



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
VE ANTİRETROVİRAL TEDAVİLERİN MİKROBİYOTA
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**DR. YAKUP DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Diyarbakır-2023



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI
VE ANTİRETROVİRAL TEDAVİLERİN MİKROBİYOTA
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

**DR. YAKUP DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen**

Diyarbakır-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her zaman yanımda olduğunu hissettiren Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen'e,

5 yıllık asistanlık boyunca yardımlarını ve katkılarını sürekli hissettiğim, her zaman güncel ve faydalı bilgileri benimle paylaşan, Prof. Dr. Saim Dayan, Prof. Dr. Recep Tekin, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Mermutluoğlu'na,

Asistanlık hayatımın tüm dönemlerinde hep desteklerini hissettiğim Prof. Dr. Tuba Dal, Doç. Dr. Fesih Aktar, Dr. Öğr. Üyesi İrem Akdemir ve Dr. Öğr. Üyesi Yeşim Yıldız'a

Çalışmaktan çok keyif aldığım, çok fazla sayıda güzel anılar paylaştığım hem COVID hem de deprem zamanı gibi olağanüstü dönemlerde desteklerini sürekli hissettiğim başta Pervin Değirmenci ve Elif Yılmaz olmak üzere tümdeğerli asistan arkadaşlarıma,

Hem gün içinde hem de nöbetlerde yardımları, arkadaşlık ve dostluklarıyla hep yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim tüm hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize,

Hem bilimsel hem de sosyal hayatımda büyük emekleri olan Alfa Çalışma Grubu'na,

Tüm okul hayatımda beni büyük bir özveri ile yetiştiren, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili anne ve babama,

2019'da yitirdiğim iyi arkadaşım, dostum, sevgili ablam Meral'e

Tüm hayatım süresince sürekli varlıklarını hissettiğim geniş aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yakup Demir

Diyarbakır-2023

İÇİNDEKİLER:

TEŞEKKÜR.....	i
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 HIV Enfeksiyonu	3
2.1.1. HIV Tarihçesi	3
2.1.2. HIV Epidemiyolojisi	3
2.1.3. HIV’de Bulaş Yolları	7
2.1.4. HIV Mikrobiyolojik Özellikleri	9
2.1.5. HIV Enfeksiyonu Patogenezi	12
2.1.6. HIV Enfeksiyonunda Tedavi Yaklaşımları	14
2.1.7. HIV ve İnflamasyon	18
2.2. İntestinal Mikrobiyota	20
2.2.1. İntestinal Mikrobiyota Tanımı	20
2.2.2. Mikrobiyotanın Oluşumu	21
2.2.3. İntestinal Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler	22
2.2.4. Mikrobiyota ve HIV.....	22
3. GEREÇ VE YÖTEMLER	25
3.1. Çalışma Dizaynı.....	25
3.2. Hasta Popülasyonu ve Gönüllü Seçimi	25
3.3. Numunelerin Alınması, Saklanması, Transferi	25
3.4. Ölçüm Yöntemleri	25
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27

4.1. Katılımcı Özellikleri.....	27
4.2. HIV ile Enfekte Grupta İmmunolojik ve Viral Yük Değerlendirilmesi	27
4.3.Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Baseline Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi	29
4.4. Baseline Hasta Grubuna Göre Kontrol Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi	31
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKÇA	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:UNAIDS 2022 Raporuna Göre Dünya’da HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Tablo 2: Türkiye 2022 Yılı HIV/AIDS Vakalarının Yaş grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 3: Türkiye Son 5 Yıla Ait HIV/AIDS Toplam Vaka ve Ölüm Sayıları

Tablo 4. HIV/AIDS Vakalarının Olası Bulaş Yollarına Göre Dağılımı

Tablo 5:Centers for Disease Control Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Evreleri

Tablo 6:HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri

Tablo 7:Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı

Tablo 8: HIV/AIDS Hastalarında İntestinal/Mukozal Mikrobiyota Değişikleri

Tablo 9: HIV ile Enfekte Grupta İmmunolojik ve Viral Yük Değerlendirilmesi

Tablo 10: Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Baseline Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

Tablo 11:Baseline Hasta Grubuna Göre Kontrol Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: HIV Viriyonu

Şekil 2: HIV Replikasyon Döngüsü

Şekil 3: Kronik İnflamasyondan Sorumlu Mekanizmalar

Şekil 4: Katılımcılara Ait Demografik Veriler



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Şube Düzeyinde Tanımlanmamış Mikroorganizmaların Error Bar (Hata Çubuğu)Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

Resim 2:Şube Düzeyinde *Actinobacteria* Mikroorganizmaların Error Bar Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

Resim 3: Şube Düzeyinde *Bacteroidetes*Mikroorganizmaların Error Bar Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

Resim 4: Şube Düzeyinde *Firmicutes* Mikroorganizmaların Error Bar Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

Resim 5: Şube Düzeyinde *Proteobakteri*Mikroorganizmaların Error Bar Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

Resim 6: Şube Düzeyinde *Spirochaetes*Mikroorganizmaların Error Bar Grafiğiyle Üç Grubun Karşılaştırılması

KISALTMALAR

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immuno Deficiency Syndrome
ART	: Antiretroviral tedavi
CDC	: The Centers for Disease Control and Prevention
CMV	: <i>Sitomegalovirüs</i>
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DRV	: Darunavir
EFV	: Efavirenz
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ENF	: Enfuvirtid
ETR	: Etravirin
EVG/c	: Elvitegravir, Kobisistat
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FTC	: Emtrisitabin
GALT	: Gut-associated Lymphoid Tissue
HAART	: Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virüs</i>
HSGM	: Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
HTVL-3	: İnsan T-hücre Lenfotropik Virüs Tip-3
ICD	: Uluslararası Tanı Sınıflaması
INSTI	: İntegraz İnhibitörü
IRIS	: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
iNKT	: Invariant Natural Killer
LPS	: Lipopolysaccharide
LPV/r	: Lopinavir, Ritonavir
MSM	: Men who have sex with men
MVC	: Maraviroc
NNRTI	: Non-nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü

