Hızlı testler 13
2.6.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) 13

2.6.5. CD4 T Lenfosit Sayısı, CD4/CD8 Oranı 13
2.7. HIV ile İlişkili Komorbiditeler 13
2.7.1. HIV ile İlişkili Kardiyak Hastalıklar 14
2.7.1.1. HIV İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi 15
2.7.1.2. HIV Enfekte Hastalarda Kardiyovasküler Risk Taraması 16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 17
3.1. Çalışma popülasyonu ve dizaynı 17
3.2. Laboratuar 17
3.3. Elektrokardiyografi 18
3.4. Ekokardiyografi 18
3.5. İstatistiksel analiz 19
4. BULGULAR 20
5. TARTIŞMA 27
6. SONUÇ 30
7. KAYNAKLAR 31
8. ETİK KURUL ONAYI 37

KISALTMALAR LİSTESİ

A : Geç diastolik transmitral akım pik hızı

AIDS : Edinsel İmmün Yetmezliği Sendromu

ALT : Alanin aminoransferaz

AMI : Akut miyokard infarktüsü

ART : Antiretroviral tedavi

AST : Aspartat aminotransferaz

D:A:D : Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs

DKMP : Dilate kardiyomiyopati

DNA : Deoksiribonükleik Asid

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

E : Erken diastolik transmitral akım pik hızı)

E' : Doku doppler ekokardiyografi kullanarak erken diastolik mitral kapak hareket pik hızı

EIA : Enzim immünoesssey

EKG : Elektrokardiyografi

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

fQRS : Fragmente QRS

HAART : Highly Active Anti-Retroviral Therapy

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HIV : (insan immün yetmezlik virüsü)

IL : İnterlökin

IVS : İnterventriküler septum

KAH : Koroner arter hastalığı

KS : Kaposi sarkomu

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDL : düşük dansiteli lipoprotein

LVEDd : Sol ventrikül diyastol sonu çap

LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

NK : Natural Killer

NRTI : Nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri

PAH : Pulmoner arter hipertansiyonu

PCP **:** Pneumocystis pnömonisi

PCR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PGL **:** Persistan Jeneralize Lenfadenopati

PI **:** Proteaz inhibitörleri

RNA **:** Ribonükleik Asid

RT **:** Revers transkriptaz

S **:** Mitral kapak sistolik dalga pik akım hızı

SD **:** Standart deviasyon

Tei index **:** Total ejeksiyon izovolum indeksi

TAPSE **:** Triküspit annular plan sistolik ekskürsiyon

TSH **:** Tiroid stimülan hormon

VACS-VC **:** Veterans Aging Cohort Study–Virtual Cohort

WB **:** Western blot testi

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar 11

Tablo 2.2: Bazı AIDS ilişkili hastalıklar ve sınır kabul edilebilecek CD4 sayıları ... 12

Tablo 4.1: HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin demografik, klinik ve EKG özellikleri..... 22

Tablo 4.2: HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin bazı laboratuar verileri ve klinik özellikleri 23

Tablo 4.3: HIV enfekte ve sağlıklı bireylerde ekokardiyografik bulgular..... 24

Tablo 4.4: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların demografik, laboratuar, EKG ve ekokardiyografik verileri..... 25

Tablo 4.5: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların laboratuar ve demografik özellikleri 26

Tablo 4.6: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların demografik, laboratuar ve ekokardiyografik özelliklerinin univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizi 26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: HIV'in şematik yapısı 6

Şekil 2.2: HIV Enfeksiyonu Doğal seyri 9

Şekil 3.1: İki farklı EKG'de farklı karakterlerde fQRS 18

Şekil 4.1: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların CD4/CD8 düzeyleri .. 21

ÖZET

Giriş; İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan hastalarda yeni tedavi rejimleri ile birlikte beklenen yaşam süresi uzamakta ve komorbiditeler artmaktadır. Değişik disiplinlerin birlikte çalışmasını gerektiren bu komorbiditelerin yönetimi, HIV enfekte hastaları izleyen enfeksiyon hekimlerinin sorumluluğundadır. Komorbiditeler açısından riskli hastaların saptanmasında ve yönetiminde, ulaşılması ve değerlendirilmesi kolay olan parametrelere ihtiyaç vardır. Miyokardial disfonksiyon, HIV enfekte hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Fragmente QRS (fQRS), elektrokardiyografi (EKG)'de QRS kompleksinde çentiklenme veya ilave R' dalgası şeklinde görülen, çeşitli kalp hastalıkları ile ilişkilendirilen bir bulgudur.

Amaç; Miyokardial disfonksiyon ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini değerlendirmek, miyokardial disfonksiyonun, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir tetkik olan EKG'de fQRS ile ilişkisinin saptamaktır.

Gereç ve Yöntemler; Bu araştırma hastanemizde prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Ocak-Temmuz 2017 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran, 18- 65 yaş arasında olan HIV enfekte hastalar ile sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı. Hastalardan anamnez alındı, fizik muayene yapıldı. Kan örnekleri alınarak laboratuar analizleri yapıldı. 12 kanallı EKG çekildi. Ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

Bulgular; 153 HIV enfekte hasta (yaş ortalaması:36.7, %97 erkek) ve 141 sağlıklı gönüllü (yaş ortalaması:36.8, %96 erkek) çalışmaya alındı. Temel demografik özelliklerde (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi) farklılık izlenmedi. HIV enfekte bireylerin %25'inde, sağlıklı bireylerin ise %11'inde EKG'de fQRS saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p değeri:0.004) HIV enfekte hastalarda ortalama CD4 T hücre sayısı=512 /µl, HIV ile birlikte yaşam süresi= 19 ay, ART kullananların sayısı=98 (%64), kontrol altında olanların sayısı= 74 (%48) olarak saptandı. HIV enfekte ve sağlıklı bireyler arasında alkol kullanımı, madde kullanımı, fQRS, kreatinin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), tigliserid düzeyi, lenfosit sayısı ve miyokard performans indeksinde (Tei index) istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. (p değeri sırasıyla <0.001, <0.001,

0.004, 0.029, 0.028, 0.015, 0.003, <0.001). HIV enfekte hastalarda fQRS ile sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDd), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), tei indeks, CD4 T hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p değeri sırasıyla 0.021, 0.015, 0.002, 0.03, 0.018). HIV enfekte hastalarda fQRS ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenen parametreler için univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. Multivaryant analizde HIV enfekte hastalarda CD4/CD8 oranı fQRS'i göstermede bağımsız risk faktörü olarak bulundu. (odds oranı:0.28, CI95% 0.11-0.75, p:0.011)

Tartışma ve Sonuç; HIV enfekte hastalarda düşük CD4/CD8 oranı fQRS ile ilişkilidir. CD4/CD8 oranı düşük olan veya EKG'de fQRS saptanan HIV enfekte hastalarda miyokardiyal disfonksiyon açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler; HIV, CD4/CD8 oranı, fragmente QRS, myokardiyal disfonksiyon

ABSTRACT

Background: With new treatment regimens in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection, life expectancy is prolonged and comorbidities are increasing. The management of these comorbidities, which require different disciplines to work together, the responsibility is in infectious disease physicians who follow HIV-infected patients. In the detection and management of risky patients in terms of comorbidities, parameters are needed that are easy to reach and evaluate. Myocardial dysfunction is one of the most important causes of morbidity and mortality in HIV-infected patients. Fragmented QRS (fQRS) is a finding associated with various cardiac diseases which is a notching in the QRS complex or additional R wave in electrocardiography (ECG).

Objective: To assess the risk factors associated with myocardial dysfunction, to determine the relationship between myocardial dysfunction and fQRS in the ECG, which is an easily accessible and inexpensive test.

Material and methods: This study was conducted as a prospective case-control study in our hospital. HIV-infected patients and healthy volunteers between the ages of 18 and 65 who applied to the infectious diseases polyclinic between January and July 2017 were taken into the study. Medical history was obtained from the patients, physical examination was performed. Blood samples were taken and laboratory analyzes were performed. A 12 channel ECG was recorded. Echocardiographic evaluation was performed.

Results: 153 HIV-infected patients (mean age: 36.7, 97% male) and 141 healthy volunteers (mean age: 36.8, 96% male) were included in the study. There was no difference in basic demographic characteristics (age, sex, body mass index). 25% of HIV-infected individuals and 11% of healthy individuals had fQRS in ECG and a statistically significant difference was detected. (p value: 0.004) In HIV-infected patients, the mean number of CD4 T cells = 512 / μl, life span with HIV = 19 months, the number of ART users = 98 (64%) and the number under control = 74 (48%). There was a statistically significant difference in alcohol use, substance use, fQRS, creatinine, HDL (high density lipoprotein) tigliseride level, lymphocyte count and myocardial performance index (Tei index) between HIV infected and healthy

individuals. (P value respectively <0.001, <0.001,0.004, 0.029, 0.028, 0.015, 0.003, <0.001). A statistically significant difference was found between fQRS and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), left ventricular ejection fraction (LVEF), tei index, CD4 T cell count and CD4/CD8 ratio in HIV-infected patients. (P value respectively 0.021, 0.015, 0.002, 0.03, 0.018). Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed for the parameters with statistically significant difference with fQRS in HIV-infected patients. In multivariate analysis, the CD4 / CD8 ratio in HIV-infected patients was found to be an independent risk factor for fQRS. (Odds ratio: 0.28, CI95% 0.11-0.75, p:0.011)

Conclusion: In this study CD4/CD8 ratio is related to fQRS in HIV infected patients. In patients with low CD4 / CD8 ratio or fQRS detected on ECG, it should be taken more attention in terms of myocardial dysfunction.

Keywords; HIV, CD4/CD8 ratio, fragmanted QRS, myocardial dysfunction

1. GİRİŞ

Yeni tedavi rejimleri ile birlikte HIV enfekte hastalarda Edinsel İmmün Yetmezliği Sendromu (AIDS) nedenli ölümler azalmış ve beklenen yaşam süresi artmıştır (1). Yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak geleneksel risk faktörleri (yaşlılık, sigara ve alkol kullanımı, madde bağımlılığı, hipertansiyon) artmış ve bu hasta grubunda kalp hastalıkları daha önemli hale gelmiştir (2). Kalp yetmezliği HIV enfekte hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (3). HIV enfekte hastalarda kalp yetmezliğinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte HIV'in miyokard dokusu üzerine direk etkisi, immün disfonksiyon, inflamasyon ve ilaç yan etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4). İmmun disfonksiyonun göstergelerinden olan CD4 T hücre sayısının düşüklüğü artmış kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (5). Düşük CD4/CD8 oranı immün yetersizliğin güçlü göstergelerinden olup AIDS dışı nedenlerle olan ölümler ile ilişkilidir (6). Ayrıca düşük CD4/CD8 oranı antiretroviral tedavi (ART)'ye yetersiz yanıt ve yetersiz CD4 T hücre iyileşmesinin göstergesidir (7).