NRTI	: Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü
NVP	: Nevirapin
PCP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PEP	: Post-exposure Prophylaxis
PI:	: Proteaz İnhibitörü
PrEP	: Pre-exposure Prophylaxis
RNA	: Ribonükleik Asit
SIV	: <i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
TAF	: Tenofovir Adefenamide
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
UNAIDS	: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO, DSÖ	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü
ZDV	: Zidovudin

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı yeni tanı HIV/AIDS hastalarında bağırsak mikrobiyotasını incelemek, bu verileri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmak ve hastalara başlanılan antiretroviral tedavi ile bağırsak mikrobiyota değişimini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Poliklinik ve Kliniklerine Aralık 2021 ile Mayıs 2022 yılları arasında başvuran ve yeni tanı alan HIV/AIDS hastaları çalışmanın baseline hasta koluna dahil edilmiştir. Tedavi sonrası 3. ay hastalar tekrar incelenmiş olup çalışmanın kontrol hasta grubuna dahil edilmiştir. Çalışmanın 3. kolunu sağlıklı kontrol grubu oluşturmuştur. İntestinal mikrobiyota analizi için tüm katılımcılardan gaita örneği alınarak yeni nesil dizileme yöntemiyle analiz yapılmıştır. Verilerin analizinde, IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 15 HIV/AIDS tanılı hasta ile 10 sağlıklı gönüllü kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 35.4 ± 9.1 olup, yaşı en küçük olan katılımcı 21, en ileri olan 50 yaşında idi. Baseline hasta kolunda HIV RNA ortalama 568.740 kopya/ml olarak ölçüldü. HIV RNA sayısı en düşük 354 kopya/ml iken; en yüksek 4 430 860 kopya/ml olarak saptandı. Baseline hasta kolunda CD4+ T lenfosit ortalama sayısı 352 hücre/mm³, en düşük 139 hücre/mm³ iken; en yüksek 650 hücre/mm³ olarak saptandı. Hastakontrol grubunda HIV RNA ortalama 364 kopya/ml olarak ölçüldü. En düşük HIV RNA 0 kopya/ml iken; en yüksek 5 503 kopya/ml olarak saptandı. Hastakontrol grubunda CD4+ T lenfosit ortalama sayısı 622 hücre/mm³, en düşük 160 hücre/mm³ iken; en yüksek 1 400 hücre/mm³ olarak saptandı. Tedavi rejimleri ile CD4+ T lenfosit değişikliği ve HIV RNA sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta baseline grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre *Actinobacteria* şubesinde artış saptanmıştır. Hasta kontrol grubunda hasta baseline grubuna göre *Actinobacteria* şubesinde azalma saptanmıştır. Hasta baseline grubunda hasta kontrol grubuna göre cins düzeyinde *Bacteroides*, *Oxalobacter*, *Neisseria*, *Collinsella*, *Pseudomonas* ve *Streptococcus* sayısında artış meydana gelmiştir. Hasta kontrol kolunda tedavi

karşılaştırmasında Emtrisitabin, TDF, dolutegravir grubunda *Spirochaetes* şubesinde ve *Veillonellaceae* ailesinde, cins düzeyinde ise *Oxalobacter*'de anlamlı artış saptanmıştır.

Sonuç: HIV/AIDS hastalığında bağırsak mikrobiyotası etkilenmektedir. Mikroorganizma çeşitliliği hastalıkla beraber azalmaktadır. Mikroorganizmaların farklılaşması inflamasyonda rol oynamaktadır. Başlanılan tedavi, CD4+ T hücre sayısında artma, HIV RNA'nın düşmesi mikroorganizmal çeşitliliği değiştirmektedir. Bu hastalarda tedavinin kontrol altında olması, beslenme ve egzersiz desteği büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler:HIV/AIDS, Mikrobiyota, Antiretroviral Tedavi



ABSTRACT

Aim: Our study aims to examine the gut microbiota in newly diagnosed HIV/AIDS patients, to compare these data with healthy volunteers, and to determine the intestinal microbiota change with the antiretroviral treatment started in the patients.

Materials and Methods: Patients with newly diagnosed HIV/AIDS who applied to Dicle

University Medical Faculty Infectious Diseases Clinical Microbiology Department Polyclinics and Clinics between December 2021 and May 2022 were included in the baseline patient group of the study. The patients were re-examined in the 3rd month after the treatment and were included in the control patient group of the study. The third group of the study consisted of the healthy control group. For intestinal microbiota analysis, stool samples were taken from all participants and analyzed by the next-generation sequencing method. In the analysis of the data, IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) program was used.

Results: Fifteen HIV/AIDS patients and 10 healthy volunteers were included in the study. Of the 25 subjects included in the study, 21 (84%) were male and 4 (16%) were female. The mean age of the participants was 35.4 ± 9.1 years, the youngest participant was 21 years old and the oldest was 50 years old. In the baseline patient group, HIV RNA was measured as an average of 568,740 copies/ml. The lowest HIV RNA count was 354 copies/ml; the highest was detected as 4 430 860 copies/ml. In the baseline patient group, the mean CD4+ T lymphocyte count was 352 cells/mm³, while the lowest was 139 cells/mm³; the highest was determined as 650 cells/mm³. In the patient control group, HIV RNA was measured as 364 copies/ml on average. The lowest HIV RNA was 0 copies/ml; the highest was determined as 5 503 copies/ml. In the patient control group, the mean number of CD4+ T lymphocytes was 622 cells/mm³, while the lowest was 160 cells/mm³; the highest was found to be 1 400 cells/mm³. There was no significant relationship between treatment regimens and CD4+ T lymphocyte change and HIV RNA count. There was an increase in Actinobacteria phylum in the patient baseline

group compared to the healthy control group. A decrease in Actinobacteria phylum was detected in the patient control group compared to the patient baseline group. There was an increase in the number of Bacteroides, Oxalobacter, Neisseria, Collinsella, Pseudomonas, and Streptococcus in the patient baseline group compared to the patient control group. In the treatment comparison in the patient control group, a significant increase was found in the Spirochaetes phylum and Veillonellaceae family in the Emtricitabine, TDF, and dolutegravir groups, and Oxalobacter at the genus level.

Conclusion: Intestinal microbiota is affected by HIV/AIDS disease. Microorganism diversity decreases with the disease. Differentiation of microorganisms plays a role in inflammation. The treatment started, and an increase in the number of CD4 + T cells and a decrease in HIV RNA changed the diversity of microorganisms. In these patients, it is of great importance that the treatment is under control, with nutrition and exercise support.

Keywords: HIV/AIDS, Microbiota, Antiretroviral Therapy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Human Immunodeficiency Virüs (HIV), 1981 yılında tanımlanan,milyonlarca kişiyi enfekte etmiş bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Tanımlandığı ilk yıldan beri hem morbiditeye hem de mortaliteye sebep olmasına rağmen, günümüzde etkili oral antiretroviral ilaçlar ile artık tedavi edilebilen kronik hastalıklar listesine alınmıştır. Hastalığın,Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) evresine gelmeden tanı konması, mortalite riskini büyük oranda azaltmaktadır.

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün (HSGM) paylaştığı verilere göre, 1995 yılından günümüze kadar, Türkiye'de toplam 34.453 HIV doğrulaması pozitif hasta ve 2177 AIDS vakası bulunmaktadır¹. Dünya'da ise, Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) verilerine göre, 2021 yılı itibariyle, 38,4 milyon kişi HIV ile enfekte, 2021 yılında 1,5 milyon yeni vaka saptanırken; 2021 yılında 650 bin kişiHIV/AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir². UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) 2022 raporuna göre, HIV bulaşından en fazla etkilenen grupların, Sahra-altı Afrika'daki adolesan ve genç kadınların olduğu bildirilmiştir. Yine aynı raporda Dünya genelindeki 2030 HIV hedeflerinin duraksamasındaki en önemli faktörlerin, COVID-19 pandemisi ile Ukrayna'daki savaş durumunun olması gösterilmiştir³.

HIV enfeksiyonunda inflamasyon ve fibrozis, son zamanlarda çalışmaların yoğunlaştığı konulardan birisidir. Özellikle CD4+ Thüresinin azalması, inflamasyon sürecinde önem teşkil ettiği bilinmektedir. HIV/AIDS hastalarında, CD4+ Thücre kaybının önemli bir bölümü gastrointestinal sistemden kaynaklanmaktadır⁴. Bundan dolayı, HIV enfeksiyonu ve inflamasyonda gastrointestinal mukoza büyük önem arz etmektedir. HIV enfeksiyonunda yeni antiretroviral ilaçlar ile viral replikasyon büyük ölçüde sağlansa da hastalık süresince kronik inflamasyon devam etmektedir. Sürecin hem kronik olması hem deinflamasyonun devam etmesi ve hastalık progresyonunda CD4+ Thücrelerin önemli olması, gastrointestinal sistemin önemli bir komponenti olan mikrobiyotayı önemli hale getirmektedir. Son yapılan çalışmalarda, HIV ile yaşayan bireylerde mikrobiyota disbiyozu ve mikrobiyal translokasyonun inflamasyonun patogenezinde önemli olduğu vurgulanmıştır⁵.

Ülkemizde HIV/AIDS ve mikrobiyota ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim tez çalışmamızda;yeni tanı almış HIV/AIDS hastalarının öykü, fizik muayene, laboratuvar ve klinik özellikleri eşliğinde, tedavi öncesi ve sonrası gastrointestinal

mikrobiyota analizi yapmakve ART'nin mikrobiyota üzerindeki olası etkilerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmada aynı zamanda kontrol grubuna da yer verilmiş olup, HIV/AIDS hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki gastrointestinal mikrobiyota farklılıkların saptanması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. HIV Enfeksiyonu

2.1.1. HIV Tarihçesi

HIV,1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) genç homoseksüel erkeklerde, *Pneumocystis carinii* (*P. jirovecii*) ve Kaposi sarkomu vakalarının artmasıyla ilk defa fark edilmiştir. 1982 yılında hastalığa AIDS adı verilmiştir⁶. Buna rağmen, virüs olarak tanımlanması Barré-Sinoussi ve ekibi tarafından 1983 yılında keşfedilmiştir. 1984 yılında, uluslararası kanser enstitüsü AIDS'e neden olan virüsün izole edilmiş olup, "İnsan T-hücre lenfotropik virüs tip-3 (HTVL-3) adı verilmiştir. Bilim adamları bu dönemde virüsün yeni bir virüs olduğunu keşfederek, "İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü" adını vermişlerdir. İlk defa 1985 yılında, FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemiyle antikor tespit eden testlere onay verilmiştir. HIV/AIDS'e yönelik olan ilk ilaç ise, 1987 yılında zidovudin (ZDV) olmuştur. Farkındalık amacıyla, DSÖ tarafından 1988 yılında, 1 Aralık,"Dünya AIDS Günü" olarak kabul edilmiştir.Yine 1991 yılında, hastalığın sembolü olarak "kırmızı kurdele" kabul edilmiştir. 1994 yılında, anneden bebeğe geçişi önlemek için, zidovudin kullanımına izin verilmiştir.

1996 yılında, bir dönüm noktası olarak, HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy – Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi) tedavide kullanılmaya başlanmıştır. 2003 yılında ise, AIDS,tüberküloz ve sıtma üçlüsü için "Küresel Fon" kurulmuştur. 2012'de FDA tarafından emtrisitabin ve tenofovir disoproksile,PrEP (Pre-exposure prophylaxis) için kullanıma girmesine izin verilmiştir^{7,8}. Günümüzde ise etkili, yan etkisi az, günlük tek tablet içeren pek çok rejim mevcuttur. Yakın zamanda hayatımıza girmesi beklenen uzun etkili enjeksiyon formlar olmak üzere modern tedaviler beklenmektedir⁹.

2.1.2. HIV Epidemiyolojisi

HIV/AIDS, antiretrovirallerin keşfinden sonra artık tedavi edilebilen kronik hastalıklar listesine alınmıştır. Yeni tedaviler ilebirlikte hem hastalık kontrol altına alınabilmekte hem de bulaş zinciri kırılarak toplumda yayılım engellenebilmektedir. Etkili ve güvenli bu tedavilere rağmen;tedaviye erişimde yetersizlik, risk gruplarına erişimdeki zorluk, stigma ve ayrımcılıktan dolayı gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde vaka sayıları yükselmeye devam etmektedir. UNAIDS düzenli aralıklarla HIV/AIDS'e ait geniş epidemiyolojik veriler paylaşmaktadır³. En son yayınladığı 2022 raporuna göre;

- 2021 yılında yaklaşık olarak 1,5 milyon kişi HIV ile enfekte olmuştur. Global hedef 1 milyon olarak belirlenmiştir.