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda HIV enfekte hastalarda miyokardial fibrozis saptanmıştır (8). fQRS kompleksi EKG'de major koroner arterlere karşılık gelen iki ardışık derivasyonda QRS kompleksinde çentiklenme veya ilave R' dalgası olarak karşımıza çıkmaktadır (9). fQRS varlığının çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan miyokardial skar ve fibrozise bağlı olduğu düşünülmektedir (10). Daha önce yapılan çalışmalarda EKG'de fQRS varlığı kardiyovasküler olaylarda artış, kardiyak nedenli ölüm ve kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış ile ilişkilendirilmiştir (9, 11).

Bu çalışmadaki amacımız, HIV enfekte hastalarda miyokardial fibrozis ve skar dokusuna sekonder olduğu düşünülen miyokardial disfonksiyon ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini belirlemektir. Ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans (MR) ve myokard perfüzyon sintigrafisi ile de saptanabilen myokardiyal disfonksiyonun daha kolay ulaşılabilen ve daha ucuz bir tetkik olan EKG'de fQRS varlığı ile ilişkisini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk kez 1981 yılında, Amerika'da daha önce sağlıklı olan genç eşcinsel erkeklerde, Kaposi sarkomu (KS) ve Pneumocystis pnömonisi (PCP) görülme sıklığında artış tespit edildi. Bu hastalarda ağır immün yetmezlik saptanması üzerine bu durum AIDS olarak adlandırıldı (12). Önceleri yaşam tarzı ve davranışsal faktörlerin nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülse de, 1983'de AIDS'in gerçek nedeni olarak HIV tanımlandı. 1985 yılında HIV için tanısal serolojik test olan enzim immünoesssey (EIA) test geliştirilmesi, teşhis konusundaki ilerlemelerin temelini oluşturdu. 1986 yılında Batı Afrika'da semptomsuz seropozitif bireylerden HIV'in yeni bir alt tipi izole edildi. Bu virüse HIV-2 adı verildi.

1987'de antiretroviral ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın seyri değişmeye başladı. Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların AIDS tedavisinde kullanıma girmesi ve 1996 yılında yedi ilaç grubundan oluşan Highly Active Anti-Retroviral Therapy'nin (HAART) kullanılmaya başlanması devrim yarattı. HAART kullanılmaya başlanmasından sonra mortalite, AIDS, AIDS tanımlayıcı hastalıklar ve hastaneye yatışlar % 60-80 oranında azaldı (13). Mevcut tedavilerle kür sağlanamasa da, hastalığın seyri radikal bir şekilde değişmiş oldu.

Günümüzde önemli komorbiditesi olmayan ve uygun şekilde tedavi edilen HIV enfeksiyonu olan hastaların genel nüfusta olduğu gibi bir yaşam beklentisine sahip olmaları söz konusu olabilmektedir (14).

2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2016 sonunda dünyada HIV enfekte olarak yaşayan kişi sayısı yaklaşık 36,7 milyondur. Erişkin HIV enfekte kişi sayısı 31.8 milyondur. HIV enfekte kadın sayısı ise ortalama 16 milyondur. 2015 yılı içerisinde HIV enfekte yeni vaka sayısı 2.1 milyon olup, bunların 1.9 milyonu erişkindir (15). Tüm HIV infekte vakaların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde, %66'sı da Sahra-altı Afrika, Güney ve Güney-doğu Asya'da görülmektedir. Günümüzde HIV/AIDS hastalığı Sahra-altı Afrika'da birinci,

dünyada ise 4. en sık ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. İlk vakaların görüldüğü Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde 1994 yılından beri her yıl tanı konan yeni vaka sayıları bir önceki yıldan fazla değil iken, Afrika ve Hindistan gibi ekonomik seviyeleri düşük ülkelerde vaka sayıları katlanarak artmaktadır (16). 2016 yılı verilerine göre 18.2 milyon hasta ART almaktadır (15). HIV infekte erişkinlerin %41'inin, çocukların ise %32'sinin tedavi almakta olduğu bildirilmiştir (17).

Hastalığın tanımlanmasının ardından 41 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. 2015 yılında HIV/AIDS nedeniyle ölenlerin sayısı 1.1. milyondur ve bunların 1 milyonu erişkindir (18).

Dünya genelinde olduğu gibi HIV/ AIDS vakaları Türkiye'de de artmaktadır. Ülkemizde HIV/ AIDS hastalığı ilk defa 1985 yılında bildirilmiştir. Her yıl bildirilen vaka sayısı, bir önceki yıla göre daha fazladır. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2016 yılı içerisinde 2573 HIV/AIDS vakası bildirilmiştir. Bu vakaların 103'ü AIDS evresindedir. 2016 yılı Aralık ayı verilerine göre toplam 13158 HIV/AIDS vakası bulunmaktadır ve bunların 1537'si AIDS evresindedir. Ülkemizde, kişilerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda sağlık kurumlarına yeterli başvuru yapmamaları ve sağlık kurumlarının kayıt sistemlerinin istenen düzeyde olmaması, bu sayıların gerçek sayılardan daha az olduğunu düşündürmektedir(16). Türkiye'de HIV/ AIDS vakalarına en sık 25-35 yaş aralığında rastlanmaktadır. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise vakaların % 77'sinin erkek olduğu göze çarpmaktadır. Türkiye'deki HIV/ AIDS vakalarının % 35.9'unun heteroseksüel cinsel temas, % 13.4'ünün homoseksüel/biseksüel cinsel temas, % 1.1'inin damar içi madde kullanımı, % 1'inin anneden bebeğe geçiş, %0.4'ünün kan transfüzyonu yoluyla bulaştığı bildirilirken, % 47.7'sinin bulaşma yolu bilinmemektedir (17).

2.3. Bulaşma Yolları

HIV enfeksiyonu genellikle korunmasız cinsel ilişki, enfekte kana maruz kalma, anneden bebeğe gebelik-doğum sırasında, doğum sonrasında geçiş ve mesleksel maruziyet yoluyla edinilir. Bulaşma şekillerinin dağılımı ülkelere göre farklılıklar göstermektedir. Kaynaklara erişimi sınırlı olan alanlarda, vajinal seksüel geçiş %70 ila 80 oranında, perinatal geçiş ve enjeksiyonla madde kullanımı yoluyla geçiş %5 ila 10 oranında olmaktadır. Buna karşın, ABD salgınının ilk 25 yılı

boyunca, vakaların yaklaşık yarısının bulaş nedeni erkeklerin erkeklerle cinsel teması ve enjeksiyonla madde kullanımı idi (19).

HIV'in bulaş riski; virüsün vücut sıvısındaki konsantrasyonuna, bulaş yoluna, temas süresine, konağın genetik özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir.

2.3.1. Cinsel yolla bulaşma

HIV'in en önemli bulaş yolu korunmasız cinsel ilişkidir. Her türlü cinsel temasla (vajinal, anal, oral) bulaş olabilmektedir. Cinsel yolla bulaş riskini artıran faktörler; yüksek viral yük, enfeksiyonun fazı, cinsel temasın sıklığı ve tipi, adet döneminde cinsel ilişki, cinsel ilişki sırasında travma oluşması, eşlik eden cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, erkeklerin sünnetsiz olmasıdır (20). Çok eşli olmak ya da çok eşli kişilerle cinsel ilişkide bulunmak da bulaş riskini artırır. Bulaş riskinde cinsel ilişkinin türü önemlidir. Oral, vajinal ve anal yolla yapılan cinsel temaslar risk açısından farklılık göstermektedir. Anal temas sırasında travmatik kanamaların sık olması nedeniyle anal alıcı olarak cinsel temasta bulunanlar en fazla risk altında olan kişilerdir. Heteroseksüel cinsel ilişkide, virüsün enfekte erkekten kadına bulaş riski, enfekte kadından erkeğe bulaş riskinden 20 kat daha fazladır. Bunun nedeni vajenin virüs geçişine daha dayanıksız olan mukoza ile kaplı olması, erkeklerde penisin, uç kısmı hariç, virüs geçişine daha dayanıklı olan deri ile kaplı olmasıdır. Mukoza bütünlüğünü bozan, özellikle genital ülserlerle seyreden cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığında bulaş riski artmaktadır (17). Prezervatif kullanılması, en riskli cinsel ilişkide bile bulaşı en az %80 oranında azaltır (21).

2.3.2. Kan ve kan ürünleri ile bulaşma

Virüsün enfekte kişilerin kanında yoğun miktarda bulunması nedeniyle, virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile hastalık bulaşabilmektedir. Türkiye'de 1987 yılından beri kan transfüzyonu öncesi ELİSA yöntemi ile test yapılmaktadır. Bu testler sayesinde kan ve kan ürünleri ile HIV bulaşı büyük ölçüde azalmıştır (22). Fakat hastalığın ilk 10–12 hafta süren dönemde taramalarla tespit edilememesi nedeniyle 1/1.800.000 oranında bu yolla bulaş görülmektedir (17). Günümüzde kullanılan tarama testlerinin duyarlılığı oldukça yüksek (%99,8-100) olmasına rağmen, yanlış negatif sonuçlar nedeniyle çok nadir de olsa transfüzyon alıcısında bulaş görülebilir (23).

Damar içi madde kullanan bireylerde ise bulaşma, enjektörlerin ortak kullanımı nedeniyle olmaktadır.

2.3.3. Anneden bebeğe bulaşma

HIV anneden bebeğe plasenta yoluyla, doğum sırasında ve emzirme ile geçebilmektedir. Sıklıkla doğum sırasında bulaşır. En önemli risk faktörü doğum anında annenin HIV-virüs yüküdür. Bebeğe bulaş oranını azaltmak için, tanı konulduğu anda gebeye antiretroviral tedavi başlanmalıdır. Bu yolla bulaş riski, yaklaşık %70 oranında azalır (24). Gebeye tedavi başlanması, sezaryen ile doğum, yeni doğana profilaksi verilmesi ve anne sütü verilmemesi ile bebeğe bulaşma riski azaltılmaya çalışılmaktadır.

2.3.4. Sağlık personeline bulaş

Enfekte enjektör batması, kesici/delici aletle yaralanma ve enfekte vücut sıvılarının mukoza ve sağlam olmayan deriye teması ile sağlık personeline bulaş olabilmektedir. İğne batması ile bulaşma oranı % 0.2-0.5'tir. Temas eden enfekte vücut sıvısının miktarı, temas süresi, hastanın viral yükü bulaşma riski açısından önemlidir.