- 2021 yılında, iki dakikada bir ya adolesan bir kız ya da bir genç kadın yeni vaka olarak tanı almaktadır.
- COVID-19 nedeniyle hem tedavide hem de önleme stratejilerinde aksaklıklar yaşanmıştır.
- 2021 yılında, AIDS pandemisi her dakikada bir kişinin ölümüne yol açmıştır.
- Dünya’da ortalama HIV vaka artış hızı azalmış olsa da antiretroviral tedaviye erişim %75 oranında gerçekleşmiştir. Yaklaşık 10 milyon kişi tedaviye erişememiştir.
- Doğu Avrupa, Orta Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ile Latin Amerika yıllık vaka artışı son on yıla göre daha hızlı olmuştur.
- 2021 yılında günde 4000 yeni vaka görülürken; aynı yılda yaklaşık 650 bin kişi HIV/AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir.
- HIV bulaşından orantısız olarak en çok etkilenen gruplar, Sahra-altı Afrika’daki adolesan ve genç kadınlardır.
- Dünya genelinde 2030 yılına kadar HIV/AIDS sona erdirmeye hedefine en çok duraklamaya sebep veren etkenler arasında, COVID-19 salgını ve Ukrayna’daki mevcut durum olmuştur.

Tablo 1. UNAIDS 2022 Raporuna Göre Dünya’da HIV/AIDS Epidemiyolojisi³

	HIV ile yaşayan vaka sayısı	Yeni vaka sayısı	AIDS’e bağlı ölüm
Doğu ve Güney Afrika	20.6 Milyon	670.000	280.000
Batı ve Orta Afrika	5 Milyon	190.000	140.000
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	180.000	14.000	5.100
Asya ve Pasifik	6 Milyon	260.000	140.000
Latin Amerika	2.2 Milyon	110.000	29.000
Karayipler	330.000	14.000	5.700
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1.8 Milyon	160.000	44.000

Batı ve Orta Avrupa, Kuzey Amerika	2.3 Milyon	63.000	13.000
Toplam	38.4 Milyon	1.5 Milyon	650.000

DSÖ, HIV/AIDS'in küresel bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmesine vurgu yaparak, mevcut vaka sayısının yaklaşık 40,1 milyon kişi olduğunu vurgulamaktadır. Yine HIV/AIDS hastalığının küratif bir tedavi seçeneğinin olmadığını vurgulayarak; HIV/AIDS'te önleme, tanı ve tedavi, fırsatçı enfeksiyonları önlemenin küresel anlamda büyük önem teşkil ettiğini vurgulamıştır. DSÖ, bu müdahalelerle birlikte HIV/AIDS'in kontrol edilebilir bir kronik sağlık problemi olarak yönetilebileceğini ve hastaların uzun ve kaliteli bir yaşam sağlayabileceğine vurgu yapmıştır¹⁰.

Türkiye'de 1985'te ilk HIV/AIDS vakası bildirilmiş olup, yine aynı yılın ekim ayında bildirimi zorunlu hastalıklar listesine dahil edilmiştir¹¹. HIV testi uygulaması 1986 yılında hayata geçirilmiş olup, ICD (Uluslararası Tanı Sınıflaması) kodu olarak bildirimi ise 1994 yılında sisteme dahil edilmiştir. Evlilik öncesi Anti-HIV istemi, 2002 yılında yükümlülük haline getirilmiştir. Kan replasmanında HIV taraması 1987 yılında kontrol edilmeye başlansa da sistemde bazı sorunlar yaşanmıştır¹². Yeni nesil yöntemler ile artık taramalar daha düzgün yapılmaktadır. Türkiye'de HIV/AIDS'e yönelik faaliyet gösteren danışmanlık, ücretsiz anonim test imkânı, hukuku danışmanlık alanlarında hizmetler sunan bazı sivil toplum kuruluşları mevcuttur.

HIV/AIDS'e ait ulusal veriler, Türkiye HSGM tarafından düzenli aralıklarla paylaşılmaktadır. Ülkemizde 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine kadar doğrulaması pozitif olarak sonuçlanan vaka sayısı; 34.453 kişi iken, AIDS vakası 2.177 olarak bildirilmiştir. Vakaların çoğunluğunu erkekler (%81,4) oluşturmaktadır. Vakaların en fazla olduğu yaş aralığı 25-29 ve 30-34 yaş olarak belirtilmiştir. Olası bulaş yoluna bakıldığında, en fazla grubu korunmasız cinsel ilişki oluşturmaktadır. Heteroseksüel cinsel ilişki (%30,02), vakaların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Vakaların yarısından fazlasının (%55,04) bulaş yolu bilinmemektedir. HIV/AIDS ülkemiz vakalarının 1985 yılı ile 15 Kasım 2022 arasındaki yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Türkiye 2022 Yılı HIV/AIDS Vakalarının Yaş grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı¹³

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	73	48	121
1-4	42	35	77
5-9	25	15	40
10-14	25	16	41
15-19	735	168	903
20-24	3854	734	4588
25-29	5109	1096	6205
30-34	4582	1128	5710
35-39	3886	968	4854
40-44	2811	726	3537
45-49	2311	521	2832
50-54	1776	371	2147
55-59	1205	295	1500
60-64	720	142	862
65 üstü	726	139	865
Bilinmeyen	116	55	171
TOPLAM	27996	6457	34453

* 15 Kasım 2022 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar

Ülkemizde, HIV/AIDS vakaları, 2018 yılından sonra artma eğilimine girmiştir. Son 5 yılda en fazla vaka olan yıl 4199 ile 2019 yılına aittir. 2020'den sonra ise nispeten vaka artış hızında azalma olmuştur. Bunun nedenleri arasında tüm Dünya'yı etkileyen COVID-19 pandemisinden dolayı, vakaların sağlık tesislerine ulaşımındaki zorluğu örnek gösterilebilir. Son 5 yıla ait HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayıları Tablo 3'te yer verilmiştir.

Tablo 3. Türkiye Son 5 Yıla Ait HIV/AIDS Toplam Vaka ve Ölüm Sayıları¹³

YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2018	3848	131	3979	31
2019	4063	136	4199	40
2020	3025	73	3098	47
2021	3974	100	4074	49
2022	2901	70	2971	30

* 15 Kasım 2022 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar

2.1.3. HIV’de Bulaş Yolları

HIV/AIDS’te bulaş yolları genel olarak 3 ana başlıkta tanımlanmıştır.

1. Korunmasız cinsel yolla bulaş
2. Kan ve kan ürünleriyle bulaş
3. Perinatal bulaş

HIV, Dünya genelinde en çok korunmasız cinsel yolla bulaşmaktadır. Bulaşta en önemli konulardan biri, konağın HIV RNA düzeyidir. HIV RNA düzeyi yüksek olan vakaların bulaştırıcılığı daha yüksek olmaktadır. Ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, heteroseksüel korunmasız ilişki, Sahra altı Afrika ve Karayip ülkeleri ile Türkiye’de daha baskın bulaş yoluken; Avrupa ülkelerinde korunmasız homoseksüel bulaş daha çok yaygındır^{14,15}. Ter, gözyaşı, tükürük ve idrar gibi vücut sıvılarıyla temas ile bulaşma görülmemektedir.

2.1.3.1 Korunmasız Cinsel Yolla Bulaş

Dünya üzerinde tespit edilen en riskli bulaş, korunmasız cinsel ilişki olarak gösterilmiştir. HIV, korunmasız vajinal sex, anal sex ve nadiren de oral sex ile bulaşabilmektedir. HIV genital salgılarda bulunabildiğinden dolayı korunmasız ilişkide mukozal maruziyetin fazla olmasından kaynaklı en fazla anal yolla bulaşmaktadır. Bulaşta en önemli risk faktörleri, viral yük, enfeksiyonun bulunduğu faz, cinsel temas süresi, antiretroviral kullanım öyküsü, cinsel ilişki türü, cinsel ilişki sıklığı ve eşlik eden başka hastalığın bulunması gösterilebilir. HIV genital sekresyonlarda ne kadar yüksek bulunursa, bulaştırıcılığı o kadar fazla olur¹⁶. Kişinin HIV/AIDS durumunun farkında olması, bulaştırıcılığı azalttığı gösterilmiştir¹⁷.

2.1.3.2 Kan Ürünleri ile Bulaş

Kan ve kan ürünlerinin, HIV pozitif bir kişiden HIV negatif bir kişiye, kontamine iğne, kan transfüzyonu, uyuşturucu bağımlılığında olduğu gibi ortak enjektör kullanımı sonrasında gelebilmektedir. Yine sağlık profesyonellerinde, virüsle temas etmiş tıbbi alet ve enjektör temasıyla bulaş olabilmektedir¹⁸. Bulaş açısından kan ve kan ürünleri ile temas, önemli bir risk kaynağıdır. Dünya'daki HIV bulaşının yaklaşık %3-5'i kan ürünleri teması ile bulaşmaktadır. Ülkemizde 1985 yılından itibaren kan merkezlerinde zorunlu HIV taraması uygulaması geldikten sonra, bulaş önemli oranda azalmıştır¹⁹.

2.1.3.3 Perinatal Bulaş

HIV, gebelik döneminde anneden plasentayoluyla bebeğe geçiş bildirilmemiştir. Bulaşın en önemli aşaması, doğum sırasında veya emzirme sürecinde olabilmektedir. Bundan dolayı tüm gebelere HIV testi yapılması önerilmektedir. Tedavisiz HIV pozitif bir anneden bulaş ihtimali yaklaşık %25-30 civarındadır. Anne eğer tedavi alıp kontrol altına alındıysa bu risk yaklaşık olarak %2 civarına inmektedir²⁰. HIV RNA'sı yüksek olan veya tanısı doğuma yakın olan gebelere doğum şekli olarak sezaryen önerilmektedir. Doğum sırasında bulaş riskini artıran faktörler, annenin tedavi almıyor olması, HIV RNA yüksek olması, CD4+ lenfosit sayısının düşük olması, koryoamniyonit olması ve bebeğe profilaksi başlanmamış olması örnek gösterilebilir. HIV RNA düzeyinin 500 kopya altı olması, bulaştaki riski azaltan en önemli prediktif değerdir. HIV pozitif bir anneden doğan tüm yeni doğanlara, perinatal antiretroviral profilaksi önerilmektedir. Zidovudin profilakside en çok kullanılan ajandır. HIV, anneden bebeğe süt yoluyla geçiş bildirildiği için, emzirme önerilmemektedir^{21,22}.

Ülkemizde bulaş ile ilgili epidemiyolojik veriler, yine HSGM tarafından belirli aralıklarla paylaşılmaktadır. En son paylaşılan veriye göre, bulaş yolları arasında, heteroseksüel cinsel ilişki ve homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki bilinen en önemli yolları oluşturmaktadır. Anneden bebeğe HIV geçişi şu ana kadar 6 vakada gerçekleşmiştir. Ülkemizde HIV/AIDS vakalarının olası bulaş yollarına ait veri Tablo 4'te mevcuttur.

Tablo 4. HIV / AIDS Vakalarının Olası Bulaş Yollarına Göre Dağılımı¹³

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
Homoseksüel / Biseksüel Cinsel İlişki	5055	13,80
Heteroseksüel Cinsel İlişki	10996	30,02
Damar İçi Madde	335	0,91
Enfekte Kan Transfüzyonu (Hemofilikler Hariç)	108	0,29
Hemofili Hastası	24	0,07
Anneden Bebeğe Geçiş	216	0,59
Nazokomial Geçiş	80	0,22
Bilinmiyor	20162	55,04
Çoklu Bulaş	346	0,94
Toplam	36630	100