2.4. Virüsün Özellikleri

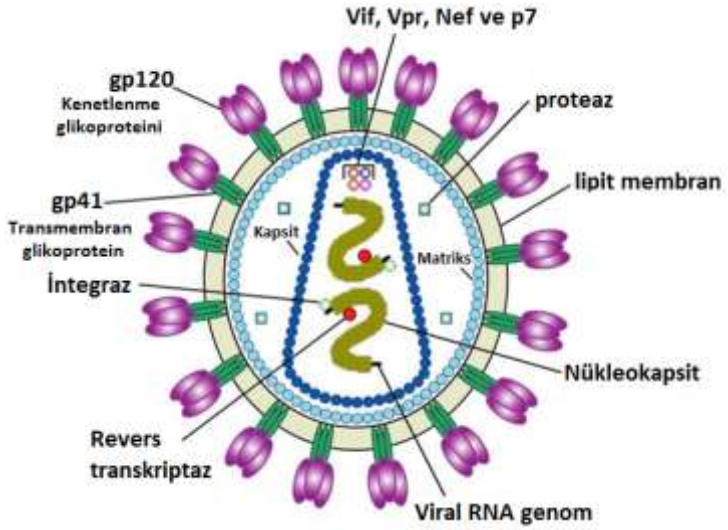
HIV retroviridea ailesinden lentiviridea cinsinden bir virüstür. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi vardır. HIV-1 tüm dünyada yaygındır , HIV-2 ise daha çok Afrika ülkelerinde olmak üzere sınırlı bir coğrafi dağılım gösterir. HIV-1 ve HIV-2'nin biyolojik özellikleri büyük ölçüde benzerlik göstermesine rağmen, her birinin kendine özgü replikasyon süreci vardır. HIV-2 de bağışıklık sistemini baskılayarak hastalık oluşturur fakat hastalarda serbest virüs daha az miktarda bulunur. Bu nedenle kişiden kişiye bulaş riski daha azdır ve hastalığın progresyonu daha yavaştır (25, 26).

2.4.1. Genetik Yapısı ve Organizasyonu

HIV, 100-120 nm çapında, pozitif polariteli, zarflı, sferik morfoloji gösteren bir Ribonükleik Asid (RNA) virüsüdür. HIV genomu, yaklaşık 10 kb uzunluğunda birbirine eş iki adet tek iplikli RNA içerir. Genomik RNA moleküllerini ve iki adet

HIV revers transkriptaz (RT) enzimini içeren koni şekilli nükleokapsid, çift tabakalı lipid membrandan oluşan viral zarf ile çevrilidir. (Şekil 1) HIV'de yapısal (pol, gag, env), düzenleyici (tat, rev, nef) ve yardımcı (vif, vpu, vpr, vpx) genler bulunmaktadır. Pol geni, viral replikasyon için gerekli olan reverse transkriptaz ve integraz gibi enzimleri kodlar. Gag geni, çekirdeğin yapısal proteinleri olan p24, p7, p6 ve matriks proteini olan p17'yi kodlar. Env geni ise HIV'in konak hücre reseptörlerine tutunmasından sorumlu zarf glikoproteinlerinin kodlanmasını sağlar (27). Tat geni hücre döngüsünü durdurur ve viral Deoksiribonükleik Asid (DNA) transkripsiyonunu artırır. Rev geni viral gen ekspresyonunun düzenlenmesinde görev alır. Nef geni, HIV-1 ile enfekte hücreleri, sitotoksik CD8 (+) T lenfositler ve Natural Killer (NK) hücreler tarafından tanınarak öldürülmesinden korumaktadır (8).

Env geni tarafından kodlanan glikoprotein olan gp160, gp120 ve gp41'i oluşturmak üzere parçalanır. Gp120 ve gp41 zarftan uzanan çıkıntıları oluşturur. Gp41, iki tabakalı lipit membran içinde yer alan transmembran glikoproteindir, gp 120 ise gp41'e bağlıdır ve virüsün yüzeyinde yer alır. Gp120, hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma bölgesi taşır, bu bölge aracılığıyla virüs CD4 reseptörüne bağlanır. HIV'in hedef hücreleri CD4 reseptörünü taşıyan hücrelerdir ve bu hücreler CD4 (+) hücreler olarak adlandırılır. CD4 reseptörleri; CD4 (+) T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler, mikroglial hücreler gibi birçok konak hücresinde bulunur. Gp41 ise virüs zarfı ile konak hücre membranının füzyonunu sağlar.



Şekil 2.1: HIV'in şematik yapısı (28)

HIV-1 ve HIV-2'nin genomik yapısı büyük ölçüde birbirine benzer. HIV-1 aksesuar genlerden vif, vpr, nef ve vpu genlerini bulundurur. HIV-2 ise vif, vpr, nef ve vpx genlerini bulundurur. HIV-1 ve HIV-2'nin protein içeriklerinde de farklılıklar vardır; HIV-1'in dış zarfında bulunan gp160 ve gp41 yerine HIV-2'de gp125 ve gp36 mevcuttur, HIV-1'in çekirdeğinde bulunan p24 ve p17 yerine HIV-2'de p26 ve p16 mevcuttur.

2.4.2. Virüsün Replikasyonu

HIV-1'in replikasyonu virüsün gp120 aracılığı ile hedef hücredeki CD4 reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanma gp120'de yapısal değişikliğe yol açar ve virüsün diğer hücresel koreseptörler olan CXCR4 ve CCR5'le etkileşimini sağlar. Bu etkileşim membran füzyonu ve virüsün hedef hücreye girmesi için gereklidir. CXCR4, T lenfositlerde ve diğer bir çok hücrede bulunur. CCR5 ise monositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve aktive T lenfositlerde bulunur. T lenfositlerde üreyen (T- tropik) ve sinsityum oluşturan virüsler koreseptör olarak CXCR4'e bağlanmayı tercih eden virüslerdir. Makrofaj ve monositlerde üreyen (M-tropik) ve sinsityum oluşturan virüsler ise koreseptör olarak CCR5'e bağlanmayı tercih eden virüslerdir (29). Gp120'nin reseptör ve koreseptörlere bağlanması gp41'de yapısal değişikliğe yol açar. Bu değişiklik sonucu viral zarf ve hedef hücre memranıyla füzyon oluşur, viral genom hedef hücre sitoplazmasına girer. Reverse transkriptaz ve integraz enzimleri ile viral RNA'yı tek iplikli proviral DNA'ya çevirir (ters transkripsiyon). Daha sonra tek iplikli proviral DNA, lineer çift iplikli DNA haline getirilir. Lineer çift iplikli DNA çembersel forma dönüştürülür. Proviral DNA konak hücre kromozomuna entegre olur ve transkripsiyon için kalıp görevi görür. Entegre proviral DNA'dan hücresel RNA polimeraz II enzimi yardımıyla genomik viral RNA (transkripsiyon) ve mRNA'lar sentezlenir. Viral mRNA'lar ile viral proteinler sentezlenir (translasyon) ve yapısal elemanlar plazma membranına taşınır. Viral RNA ve diğer virüs bileşenleri bir araya gelir ve plazma membranından tomurcuklanarak konak hücresinden ayrılır.

2.5. HIV Enfeksiyonunun Klinik Seyri

HIV enfeksiyonunun klinik seyri tedavi verilmeyen bireylerde 8-12 yıl sürer. Yedi evreye ayrılarak incelenmektedir.

- Virüsün bulaşması
- Akut HIV enfeksiyonu
- Serokonversiyon (Antikor oluşması)
- Asemptomatik Dönem
- Erken Semptomatik Dönem
- Geç Semptomatik Dönem (AIDS)
- İleri Evre

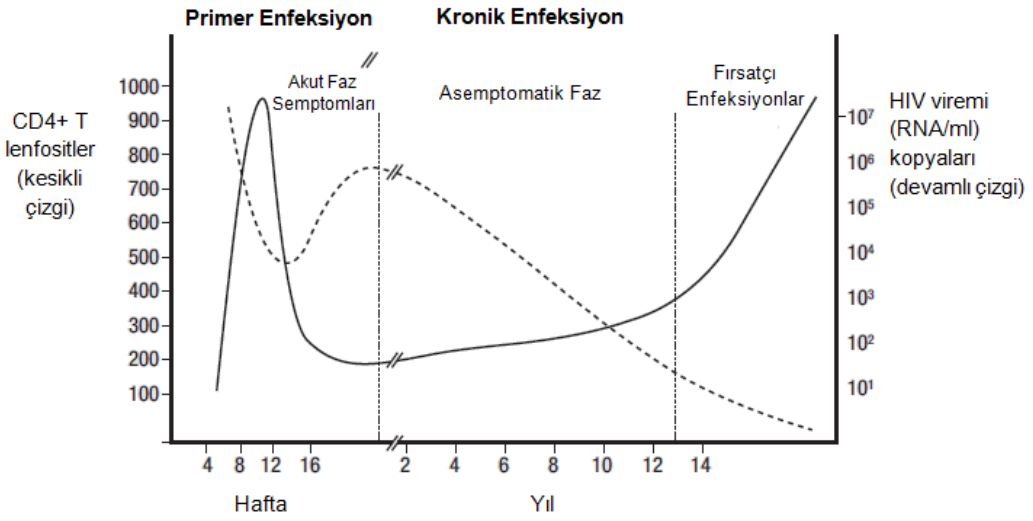
2.5.1. Akut Enfeksiyon

HIV, mukozal maruziyetten sonra 2 gün içerisinde bölgesel lenf nodlarını enfekte eder, Yaklaşık beş gün içinde plazmaya ulaşır ve yayılmaya başlar (30) . Kısa bir süre sonra bazı hastalarda lenfadenopati, ateş, makülopapüler döküntü, baş ağrısı, boğaz ağrısı, myalji ile karakterize olan genellikle dört haftadan daha kısa süren bir hastalık oluşur. Buna akut retroviral sendrom denir. Fakat bazı HIV infekte kişilerde bu dönemde hiçbir semptom olmayabilir. Akut enfeksiyon döneminin semptomatik olup olmaması, semptomların şiddeti ve süresi AIDS tablosuna ilerleme hızı ile işkilidir. Şiddetli semptomları olan ve uzun süren hastalarda AIDS tablosu oluşmasına kadar geçen süre daha kısadır. Bu dönemde yüksek düzeyde HIV replikasyonu olur. Virüs doku rezervuarlarına ulaşır , özellikle barsak lenfoid dokusunda yer alan CD4+ T lenfositlerinde harabiyete yol açarak barsaktan dolaşıma mikrobiyal translokasyona sebep olur. Bunun sonucunda immün aktivasyon ve inflamasyon oluşur. Akut enfeksiyon süresince viremi yüksek düzeyde olduğu için bulaştırıcılık riski yüksektir.

2.5.2. Serokonversiyon

HIV antikorlarının kanda tespit edilecek kadar çoğalması serokonversiyon olarak tanımlanır (31). İmmün yanıtın devreye girmesi ve virüslerin lenfoid dokuda tutulmasıyla viremi düzeyi azalır ve belirli bir düzeyde kalır. Akut enfeksiyonun sonrasında ulaşılan bu değer tedavi almayan hastalarda progresyonu tahmin etmeye yardımcı olur. Bu değerin yüksek olduğu vakalarda CD4+ T lenfositi sayısında daha hızlı düşüş söz konusudur. HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin altında olan çoğu hastada primer infeksiyondan neredeyse 12 yıl sonra bile AIDS tablosu gelişmediği halde viral yükü 100 000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastaların %80'inden fazlasında

iki yıl içinde AIDS gelişmektedir (32). Bağışıklık cevabının gelişmesi ile CD4+ T lenfosit sayısı tekrar yükselir ancak nadiren HIV ile temas öncesindeki seviyeye ulaşır. Bu CD4+ T-lenfositlerin ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonel immün cevap kapasitesi de HIV enfeksiyonu nedeniyle azalmaktadır.



Şekil 2.2: HIV Enfeksiyonu Doğal seyri (28)

2.5.3. Asemptomatik Dönem

Bu dönemde hastaların çoğu asemptomatiktir. CD4 (+) T hücrelerin sayısı ve immün fonksiyonları giderek azalır. İlk yıldan sonra CD4+ T lenfosit sayısında yılda ortalama 30-90 hücre/µl azalma olur Hastalar, CD4 T hücresi sayısının azalma hızına bağlı olarak sınıflandırılabilir. 6 ay içinde 100 hücre/µl'nin üzerinde CD4+ T lenfosit kaybı olanlarda hastalık ilerleme riski yüksek, yılda 20-50 hücre/µl kayıp olanlarda hastalık ilerleme riski daha ılımlı, yılda 20 hücre/µl'den az kayıp olanlarda hastalık ilerleme riski düşüktür (33).

Hastaların %40-50'sinde bu dönemde fizik muayenede yaygın lenfadenopati tespit edilir. Başka şekilde açıklanamayan, inguinal bölge dışında en az iki komşu olmayan bölgede, 3-6 aydan fazla süren lenf nodları şeklinde olan tablo Persistan Jeneralize Lenfadenopati (PGL) şeklinde tanımlanır. Bu lenf nodları genellikle simetrik, hareketli, ağrısız ve yumuşak kıvamlıdır. Hastada başka bir kinik bulgu ve

ciddi immünosüpresyon yoksa simetrik lenfadenomegalilerin ileri tetkiki gerekli değildir(34). Hastalar asemptomatik olmasına rağmen bulaştırıcılık devam etmektedir.

HIV ile enfekte ve antiretroviral tedavi almayan kişilerin çok az bir kısmında HIV RNA oldukça düşük seviyelerde (10.000 kopyanın altında), çok daha az bir kısmında daha da düşük seviyelerde (1000 kopyanın altında) seyreder . Bu hastalarda CD4 sayıları da çok uzun süre oldukça yüksek seviyelerde kalmaya devam edebilir (35). Uzun yıllar boyunca klinik ilerleme göstermeyen bu kişiler "elit kontrol sağlayanlar" olarak tanımlanır.

2.5.4. Erken Semptomatik Dönem

Bu dönem genellikle CD4+ T lenfosit sayısı 500-200/µl olduğu dönemdir. Subfebril ateş, yorgunluk, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar sıklıkla görülmektedir. Bu dönemdeki bulguların çoğu cilt ve müköz membranlarla ilişkilidir. Yineleyen ve sürmekte olan oral ve vaginal kandidiyaz, oral tüylü lökoplaki, tekrarlayan ve birden fazla dermatomu tutan zona, follikülit, seboreik dermatit, basiller anjiomatoz, servikal displazi, in situ servikal karsinom, özellikle tuboovarian abse ile birlikte olan pelvik inflamatuar hastalık (PİD), listeriyozis, idyopatik trombositopenik purpura, bir aydan uzun süren ateş ve ishal bu dönemde görülen patolojilerdir. Bu hastalarda dirançli bakteri enfeksiyonları da infekte olmayan kişilere göre daha fazla görülür. HIV infeksiyonunun kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik ve endokrinolojik komplikasyonlarına bağlı yakınma ve bulgular da erken semptomatik dönemde görülebilmektedir (31).

2.5.6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS) ve İleri HIV Enfeksiyonu

HIV'in enfekte hücrelerde devamlı replikasyonu, konak hücrelerinin harabiyeti ve kronik bağışıklık sistemi aktivasyonu, ağır immün süpresyon ile sonuçlanır. CD4 T lenfosit sayısı 200/mm3'ün altında (veya CD4 yüzdesi %14'den az) olması veya AIDS için karakteristik olan fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler gibi herhangi bir AIDS tanımlayıcı hastalık (tablo 2.1) bulunması, AIDS döneminin başladığını gösterir. CD4 T lenfosit sayısının 50/mm3'ün altında olması ise ileri HIV enfeksiyonu olarak tanımlanır. M.Avium enfeksiyonu ve sitomegalovirüs enfeksiyonu en sık ileri HIV enfeksiyonu döneminde görülmektedir. (tablo 2.2)

Tablo 2.1: AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar

- Son 1 yıl içinde iki veya daha fazla atak olacak şekilde bakteriyel pnömoni
- Bronş, trakea veya akciğerlerde kandida enfeksiyonu
- Özefajial kandida enfeksiyonu
- Servikal karsinom
- Kronik herpes ülserasyonları (1 aydan uzun süren)
- Akciğer dışı kriptokok enfeksiyonu
- Yaygın ve akciğer dışı koksiidiyomikoz
- Kronik intestinal kriptosporidiyoz (1 aydan uzun süren)
- Kronik intestinal izosporiyaz (1 aydan uzun süren)
- Strongiloidiyaz (ekstraintestinal)
- Sitomegalovirüs hastalığı (karaciğer, dalak veya lenf nodları dışında)
- Yaygın ve akciğer dışı histoplazmoz
- Pnömosistis jiroveci pnömonisi (PCP)
- Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu
- Mycobacterium avium kompleks (MAC) veya Mycobacterium kansasi enfeksiyonları (yaygın veya akciğer dışı)
- Tekrarlayan Salmonella (tifo dışı) septisemisi
- Beyinde toksoplazmoz
- HIV işkili ensefalopati
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Kaposi sarkomu
- Lenfoma (Burkitt lenfoma, santral sinir sistemi lenfoması, Non-Hodgkin lenfoma)
- HIV ilişkili erime (wasting) sendromu (semptomları açıklayan eşlik eden başka bir hastalık olmamasına rağmen, vücut ağırlığının % 10'undan fazlasının kaybı, 1 aydan uzun süredir devam eden kronik yorgunluk ve >38.3°C ateş ve eşlik eden kronik ishal)

Tablo 2.2: Bazı AIDS ilişkili hastalıklar ve sınır kabul edilebilecek CD4 sayıları (36)

Durumlar	CD4 sayıları/ mikrolitre
- Kaposi sarkomu, akciğer tüberkülozu, bakteriyel pnömoni, NHL	Her seviyede görülebilir
- PCP, Özofagus kandida enfeksiyonu, PML, HSV	<250
- Serebral toksoplazmoz, kriptokok enfeksiyonları, Miliyer tüberküloz	<100
- CMV retiniti, atipik mikobakteri enfeksiyonları	<50

2.6. Laboratuvar

HIV bulaşından sonra 3-4 hafta içinde hastada serokonversiyon gelişir. Bu dönemden sonra virüs çeşitli vücut sıvılarında saptanabilmektedir. HIV tanısı için günümüzde, antikor tespit etmeye yönelik tarama ve doğrulama testleri, virüs antijeni ve DNA/RNA'sını saptamaya yönelik testler kullanılmaktadır .

2.6.1. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) Testi

Günümüzde tarama amaçlı kullanılmakta olan testler HIV'e karşı oluşan antikorların ELISA yöntemiyle tespit edilmesine dayanır. Dördüncü kuşak testler; hem p24 antijeninin hem de HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının aynı test içinde çalışıldığı testlerdir. Bulaştan sonra yaklaşık 14 gün içinde sonuç vermeye başlar. Duyarlı, hızlı ve ucuz olması nedeniyle HIV enfeksiyonunun taramasında standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Duyarlılılığı ve özgüllüğü % 98 civarındadır.

2.6.2. Western blot (WB) testi

Tarama testlerinde HIV antikorları açısından reaktif bulunan örneklerin doğrulanmasında altın standart kabul edilmektedir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %99'un üzerindedir. WB, incelenen örnekte spesifik bir proteinin olup olmadığını ve miktarını belirlemekte kullanılan bir testtir. gp41, gp120/gp160, p24, p31, p17 ve p15 gibi proteinlerin varlığı araştırılır, herhangi ikisinin tespit edilmesi WB pozitif olarak tanımlanır.

2.6.3. Hızlı testler

HIV serolojik durumu bilinmeyen gebelerin doğumları, acil ameliyat öncesi, mesleki olarak kan ve vücut sıvılarına maruz kalındığı durumlarda ya da benzeri hızlı tanı gerektiren durumlarda kullanılmaktadır. 30 dakika içerisinde sonuç verir. Genellikle immünokromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Duyarlılığı ELISA testlerine göre daha düşüktür. Reaktif sonuçlar çıkması halinde doğrulama testleri yapılmalıdır (37).

2.6.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

HIV proviral DNA'sını, HIV RNA'sını saptamada ve miktarını belirlemede kullanılır. Hastalığın tanı sırasındaki evresini, seyrini ve antiviral tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Ayrıca yenidoğanlar gibi erken tanının önemli olduğu vakalarda ve şüpheli WB sonucu elde edildiği zamanlarda tanı koymak amacıyla da kullanılabilir.

2.6.5. CD4 T Lenfosit Sayısı, CD4/CD8 Oranı

CD4 antijeni taşıyan T lenfositlerin sayısı ve bunların CD8 antijeni taşıyan lenfositlere oranı hastalığın evrelendirilmesinde, tedavi düzenlenmesinde, immün yanıtın takibinde, fırsatçı infeksiyonların tanısında ve profilaksisinde kritik öneme sahiptir.

2.7. HIV ile İlişkili Komorbiditeler

Günümüzde erken tanı alan ve uygun şekilde tedavi edilen hastalarda beklenen yaşam süresi HIV enfekte olmayan nüfusa yakın olarak kestirilmektedir

(38). Bundan dolayı tedaviye ulaşabilen ülkelerde HIV enfekte kişiler daha uzun süre yaşamaktadır ve hastalık kronik hastalık haline gelmektedir. HIV ile enfekte olan bireyler, aynı yaşta HIV negatif popülasyona göre daha fazla sayıda komorbiditeye sahiptir. Aynı sayıda komorbidite HIV ile enfekte kişilerde yaklaşık 10 yıl daha erken görülmektedir (39). En önemli komorbiditeler enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), osteopeni ve osteoporoz gibi kemik metabolizma bozuklukları, nörokognitif bozukluklar, karaciğer ve böbrek hastalıklarıdır (39). Zamanla AIDS ile ilişkili ölümler azalmakta, komorbiditelerin neden olduğu ölümler daha fazla görülür hale gelmektedir. KVH, HIV enfekte hastalardaki morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1996-2006 yılları arasında, bu hastalardaki ölümlerin % 50'sinin AIDS dışı nedenlerle meydana geldiği, bunların da %16'sının KVH'lara bağlı olduğu tespit edilmiştir (40).

2.7.1. HIV ile İlişkili Kardiyak Hastalıklar

ART'nin uygun şekilde kullanılmaya başlanmasından sonra hastalar daha uzun süre yaşamaktadır. Yaşlanmaya ve uzun süre ART kullanımına bağlı olarak bu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı (KAH) dahil ateroskleroz, diyabetes mellitus, lipodistrofi gibi komorbiditeler daha sık görülmektedir. Bu komorbiditeler sigara, madde bağımlılığı gibi diğer geleneksel risk faktörleri ve inflamasyon ile birlikte çok sayıda KVH riskinde artışa neden olmaktadır.