* 15 Kasım 2022 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar

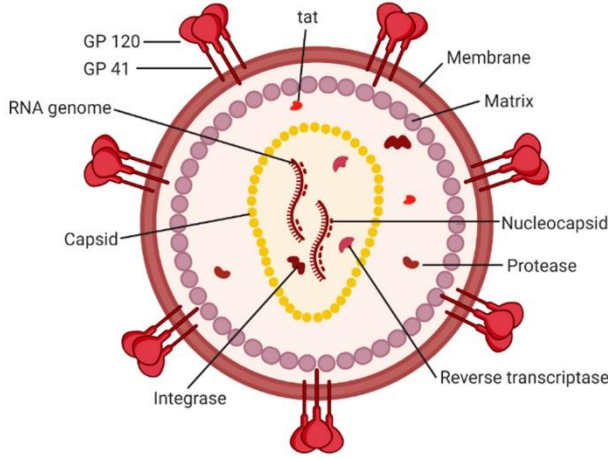
2.1.4. HIV Mikrobiyolojik Özellikleri

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirüs alt ailesinden zarflı bir RNA virüsüdür. Bulaş sonrası persistan bir viral replikasyon ardından uzun ve değişken bir inkubasyon periyoduyla beraber kronik bir enfeksiyon olarak vücutta kalmaktadır. HIV-1 ve HIV-2 olarak 2 türe sahip olup, tüm Dünya’da en yaygın tür HIV-1’dir. HIV-1, Orta Afrika’daki bir şempanze türünde (Pan troglodytes) bulunan SIV (Simian immunodeficiency virus)’den insana geçmiştir. HIV-1’de dört alt grup bulunmaktadır. Bu gruplar, grup M, grup O, grup N ve grup P’dir. HIV-2 daha çok Batı Afrika’da bulunmakta olup; klinik ve bulaş şekli HIV-1’e benzer ama prognoz daha iyi, klinik seyir daha yavaştır.

2.1.4.1 Yapısal Özellikleri

HIV, bir RNA virüsü olup, tüm vertebralıları enfekte edebilmektedir. Virüs yuvarlak şeklinde olup, yaklaşık 100-200 nm çapındadır. En dışta viral yapı olan zarf yapısı mevcuttur. Zarf, iki katmanlı lipid yapısı şeklindedir. Zarf içine gömülü olarak bulunan iki tane yapısal glikoprotein bulunmaktadır. Dışarıda bulunan bu yapısal glikoprotein gp120, zarfa gömülü olarak bulunan ise gp41 yapısıdır. Yine zarf yüzeyinde konak hücre zarından kaynaklı

proteinler olan HLA-1 ve HLA-2 bulunmaktadır. HIV genomunu çevreleyen ikozohedral şeklinde bir protein kılıf bulunmaktadır.



Şekil 1: HIV Viriyonu²³

2.1.4.2 Genom

Genomda iki tane pozitif tek sarmallı RNA molekülü mevcuttur. Çift iplik bulunması genoma rekombinasyon imkânı vermektedir. HIV'e ait 9 gen mevcuttur. 3 temel ve 9 tane yardımcı gen toplam 15 proteini kodlar. Temel proteinler, gag, pol ve env'dir. Yardımcı proteinler ise, vif, vpr, tat, rev, vpu ve nef'tir.

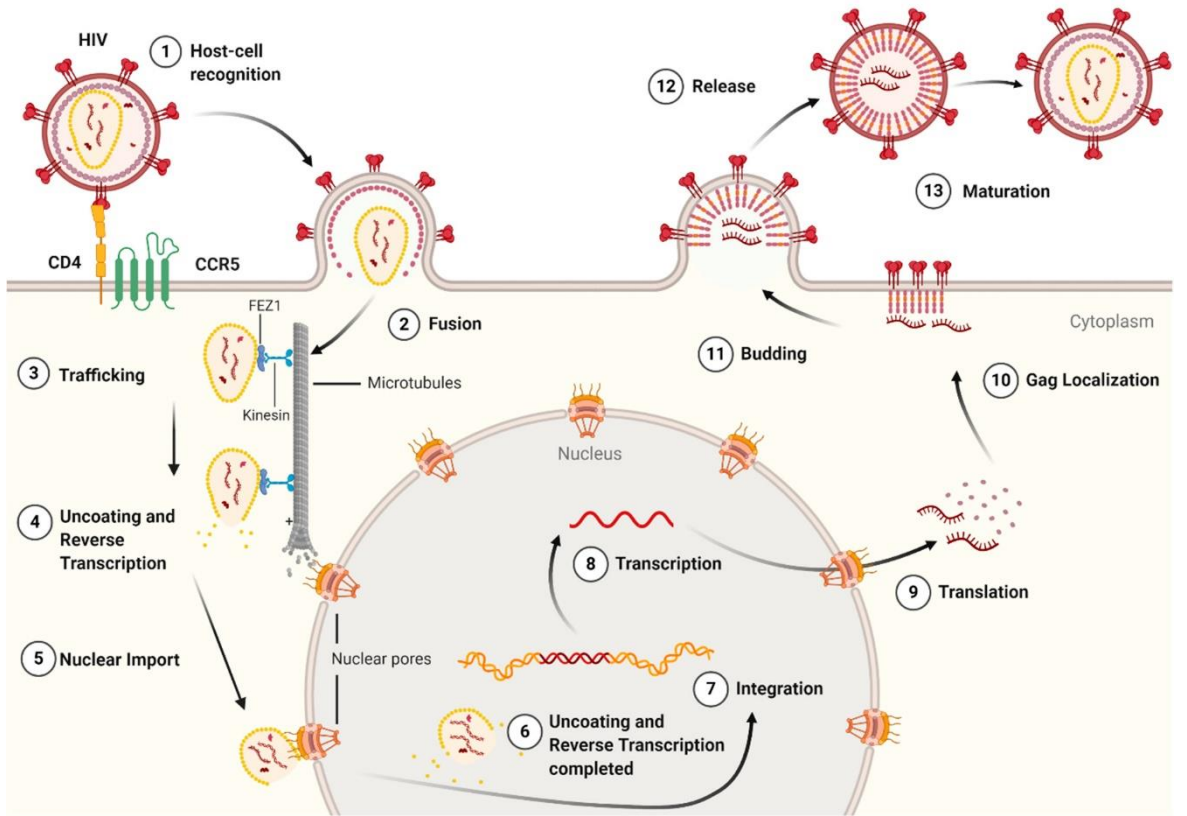
2.1.4.3 Yaşam Döngüsü

HIV, yaşam döngüsü 4 tane aşamadan oluşmaktadır: hedef hücreye giriş, transkripsiyon, hücreden çıkış ve bağışıklık sisteminden kaçış. Toplam 15 protein bu aşamaların bazı bölümlerinde görev almaktadır.