KAH HIV'li hastalarda ölüm ve sakatlığın başlıca nedenlerindendir (41). Veterans Aging Cohort Study–Virtual Cohort (VACS-VC) çalışmasında geleneksel risk faktörleri ve komorbiditelere göre düzeltme yapıldığında, HIV enfekte kişilerde akut miyokard infarktüsü (AMI) riskinin enfekte olmayan kişilerin yaklaşık birbuçuk katı olduğu saptanmıştır (42). Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) çalışmasında HIV'li hastalarda ilk kez kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidans hızının 1000 kişi-yıl başına 5.7 olduğu bildirilmiştir (43).

HIV ilişkili KVH yükü, ülkelerin gelir düzeyine göre farklılıklar göstermektedir. Düşük gelirli ülkelerde kaynakların, altyapının ve komorbid

hastalıkların değişiklik göstermesinden dolayı HIV ilişkili KVH yükü daha fazladır. ART öncesi dönemde görülen kardiyak hastalıklar daha çok dilate kardiyomiyopati (DKMP), perikardiyal hastalık, pulmoner hipertansiyon, HIV ilişkili malignensiler ve fırsatçı enfeksiyonlar şeklinde olmasına rağmen ART'ye ulaşımı fazla olan bölgelerde uygun hastalık yönetimi ile bu hastalıklar giderek daha az görülür hale gelmekte fakat koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar ve bu hastalıklara bağlı ölüm sıklığı belirgin olarak artmaktadır. ART'ye ulaşımın sınırlı veya gecikmiş olduğu bölgelerde hala baskın olan tür fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili miyokardiyal hastalıktır (2, 43).

Venöz tromboembolik hastalık, periferik arter hastalığı, özellikle intravenöz ilaç bağımlılarında görülen infektif endokardit HIV enfekte hastalarda saptanabilecek diğer kardiyovasküler sorunlardır (31).

2.7.1.1. HIV İlişkili Kardiyovasküler Hastalıkların Patofizyolojisi

HIV proteinlerinin doğrudan etkileri, inflamasyon, immün disfonksiyon, ilaç etkileri, kötü beslenme ve geleneksel risk faktörleri kardiyovasküler hasara katkıda bulunur. İnflamasyon ve dislipidemi HIV enfekte hastalarda KAH'na neden olur. HIV ile enfekte monositler ve artmış monosit aktivasyon ürünleri subklinik koroner arter aterosklerozu ile ilişkilidir. Sürekli HIV replikasyonu, mikrobiyal translokasyon ve sitomegalovirüs, hepatit gibi koenfeksiyonlar aterosklerozu hızlandıran proinflamatuar sürece katkı sağlar (44-46). HIV enfekte bireylerde artmış mortalite hızı ile ilişkili biyomarkırlar olan interlökin (IL) -6 ve D-dimer'in daha yüksek seviyelerde olması, daha fazla AMI ile ilişkilidir (42, 47).

Özellikle eski jenerasyonlardan olan indinavir, nelfinavir, ritonavir gibi proteaz inhibitörleri (PI), NRTI grubundan ise abacavir ART ilişkili dislipidemi ve artmış AMI riski ile ilişkilidir (48, 49). D:A:D çalışması da dahil olmak üzere birçok kohort çalışmasında riskin fazla olduğu belirtilmekle birlikte bazı çalışmalar abakavir kullanımı ile myokard infarktüsü arasında ilişki olmadığını göstermektedir (50). Bu ilaçların mitokondriyal disfonksiyon, karaciğer ve kas dokusunda yağ infiltrasyonu ile insülin rezistansına neden olan dislipidemiyi ve reaktif oksijen ürünleri üretimini indükleyerek, KVH riskini artırdığı öne sürülmüştür (51).

İnflamasyon, kardiyak otoimmünite, ilaç etkileri, selenyum ve D vitamini eksikliği gibi beslenme yetersizlikleri HIV-ilişkili kardiyomiyopatiye neden olurlar.

Hücre aracılı immünitede HIV kaynaklı bozukluklar, tüberküloz perikardit riskinde artış ile sonuçlanır (52).

Tat, gp120, nef gibi HIV proteinleri, endotelyal disfonksiyona katkı sağlayarak pulmoner arterlerin intima ve media tabakasında hiperplaziye (endarteritis obliterans) neden olur, böylece HIV-ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) oluşur (53).

2.7.1.2. HIV Enfekte Hastalarda Kardiyovasküler Risk Taraması

HIV enfekte hastalar tanı anında, ART başlamadan önce, ART başlandıktan sonra yılda bir kez ve ART değişimi yapılmadan önce kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir.

Değerlendirmeler sırasında 40 yaşın üzerinde erkek hastalara ve 50 yaşın üzerinde kadın hastalara elektrokardiyografi çekilmelidir. Tansiyon ölçümü yapılmalı, açlık kan şekeri, açlık lipid paneli ve serum kreatinin düzeyleri kontrol edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma popülasyonu ve dizaynı

Bu araştırma hastanemizde tek merkezli prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı. Ocak-Temmuz 2017 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran, 18- 65 yaş arasında olan HIV enfekte hastalar ile sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı, yaş ve cinsiyet uyumu yapıldı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık öyküsü, kanser hastalığı, karaciğer hastalığı ve tiroid disfonksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Başlangıç değerlendirme olarak klinik anamnez, fizik muayene, sistolik ve diastolik kan basıncı, boy ve kilo ölçümü yapıldı.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 24.01.2017 tarihli ve 735 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Etik kurul karar formu Ek-1'de sunulmuştur.

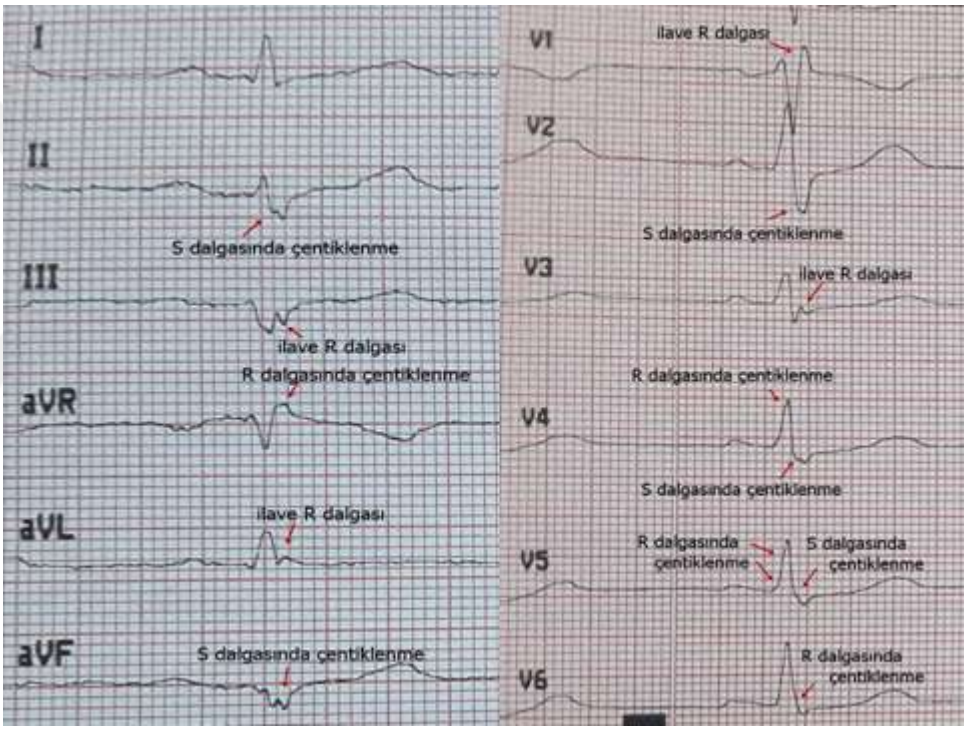
3.2. Laboratuar

12 saatlik açlık sonrası hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminoransferaz (ALT), elektrolitler, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, tiroid stimülan hormon (TSH) ölçümü yapıldı. HIV pozitif hastalarda CD4 T hücre sayısı, HIV RNA analizi yapıldı.

Hemogram, biyokimya, TSH sırasıyla empedans, fotometrik ve immünoessey metodu ile analiz edildi. HIV tanısı için ELİSA testi yapıldı, pozitif sonuçlar Western Blot testi ile doğrulandı. CD4 T hücre sayısı flow sitometre (Facscan flow cytometer, Benkton Dickinson, San Jose, California, USA) ile belirlendi. HIV RNA, The COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test (Roche Molecular Systems, Branchburg, USA) kiti ile ölçüldü. HIV RNA seviyesi olarak hastanın çalışmaya alındığı zamanki ölçülen değerleri kullanıldı. 50 kopya/ml altında olanlar kontrol altına alınmış HIV olarak değerlendirildi. 50 kopya/ml ve üzerinde olanlar kontrol altına alınamamış HIV olarak tanımlandı.

3.3. Elektrokardiyografi

Bütün çalışma popülasyonuna 12 kanallı EKG çekildi. Kağıt hızı, filtre aralığı ve amplitüd sırasıyla 50 mm/s 0,5-100 Hz ve 10 mm/mV olarak ayarlandı. EKG'de PR mesafesi, QT mesafesi ve düzeltilmiş QT (QTc) hesaplandı ve fragmente QRS varlığı değerlendirildi. EKG analizi katılımcıların klinik özelliklerini bilmeyen iki kardiyolog tarafından yapıldı. QTc hesaplamasında bazzet formülü kullanıldı (54). fQRS tanısı büyük koroner arterlere karşılık gelen iki ardışık derivasyonda ilave R dalgası (R') olması veya R dalgası veya S dalgasında çentiklenme görülmesine dayanmaktadır (55). (Şekil 3.1)



Şekil 3.1: İki farklı EKG'de farklı karakterlerde fQRS

3.4. Ekokardiyografi

Tüm katılımcıların ekokardiyografileri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Katılımcıların demografik ve klinik verilerini bilmeyen iki farklı kardiyolog tarafından ekokardiyografi analizi yapıldı. Ekokardiyografik parametre olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Modifiye simpson modeline göre yapıldı. Sol ventrikül endsistolik-enddiastolik çapları, interventriküler septum (IVS), sol

ventrikül diyastol sonu çap (LWEDd) ölçümü M-mode yöntemi ile yapıldı. Sağ ventkül fonksiyonları triküspit annular plan sistolik ekskürsiyon (TAPSE) ile yapıldı. Apikal dört boşluk ve apikal iki boşluktan sol atrium volüm hesaplandı. Sağ ventrikül çapı apikal dört boşlukta ölçüldü. Doku doppler yapılarak E (erken diastolik transmitral akım pik hızı), A (geç diastolik transmitral akım pik hızı), E' (doku doppler ekokardiyografi kullanarak erken diastolik mitral kapak hareket pik hızı), S (mitral kapak sistolik dalga pik akım hızı) dalga ölçümü yapıldı. Renkli doppler yapıldı. Doppler total ejeksiyon izovolum indeksi (Tei indeksi) apikal 5 boşluktan, tei indeks=izovolümetrik kasılma zamanı (IVCT)+ izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT)/ sol ventrikül ejeksiyon zamanı (LVET) yöntemi ile hesaplandı. Tüm ekokardiyografik ölçümler kılavuza gore yapıldı.

3.5. İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows Version 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler sürekli değişkenler için ortalama ± standart deviasyon (SD), kategorik değişkenler için ortanca olarak hesaplandı. Sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak iki grup arasında karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare ya da Fischer kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0.1$ olan değişkenlerde univaryant lojistik regresyon analizi yapıldı sonra fQRS bağımsız öngördürücülerini tespit etmek için multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldı. $p<0.05$'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

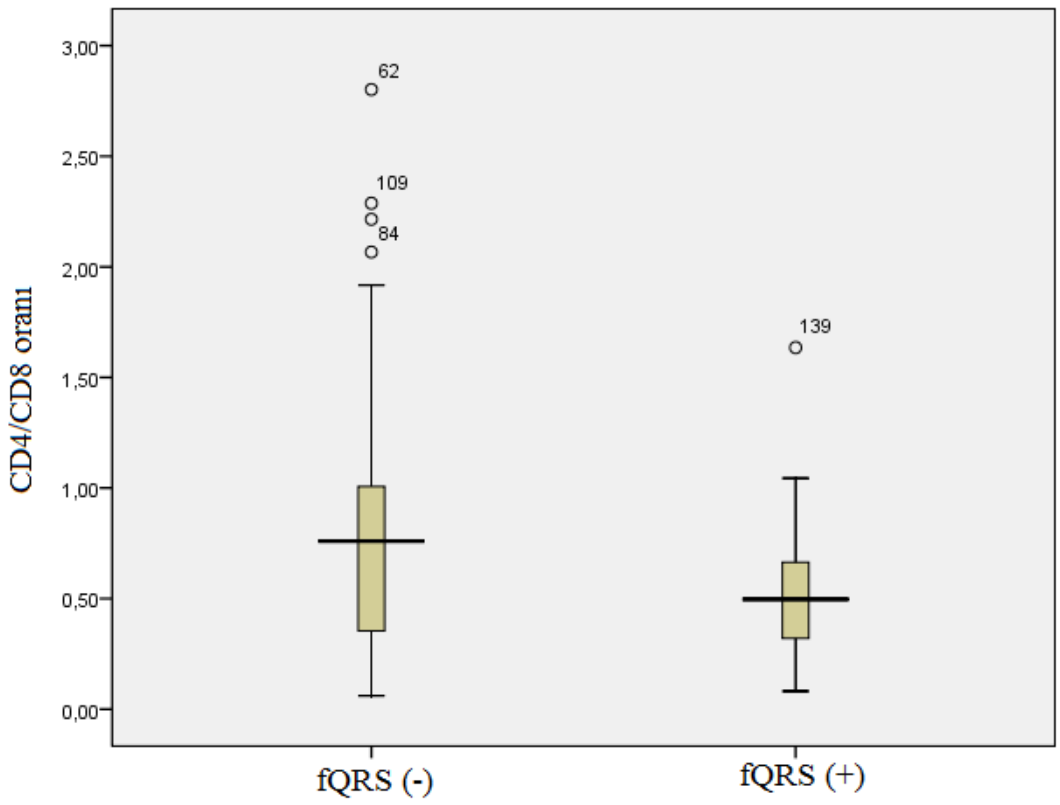
Çalışmaya 153 HIV enfekte hasta, 141 sağlıklı gönüllü alındı. HIV enfekte hastaların yaş ortalaması 36.7, sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 36.8 idi. HIV enfekte hastaların %97'si , sağlıklı gönüllerin %96'sı erkek idi. Ortalama vücut kitle indeksi HIV enfekte hastalarda 24.7 kg/m^2, sağlıklı bireylerde 25.3 kg/m^2 olarak hesaplandı. Sigara kullananların oranı HIV enfekte hastalarda %56, sağlıklı bireylerde %45 idi. Alkol kullanım oranı HIV enfekte hastalarda %48, sağlıklı bireylerde %9 idi. HIV enfekte hastaların % 11'i madde kullanıyordu, sağlıklı bireylerin tümü madde kullanmadığını ifade etti. Bazal karakteristik özelliklerde iki grup arasında farklılık izlenmedi. Alkol ve madde kullanımının HIV enfekte hastalarda daha fazla olduğu görüldü. (p değeri sırasıyla <0.001, <0.001). HIV enfekte bireyler arasında üniversite mezunu olanların oranının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu görüldü (p:0.01). HIV enfekte bireylerin %25'inde, sağlıklı bireylerin ise %11'inde EKG'de fQRS saptandı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p:0.004) Tablo 4.1'de HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin demografik, klinik ve EKG özellikleri görülmektedir.

HIV enfekte hastalarda sağlıklı bireylere göre kreatinin, HDL kolesterol, trigliserid, WBC, nötrofil ve lenfosit düzeylerinde anlamlı farklılık izlendi. (p değeri sırasıyla 0.029, 0.028, 0.015, <0.001, <0.001, 0.003). HIV enfekte hastalarda ortalama CD4 T hücre sayısı=512/µl, ortalama HIV ile yaşam süresi= 19 ay, ART kullananların sayısı=98 (%64), kontrol altında olanların sayısı= 74 (%48) saptandı. Tablo 4.2'de HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin bazı laboratuar verileri ve klinik özellikleri görülmektedir.

HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireyler arasında IVS, E/A, S, LVEF ve myokardial disfonksiyon için bağımsız risk faktörü olan Tei indeks'inde anlamlı farklılık izlendi. (p değeri sırasıyla 0.035, 0.041, 0.003, 0.001, <0.001). HIV enfekte hastaların 81'inde (%54), sağlıklı bireylerin 48'inde (%34) subklinik sol ventrikül disfonksiyonu tespit edildi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0.001). Tablo 4.3'de HIV enfekte ve sağlıklı bireylerde ekokardiyografik bulgular görülmektedir.

fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte bireyler arasında Tei, LVEDd, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), WBC ve nötrofil sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. (p değeri sırasıyla 0.002, 0.021, 0.015, 0.016, 0.041). Tablo 4.4'de HIV enfekte hastalarda fQRS var olan ve olmayan bireylerin demografik, laboratuar, EKG ve ekokardiyografik verileri görülmektedir.

CD4 T hücre sayısı düşük olan hastalarda ve CD4/CD8 T hücre oranı azalmış olan hastalarda EKG'de fQRS varlığının daha fazla olduğu görüldü. (p değeri sırasıyla 0.030, 0.018) Tablo 4.5'de HIV enfekte hastalarda fQRS var olan ve olmayan bireylerin demografik, laboratuar, EKG ve ekokardiyografik verileri görülmektedir. Şekil 4.1'de fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların CD4/CD8 düzeyleri görülmektedir.



Şekil 4.1: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların CD4/CD8 düzeyleri

Univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizleri sonucunda HIV enfekte hastalarda düşük CD4/CD8 oranı fQRS varlığı ile bağımsız ilişkili olan tek faktör olarak bulundu. (odds oranı:0.28, CI95% 0.11-0.75, p:0.011) Tablo 4.6'da fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların demografik, laboratuar ve ekokardiyografik özelliklerinin univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizi görülmektedir.

Tablo 4.1: HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin demografik, klinik ve EKG özellikleri

	HIV (+) (n=153)	HIV (-) (n=141)	P değeri
Yaş (yıl)	36.77±10.25	36.82±11.16	0.963
Erkek cinsiyet n (%)	148 (97)	136 (96)	0.573
VKI (kg/m^2)	24.79±2.6	25.33±2.73	0.085
Sigara kullanımı, n (%)	86 (56)	64 (45)	0.08
Sigara içiciliği (paket/yıl)	1	1	0.136
Alkol kullanımı, n (%)	74 (48)	12 (9)	<0.001
Madde kullanımı, n (%)	17 (11)	0 (0)	<0.001
Üniversite mezunu, n (%)	80 (52)	47 (34)	0.001
Cinsel tercih			
Heteroseksüel n(%)	53 (35)	100 (100)	<0.001
Homoseksüel n(%)	71 (46)	0 (0)	<0.001
Biseksüel n(%)	29 (19)	0 (0)	<0.001
Ailede kalp hastalığı öyküsü, n (%)	25 (16)	18 (13)	0.167
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	109.64±12.95	108.51±10.23	0.410
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	67.12±8.33	66.31±7.88	0.392
Kalp hızı (atım/dakika)	77.07±11.40	74.04±12.44	0.030
QTc	401.44±19.11	401.59±20.14	0.95
fQRS n (%)	38 (%25)	16 (%11.3)	0.004

VKİ: Vücut kitle indeksi, QTc: Düzeltilmiş QT, fQRS: Fragmente QRS

Tablo 4.2: HIV enfekte hastalar ve sağlıklı bireylerin bazı laboratuar verileri ve klinik özellikleri

	HIV (+) (n=153)	HIV (-)(n=141)	P değeri
Açlık kan glukozu (mg/dL)	87.77±8.32	88.16±9.60	0.711
Üre	29.19±6.99	30.06±7.37	0.301
Kreatinin	0.92±0.13	0.88±0.12	0.029
Total kolesterol (mg/dL)	177.05±40.10	181.08±36.34	0.381
LDL kolesterol (mg/dL)	111.13±34.58	107.95±32.42	0.431
HDL kolesterol (mg/dL)	41.50±11.80	44.61±11.63	0.028
Trigliserid (mg/dL)	129.26	152.92	0.015
TSH	1.77±0.73	1.78±0.89	0.740
WBC	6678±1655	7553±1638	<0.001
Nötrofil sayısı	3629±1173	4212±1171	<0.001
Lenfosit sayısı	2302±697	2538±630	0.003
Hemoglobin	15.01±1.25	15.07±1.09	0.650
CD4 T hücre sayısı	512	-	-
CD3 T hücre sayısı	1498	-	-
CD8 T hücre sayısı	850	-	-
Kontrol altında HIV, n (%)	74 (48)	-	-
HIV ile birlikte yaşam süresi (ay)	19	-	-
ART kullanımı, n(%)	98 (64)	-	-
ART kullanım süresi (ay)	10	-	-
Proteaz inhibitörü kullanımı, n(%)	11 (7)	-	-
NNRTI kullanımı, n(%)	4 (3)	-	-
İntegraz inhibitörü kullanımı, n(%)	83 (54)	-	-

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimülan hormon, WBC: Beyaz kan hücresi, ART: Antiretroviral tedavi , NNRTI: Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