2.1.4.4 Viral Replikasyon Döngüsü

HIV'in yaşam döngüsü, erken dönem ve geç dönem olmak üzere olarak iki dönem olarak tanımlanmıştır. Erken dönem, genel olarak, tutunma, kaynaşma, soyunma, ters transkripsiyon, çekirdeğe giriş ve konak DNA'ya entegre olmayı kapsamaktadır. Geç dönem denilen faz 2'de transkripsiyon, translasyon, tomurcuklanma ve hücre dışı olgunlaşma şeklindedir.

Tutunma aşamasını, virüsün gp120 proteini ile Tlenfositlerin yüzündeki CD4 reseptörlerinin bağlanması oluşturmaktadır. Bağlanmadan sonra, virüs yapısal değişikliğe giderek CXCR4 ve CXCR5 koreseptörüyle etkileşim sağlanır. Virüsün hücreye giriş aşamasında diğer çoğu viral enfeksiyonun aksine viral membran ve konak hücre membranı arasında füzyon oluşumu ile gerçekleşmektedir. Burada asıl etkileşim gp120 ile gp41 arasındaki etkileşim nedeniyle olmaktadır. Böylelikle viral nükleoprotein kompleksi sitozole girerek kapsidinden ayrılır ve viral RNA serbest hale geçer. Burada ters transkripsiyon gerçekleşerek, viral RNA genomu çift iplikli lineer DNA'ya (provirüs) dönüşür. Daha sonra lineer DNA partikülü integraz enzimler aracılığıyla hedef hücrenin genomuna entegre olur. Daha sonra faz 2 aşamaları başlanmakta olup, viral DNA'dan RNA oluşumu, translasyon, tomurcuklanma ve hücreden viriyonların salınımı ile olgunlaşma aşamasıyla son bulmaktadır^{24,25}.



Şekil 2: HIV Replikasyon Döngüsü²³

Virüsün plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık olarak 6 saattir. Virüsü üreten CD4 T hücrelerin yarılanma ömrü ise 1.6 gündür. Antiretroviral tedavilerle plazma HIV RNA'sı 6

ayda saptanabilir düzeyin (<50 kopya/ml) altına inen latent hücre rezervuarı devam etmektedir²⁶.

2.1.5. HIV Enfeksiyonu Patogenezi

HIV patogenezi çok sayıda viral ve konak faktörü rol almaktadır. Patogenezi en önemli faktörler, viral fenotipi belirleyen hücre tropizmi ile virüsün farklı hücrelere girişinde rol oynayan reseptör-koreseptörlerdir. Tam olarak belirlenemeyen mekanizmalarla HIV ile enfekte olan bireylerde CD4 T hücre sayısında düşmeler meydana gelmekte olup, kişilerde inflamasyon meydana gelmektedir²⁷.

Virüs kan monositleri, doku makrofajları, T lenfositleri, NK lenfositleri, dendritik hücreleri ve hematopoietik pek çok hücreyi hedef almaktadır. T lenfositlerinden asıl hedefi CD4+ yardımcı T hücreleridir. HIV ile ilk temas eden hücreler dendritik hücreler ile CD4+ T lenfositleridir. Virüs bu hücreleri enfekte ettikten sonra aynı hücreler aracılığıyla lenf nodlarına ve dolayısıyla kan dolaşımına katılmaktadır. Aynı zamanda virüs immun sistemi aktive ederek kendi replikasyonunu da indükler. Bundan sonra T lenfositleri, direkt ve indirekt olarak enfekte hücreleri öldürmeye çalışarak hücre ve humoral immun yanıtın oluşmasını sağlamaktadır. Viral immunopatogenezi, apoptosis, kronik inflamasyon, doku harabiyeti, antikor yanıtından kaçış ve son zamanlarda immun rezerv gibi pek çok faktör sorgulansa da bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

HIV mukozal temastan sonra ilk olarak deri ve mukozadaki doku makrofaj veya dendritik hücrelerde çoğalmaya başlamaktadır. 48-72 saat içinde lenf nodlarına ulaştıktan sonra, bulaştan yaklaşık 5 gün sonra plazmaya ulaşmaktadır. Başlangıçta hızla viral replikasyon olarak HIV RNA yüksek seviyelere ulaşır. CD4+ T hücreleri ise sayıları zamanla azalarak hastalığın prognozunda önemli bir yer almaktadır. CD4+T hücrelerinin azalmasında direkt etki ile hücre ölümü veya indirekt etki ile apoptosis, lenfosit turnoverı, efektör fonksiyonlarda azalma, otoimmun yanıt, üretimde azalma ve T hücre anejisi rol almaktadır.

CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) tarafından, HIV enfeksiyonun seyri temelde 3 evrede ele alınmıştır. HIV enfeksiyonu denilen ilk evre yaklaşık olarak virüs ile temastan 2-4 hafta sonra başlar. Hastaların %70'i bu dönemde semptomatik seyreder. Hastalarda ateş, lenfadenopati, deri döküntüleri görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni görülebilir. Genellikle 2 haftadan kısa sürer. Bu dönemde HIV RNA hızlı bir şekilde yükselmeye başlar. Kronik HIV enfeksiyonu, persistan jeneralize lenfadenopati ile karakterizedir. CD4+ sayısı düşmeye devam eder ama genellikle 500/mm³ üstünde kalır. İleri evre hastalık/AIDS dönemi denilen evrede, kişide ya CD4+ T lenfosit sayısı

200/mm³ altında veya AIDS tanımlayıcı hastalıktan biri olmasıyla tanı almaktadır. Bu dönem, kişi virüsü aldıktan yaklaşık 8-10 yıl sonra başlar. Viral yük bu dönemde yüksek olup, fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin en çok görüldüğü evredir. CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, zayıflık ve aşırı kilo kaybının eşlik ettiği tükenmişlik sendromunun saptandığı evreye ise ileri HIV enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır²⁸.