Tablo 4.3: HIV enfekte ve sağlıklı bireylerde ekokardiyografik bulgular

	HIV (+)(n=153)	HIV (-) (n=141)	P değeri
LVEDÇ (mm)	48.79±3.64	49.09±3.43	0.468
IVS (mm)	8.61±1.23	8.93±1.34	0.035
LVPW (mm)	8.60±1.21	8.87±1.20	0.062
RVESÇ (mm)	29.04±3.33	28.00±2.74	0.004
TAPSE(mm)	21.43±2.04	21.45±1.89	0.933
E velocity (cm/s)	81.18±13.98	84.11±14.36	0.079
A velocity (cm/s)	70.66±16.41	69.39±14.68	0.216
E' velocity (cm/s)	14.36±3.23	13.91±3.15	0.220
E/A oranı	1.20±0.31	1.27±0.30	0.041
S velocity (cm/s)	11.78±2.51	10.93±2.26	0.003
LVEF (%)	59.33±2.55	60.34±2.45	0.001
Sol atrium volümü (mm^3)	28.63±6.53	30.16±8,35	0.083
Tei index	0.49±0.05	0.47±0.05	<0.001
Sol ventrikül disfonksiyonu n (%)	81 (54)	48 (34)	0.001

LVEDÇ: Sol ventrikül diastol sonu çap, IVS: İnterventriküler septum, LVPW: Sol ventrikül arka duvarı, RVESÇ: Sağ ventrikül sistol sonu çapı, TAPSE: Triküspit kapak plane sistolik ekskürsiyon**,** *E*: Erken diastolik transmitral akım pik hızı, A: Geç diastolik transmitral akım pik hızı, E':Doku doppler ekokardiyografi kullanarak erken diastolik mitral kapak hareket pik hızı, S velocity: Mitral kapak sistolik dalga pik akım hızı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Tei index: Miyokardiyal performans indeksi

Tablo 4.4: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların demografik, laboratuar, EKG ve ekokardiyografik verileri

	fQRS (+) (n=38)	fQRS (-) (n=115)	P değeri
Yaş	37.86±10.62	36.42±10.15	0.463
VKI (kg/m^2)	25.30±2.91	24.62±2.54	0.170
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	111.71±12.75	108.96±13.00	0.257
Diastol kan basıncı	67.76±8.60	66.91±8.26	0.587
Sigara kullanımı n (%)	21(55)	65 (57)	0.893
Alkol kullanımı n (%)	17 (45)	57 (50)	0.709
Madde kullanımı n (%)	5 (13)	12 (10)	0.766
LVEDd	50.13±3.47	48.45±3.98	0.021
IVS	8.51±1.44	8.65±1.16	0.552
LVPW	8.58±1.35	8.61±1.16	0.509
E	82.46±12.48	80.75±14.62	0.515
A	66.81±15.72	70.20±15.48	0.285
E/A	1.26±0.29	1.18±0.31	0.155
LVEF	59.04±2.47	60.19±2.59	0.015
Tei index	0.50±0.06	0.48±0.05	0.002
WBC	6118±1625	6864±1630	0.016
Nötrofil sayısı	3292±1133	3740±1169	0.041
Lenfosit sayısı	2195±690	2338±699	0.273

LVEDd: Sol ventrikül diastol sonu çap, IVS: İnterventriküler septum, LVPW: Sol ventrikül arka duvarı, RVESÇ: Sağ ventrikül sistol sonu çapı, TAPSE: Triküspit kapak plane sistolik ekskürsiyon**,** *E*: Erken diastolik transmitral akım pik hızı, A: Geç diastolik transmitral akım pik hızı, E':Doku doppler ekokardiyografi kullanarak erken diastolik mitral kapak hareket pik hızı, S velocity: Mitral kapak sistolik dalga pik akım hızı, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, Tei index: Miyokardial performans indeksi, WBC: Beyaz kan hücresi

Tablo 4.5: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların laboratuar ve demografik özellikleri

	fQRS (+) (n=38)	fQRS (-) (n=115)	P değeri
ART kullanımı n (%)	20 (53)	78 (68)	0.119
Kontrol altında HIV n(%)	16 (42)	63 (55)	0.194
CD4 T hücre sayısı (/µl)	417	561	0.030
CD4/CD8	0.53	0.77	0.018
HIV ile yaşam süresi (ay)	12	12	0.459

ART: Anti retroviral tedavi

Tablo 4.6: fQRS var olan ve olmayan HIV enfekte hastaların demografik, laboratuar ve ekokardiyografik özelliklerinin univaryant ve multivaryant lojistik regresyon analizi

	Univaryant analiz		Multivaryant analiz	
	Odds oranı (95 % CI)	P değeri	Odds oranı (95 % CI)	P değeri
Lenfosit	0.74 (0.43-1.27)	0.272		
CD4 T hücre sayısı	1.0 (0.99-1.0)	0.069		
CD4/CD8	0.28 (0.11-0.75)	0.012	0.28 (0.11-0.75)	0.011
Kontrol altında HIV	1.67 (0.79-3.49)	0.177		
ART kullanımı	0.53 (0.25-1.11)	0.093		
LVEDd	3.21 (1.17-8.80)	0.024		
LVEF	1.19 (1.03-1.38)	0.017		
IVS	0.20 (0.02-2.00)	0.170		
A	0.99 (0.97-1.01)	0.284		
E/A	2.39 (0.72-8.03)	0.156		

LVEDd: Sol ventrikül diastol sonu çap, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum, E: Erken diastolik transmitral akım pik hızı, A: Geç diastolik transmitral akım pik hızı

5. TARTIŞMA

HIV enfekte hastalarda HAART döneminde yaşam süresinin uzaması ile birlikte koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve HIV ilişkili kardiyomiyopati önem kazanmıştır (56). HIV enfekte hastalarda kalp yetmezliği gelişmesiyle ilgili birçok mekanizma olduğu söylenmiştir. Bu mekanizmalar HIV'in direk miyokardiyal etkisi, kronik inflamasyon, otoimmünite, ART'lerin yan etkileri ve geleneksel risk faktörleridir (4). Sigara içiciliği, alkol, ve madde kullanımı HIV enfekte hastalarda daha fazla görülen geleneksel risk faktörlerindendir (57). Bu çalışmada HIV enfekte hastalarda alkol ve madde kullanım oranı HIV enfekte olmayanlara göre daha yüksek saptandı.

Mondy ve ark. yapmış olduğu çalışmada HIV enfekte hastalarda düşük HDLve yüksek trigliserid düzeyleri saptanmıştır (58). Buchacz ve ark. HIV enfekte hastalarda total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin daha yüksek, HDL düzeyinin daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir (59). Bu çalışmada da HIV enfekte bireylerde sağlıklı bireylere göre trigliserid düzeyi daha yüksek, HDL düzeyi daha düşük saptandı.

Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da ART kullanan hastalarda fQRS görülme oranının, ART kullanmayan hastalara göre daha az olduğu görüldü. Bunun nedeni ART kullanımının CD4 T lenfosit sayısını artırması, immün yetmezlikte iyileşme ve inflamasyonda azalmayı sağlaması olabilir (60).

Daha önce yapılan bir çalışmada erişkin HIV enfekte hastaların postmortem incelemesinde sol ventrikül myokard dokusunda HIV invazyonu tespit edilmiştir (61). Ayrıca bu hastalarda proinflamatuar sitokinlerin, özellikle interlökin (IL)-1 beta ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi inflamatuar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (62). Fiala ve ark. yaptığı postmortem çalışmada PCR yöntemi ile kalp dokusundaki inflamatuar hücrelerde, makrofajlarda ve T lenfositlerde HIV invazyonu tespit edilmiş, hibridizasyon teknikleriyle makrofaj aktivasyonu ve viral ürünlerin kardiyomiyozit apopitozunu indüklediği tespit edilmiştir (63). Thaira ve ark. HAART döneminde yapmış olduğu kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme çalışmasında HIV enfekte hastalar, kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı

bireylerle karşılaştırılmış, enfekte hastalarda artmış myokardiyal fibrozis saptanmıştır (8). Bu çalışmada sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu gösteren myokard performans indeksi HIV pozitif hastalarda HIV enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu her iki grupta normal sınırlarda olmasına rağmen HIV enfekte hastalarda daha düşük saptandı.

Miyokardiyal fibrozisi göstermede ucuz ve kolay ulaşılabilir bir belirteç olan fragmente QRS kullanılabilir (64). EKG de fQRS varlığı çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda daha fazla bulunmuştur. Myokard infarktüsü, non-iskemik dilate kardiyomyopati, aritmiler, kardiyak sarkoidoz, metabolik sendrom ve kronik böbrek yetersizliği bu hastalıklardandır (9, 65, 66). Miyokard enfaktüsü hikayesi olan hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinde miyokardiyal skar dokusunu göstermede fQRS'in sensitivitesi %75, spesifitesi %81olarak bulunmuştur (67). Öner ve ark. metabolik sendromlu hastalar ile sağlıklı bireylerin EKG'lerini karşılaştırmış, metabolik sendromlu hastalarda daha fazla diyastolik parametrede bozulma saptamışlardır (68). Başka bir çalışmada korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda fragmante QRS %60 civarında bulunmuştur ve fQRS saptanan hastalarda sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu yansıtan miyokard performans indeksi daha yüksek bulunmuştur (69). Yoshiro ve ark. yapmış olduğu çalışmada ejeksiyon fraksiyonu (EF) korunmuş kalp yetmezliği olan hastalarda fQRS varlığı araştırılmış, EKG de fQRS var olan hastalarda daha fazla kalp yetmezliği bulguları, daha yüksek düzeylerde high sensitive troponin T ve brain natriüretik peptid (BNP) saptanmıştır. Başka bir çalışmada EF'si korunmuş kalp yetmezliğini göstermede fQRS ve plazma BNP seviyesi bağımsız öngördürücü olarak saptanmıştır (70). Bu çalışmada fQRS saptanan HIV enfekte hastalarda sağlıklı bireylere göre sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu yansıtan miyokard performans indeksi daha yüksek bulunmuştur.

Hofmann ve ark. yapmış olduğu deneysel bir çalışmada miyokard enfarktüsü geçiren farelerde CD4 T hücrelerinin miyokardiyal iyileşme üzerine etkisi olduğu görülmüştür (71). Düşük CD4 T hücre seviyesi kalp yetmezliğinde kötüleşme ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilmiştir (5). Yüksek CD8 T hücre seviyesi

programmed death (PD)-1 molekülü salınımını artırarak bağışıklık yetersizliği gelişmesine katkı sağlamaktadır (72). Serrano-Villar ark. yapmış olduğu vaka-kontrol çalışmasında, CD4/CD8 oranının, AIDS dışı hastalıklar nedeniyle olan morbidite ve mortaliteyi ön gördürmede bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (6). Yüksek CD8 T hücre seviyesi (düşük CD4/CD8 oranı) kronik inflamasyona neden olarak kardiyovasküler olaylara zemin hazırlamaktadır (73). Bu çalışmada CD4+T lenfosit sayısının, EKG'de fQRS var olan HIV enfekte hastalarda fQRS var olmayanlara göre daha düşük olduğu görüldü, univaryant ve multivaryant analizde anlamlı fark saptanmadı. CD4/CD8 oranı EKG'de fQRS saptanan HIV enfekte hastalarda, saptanmayanlara göre daha düşük bulundu. Univaryant ve multivaryant analizler sonucunda HIV enfekte hastalarda düşük CD4/CD8 oranı fQRS'i göstermede bağımsız öngördürücü olarak saptandı.

Bağışık yetersizliğe bağlı olarak HIV ilişkili miyokardiyal inflamasyonun iyileşmesinde gecikme yada kötüleşme olduğu, bu nedenle miyokardiyal fibrozis ve skar dokusu oluştuğu ve miyokardiyal fibrozise sekonder fQRS geliştiği düşünülmektedir.

Tarafımızca yapılan literatür taramalarına göre bu araştırma HIV enfekte hastalarda fQRS varlığını değerlendiren ilk çalışma niteliğindedir.

Çalışma topluluğunun topluma genellenmeyebilecek olması, miyokardiyal fibrozis göstergesi biyokimyasal ve görüntüleme tekniklerinin kullanılmaması, hastaların takip edilmemiş olması, hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Bu konuyla ilgili büyük çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

HIV enfekte hastaları izleyen hekimlerin komorbiditeler açısından riskli hastaların saptanmasında ve yönetiminde; ulaşılması ve değerlendirilmesi kolay olan parametrelere ihtiyacı vardır. Miyokardial disfonksiyon, HIV enfekte hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. EKG'de fQRS, miyokardial disfonksiyonun değerlendirilmesi için, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir tetkiktir. Bu çalışmada HIV enfekte hastalarda fQRS, HIV enfekte olmayan bireylere göre daha sık saptandı. Bu sıklığın CD4/CD8 oranı düşük olan hastalarda daha fazla olduğu görüldü. fQRS saptanan HIV enfekte hastalarda sağlıklı bireylere göre sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonunu yansıtan miyokard performans indeksi daha yüksek bulundu.

CD4/CD8 oranı düşük olan veya EKG'de fQRS saptanan HIV enfekte hastalarda miyokardiyal disfonksiyon açısından daha dikkatli olunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Wada N, Jacobson LP, Cohen M, French A, Phair J, Muñoz A. Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4 (+) cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals. AIDS (London, England). 2014;28(2):257-65.

2. Ntsekhe M, Mayosi BM. Cardiac manifestations of HIV infection: an African perspective. Nature clinical practice Cardiovascular medicine. 2009;6(2):120-7.

3. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, Ofotokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W, et al. Heart Failure in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. Circulation. 2014;129(17):1781-9.

4. Al-Kindi SG, ElAmm C, Ginwalla M, Mehanna E, Zacharias M, Benatti R, et al. Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: Epidemiology and management disparities. International journal of cardiology. 2016;218:43-6.

5. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi E, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. Clinical Infectious Diseases. 2010;51(4):435-47.

6. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. PloS one. 2014;9(1):e85798.

7. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, Tomé MIG, Gurbindo MD, de José MI, et al. The CD4/CD8 ratio as a marker T-cell activation, senescence and activation/exhaustion in treated HIV-infected children and young adults. Aids. 2013;27(9):1513-6.

8. Thiara DK, Liu CY, Raman F, Mangat S, Purdy JB, Duarte HA, et al. Abnormal myocardial function is related to myocardial steatosis and diffuse myocardial fibrosis in HIV-infected adults. The Journal of infectious diseases. 2015;212(10):1544-51.

9. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. Circulation. 2006;113(21):2495-501.

10. Varriale P, Chryssos BE. The RSR′ complex not related to right bundle branch block: diagnostic value as a sign of myocardial infarction scar. American heart journal. 1992;123(2):369-76.

11. Cheema A, Khalid A, Wimmer A, Bartone C, Chow T, Spertus JA, et al. Fragmented QRS and Mortality Risk in Patients With Left Ventricular DysfunctionClinical Perspective. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2010;3(4):339-44.

12. Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J, Ragaz A, et al. Kaposis sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 1981;30(25):305-8.

13. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d, Monforte AdA, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. The Lancet. 2003;362(9377):22-9.

14. 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.

15. Global summary of the AIDS epidemic [25.03.2017]. Available from: www.who.int/hiv/data/en/.

16. Tümer A. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma 2012 [10.04.2017]. Available from: www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_09.pdf.

17. Aygen Tümer SÜ. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. In: Serhat Ünal AT, editor. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS2016. p. 1-18.

18. Tümer A. HIV/AIDS Nedir 2016 [10.04.2017]. Available from: www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS_web-2016.pdf.

19. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. The Journal of clinical investigation. 2008;118(4):1244-54.

20. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. New England journal of medicine. 2000;342(13):921-9.

21. Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. The Cochrane Library. 2002.

22. Ünal S TA. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS2016.

23. Ly TD, Ebel A, Faucher V, Fihman V, Laperche S. Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays? Journal of virological methods. 2007;143(1):86-94.

24. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. New England Journal of Medicine. 1994;331(18):1173-80.

25. Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, Guèye-Ndiaye A, Mboup S, Essex ME, et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. Journal of Infectious Diseases. 1999;180(4):1116-21.

26. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Annals of internal medicine. 1997;126(12):946-54.

27. Reitz MS Jr GR. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL BJ, Dolin R (eds), editor. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2323-36.

28. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2010;46(1):5-14.

29. Ergünay K. HIV: Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. In: Serhat Ünal AT, editor. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS 2016. p. 19-31.

30. 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. Statistics in medicine. 2003;22(4):573-93.

31. Başaran NÇ. HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri. In: Serhat Ünal AT, editor. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS2016. p. 95-109.

32. O'brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster ME, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. Jama. 1996;276(2):105-10.

33. Stein DS, Lyles RH, Graham NM, Tassoni CJ, Margolick JB, Phair JP, et al. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and β2-microglobulin. Journal of Infectious Diseases. 1997;176(5):1161-7.

34. 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). Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone. 2009.

35. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. Journal of Infectious Diseases. 1992;165(2):352-63.

36. Uzun N. HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Klinik Özellikleri. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi. 2016;9(1):17-21.

37. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. Current infectious disease reports. 2006;8(2):125-31.

38. Teeraananchai S, Kerr S, Amin J, Ruxrungtham K, Law M. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. Hiv medicine. 2017;18(4):256-66.

39. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clinical Infectious Diseases. 2011:cir627.

40. Adih WK, Selik RM, Hu X. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1996-2006. Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care. 2011;10(1):5-11.

41. Uğur Canpolat EA. HIV/AIDS Hastalığı ve Kardiyovasküler Problemler. In: Serhat Ünal AT, editor. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS2016. p. 329- 59.

42. Freiberg MS, Chang C-CH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. JAMA internal medicine. 2013;173(8):614-22.

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

44. Yukl SA, Shergill A, McQuaid K, Gianella S, Lampiris H, Hare CB, et al. Effect of raltegravir-containing intensification on HIV burden and T cell activation in multiple Gut sites of HIV+ adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS (London, England). 2010;24(16):2451.

45. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nature medicine. 2006;12(12):1365-71.

46. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Bredt B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. Aids. 2006;20(18):2275-83.

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

48. Sabin C, Friis-Moller N, Lundgren JD. Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. The New England Journal of Medicine. 2007;357(7):716-7.

49. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. BMC medicine. 2016;14(1):61.

50. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2012;61(4):441-7.

51. Anuurad E, Bremer A, Berglund L. HIV protease inhibitors and obesity. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2010;17(5):478.

52. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF. Tuberculous pericarditis. Circulation. 2005;112(23):3608-16.

53. Butrous G. Human Immunodeficiency Virus–Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2015;131(15):1361-70.

54. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. The American journal of cardiology. 1993;72(6):B17-B22.

55. Mahenthiran J, Khan BR, Sawada SG, Das MK. Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. Journal of nuclear cardiology. 2007;14(3):347-53.

56. Butt AA, Chang C-C, Kuller L, Goetz MB, Leaf D, Rimland D, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. Archives of internal medicine. 2011;171(8):737-43.

57. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2001;27(3):251-9.

58. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, midwestern US outpatient population. Clinical Infectious Diseases. 2007;44(5):726-34.

59. Buchacz K, Weidle PJ, Moore D, Were W, Mermin J, Downing R, et al. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care program in rural Uganda. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2008;47(3):304-11.

60. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. The Lancet. 2013;382(9903):1525-33.

61. Liu QN, Reddy S, Sayre JW, Pop V, Graves MC, Fiala M. Essential role of HIV type 1-infected and cyclooxygenase 2-activated macrophages and T cells in HIV type 1 myocarditis. AIDS research and human retroviruses. 2001;17(15):1423-33.

62. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annual review of medicine. 2011;62:141-55.

63. Fiala M, Polik W, Qiao J-H, Lossinsky AS, Alce T, Tran K, et al. HIV-1 induces cardiomyopathy by cardiomyocyte invasion and gp120, Tat, and cytokine apoptotic signaling. Cardiovascular toxicology. 2004;4(2):97-107.

64. Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2008;1(4):258-68.

65. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2010;7(1):74-80.

66. Homsi M, Alsayed L, Safadi B, Mahenthiran J, Das MK. Fragmented QRS Complexes on 12-Lead ECG: A Marker of Cardiac Sarcoidosis as Detected by Gadolinium Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2009;14(4):319-26.

67. Sadeghi R, Dabbagh V-R, Tayyebi M, Zakavi SR, Ayati N. Diagnostic value of fragmented QRS complex in myocardial scar detection: systematic review and meta-analysis of the literature. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2016;74(4):331-7.

68. Oner E, Erturk M, Birant A, Kalkan AK, Uzun F, Avci Y, et al. Fragmented QRS complexes are associated with left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in patients with metabolic syndrome. Cardiology journal. 2015;22(6):691-8.

69. Adar A, Kiriş A, Ulusoy Ş, ÖZkan G, Bektaş H, Okutucu S, et al. Fragmented QRS is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease. Acta cardiologica. 2014;69(4):385-90.

70. Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Araki S, Sakamoto K, et al. Fragmented QRS complex is a diagnostic tool in patients with left ventricular diastolic dysfunction. Heart and vessels. 2016;31(4):563.

71. Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, et al. Activation of CD4+ T-lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice. Circulation. 2012:CIRCULATIONAHA. 111.044164.

72. Velu V, Shetty RD, Larsson M, Shankar EM. Role of PD-1 co-inhibitory pathway in HIV infection and potential therapeutic options. Retrovirology. 2015;12(1):14.

73. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. PLoS pathogens. 2014;10(5):e1004078.

8. ETİK KURUL ONAYI

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:1378
Konu: Onay Yazısı

Tarih: 24/01/2017

Prof.Dr.İlyas DÖKMETAŞ

"Hıv Pozitif hastaların kardiyovasküler risklerinin değerlendirilmesi" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Hıv Pozitif hastaların kardiyovasküler risklerinin değerlendirilmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr.İlyas DÖKMETAŞ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Enfeksiyon Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Hıv Pozitif hastaların kardiyovasküler risklerinin değerlendirilmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.12.2016		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.12.2016		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:735**	**Tarih: 24/01/2017**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E	H X	E X	H	
Doç.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Bilim Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Hıv Pozitif hastaların kardiyovasküler risklerinin değerlendirilmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.F. Dilek Necioğlu Örkan	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	
Uzm.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E☐	K X	E☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.