Tablo 5. CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Evreleri²⁸

Kategori A Asemptomatik HIV enfeksiyonu	
Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu	Persistan jeneralizelen fadenopati
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitinin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basilleranjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya aışalgı bi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oraklı lölöklaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavi sızor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya karsinom in situ » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özofageal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görmekaybı veya yreden CMV retiniti » HIV ile ilişkili ensefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinalizosporiyaz	» Burkitt lenfoması » İmmüno blastik lenfoma » Primer santral sinir sisteminde lenfoma » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) » Tekrarlayan (yıl da iki defa fazla) bakteriyel pnömoni

» Kaposisarkomu	» Progresifmultifokallökoansefalopati
»	» Tekrarlayan <i>Salmonellasepsisi</i>
Yaygınveyaekstrapulm	» Tüberküloz
oner koksidiyoidomikoz	» Tükenmişliksendromu
» Ekstrapulmonerkriptokokkoz	» İnvazivservikskarsinomu
» Kronik,intestinal,bir aydan uzun	
süren kriptosporidiyoz	

2.1.6. HIV Enfeksiyonunda Tedavi Yaklaşımları

Tanı almış tüm asemptomatik veya semptomatik HIV/AIDS hastalarına, tedaviye olabildiğince en erken zamanda başlanmalıdır. Erken tanı, HIV RNA baskılanmasını sağlayarak; hastadaki inflamasyonu baskılamak,immuniteyi artırmak, fırsatçı enfeksiyonların ve malignitelerin gelişmesini engellemek için önem arz etmektedir. Erken tedavinin hasta bireye sağlayacağı potansiyel faydaların yanında bulaş zincirinin kırılmasıyla toplumsal fayda açısından da önemlidir.

CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız tüm hastalara tedavi başlanması önerilmesiyle birlikte, CD4+ T lenfosit sayısının düşüklük miktarıyla tedavinin daha erken başlanması önerilmektedir. Hücre sayısı ne kadar düşükse tedavi o kadar erken başlanması önerilmektedir. Böylelikle AIDS evresine geçişi önlemek veya AIDS evresindeki hastaların fırsatçı enfeksiyon veya malignitelerin önüne geçilmesi amaçlanmıştır.

HIV/AIDS'te, düşük bir oranda olsa erken tedavinin önerilmediği bazı durumlar mevcuttur. IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) tablosunda erken tedavi ile mortalite ve morbidite riski artığından tedavinin geciktirilmesi önerilmektedir. IRIS şiddeti temel olarak iki faktöre bağlıdır. Birincisi, antiretroviral tedavi başlamadan önce CD4+ T hücrelerinin süpresyon derecesi, ikincisi de tedavi başlanmasını takiben immun iyileşme ve viral süpresyon derecesidir. IRIS'in en çok birliktelik saptandığı ve risk teşkil ettiği 3 durumbelirtilmiştir. Bunlar, tüberküloz, kriptokok enfeksiyonları ile Kaposisarkomu'dur. Bu vakalar genellikle CD4+T lenfosit sayısı düşükve antiretroviral tedavinin ilk 6 ayında gerçekleşmektedir. IRIS'ten kaçınmada en önemli yol, fırsatçı enfeksiyonların tedavisinin başlanmasından en az 2 hafta sonra antiretroviral tedavilerin başlanmasıdır.

UNAIDS koyduğu 95-95-95 hedefi için tedavinin erken başlanması son derece önemlidir. Toplumdaki HIV/AIDS hastalarının %95'ine tanı konulması; tanı konulan vakaların %95'ine tedavi başlanması ve tedavi alan hastalarda, %95 oranında viral

baskılanma sağlanması amaçlanmaktadır. Bununla bireysel ve toplumsal düzeyde fayda amaçlanmaktadır.

2.1.6.1 Naif (Daha önce tedavi almamış) Hastalarda Tedavi Yaklaşımları

Antiretroviral tedavinin iskeletini, iki adet nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NRTI) ile bir proteaz (PI) inhibitörü veya integras inhibitörü (INSTI) ilaçlarının kombine kullanması oluşturmaktadır. Son günlerde dual tedavi denilen bazı ilaç rejimlerinin kullanılması da gündeme gelmiştir.

Tedavi başlangıcında, kişinin alerjik durumu, komorbid hastalığı, beden kitle indeksi, kullandığı başka ilaç rejimleri, sosyal özellikleri ve çalışılmışsa direnç durumları göz önünde bulundurulmalıdır. Kişinin kullanacağı bu antiretroviral tedavi rejimleri ömür boyu kullanması öngörüldüğünden; yan etki yaklaşımı ve olası ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimlerine de dikkat edilmelidir. Kişinin mesleki durumu, sosyal özellikleri ve tedaviye uyum konusundaki özellikler dikkate alınarak tedavi rejimleri seçilmelidir.

Naif hastalarda tercih edilebilecek tedavi seçenekleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi Tablo 6’da yer verilmiştir.

Tablo 6. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi Daha Önce Tedavi Almamış Kişiler İçin Önerilen Tedavi Rejimleri²⁹

	ÖnerilenKombinasyon		Pozolojive Kullanım Önerisi	Diğeröneriler
DiğerTedaviRejimleri				
2NRTI+ NNRTI	TDF245mg/ FTC200mg ^{iv}	EFV ^{vi} 600 Mg	1+1 tablet	Yatmadanönceveyaakşam yemeğinden 2saat önce
	TDF245 mg ^{iii,iv} /FTC 200 mg	RPV25 Mg	1+1 tablet Yemekle (Minimum3 90 KCal Besinile)	SadeceCD4sayısı>200/mm ³ veviral yük<100.000 kopya/mlisekullanılabilir. PPI kullanımı kontrendikedir. H ₂ reseptörantagonistleririlpivirinden12saatönc eyada4saatsonraalınmalıdır.

2NRTI+PI	TDF245 mg ^{iii,iv} /FTC 200 mg	LPV/r 200/50tab	1+2x2tablett	Tercihen yemeklerle
2NRTI+ INSTI	TDF245 ^{iii,iv} / FTC 200 mg EVG/c 150/50mg		1 tablet Yemekle	Al/Ca/Mg içeren antiasitler veya multivitaminler farklı zamanda alınmalıdır(minimum 2saat sonra veya 6 saat önce).

- i. HLA-B*5701 pozitifliği durumunda ABC kontrendikedir. HLA-B*5701 negatif bile olsa olguya hipersensitivite reaksiyonu konusunda bilgi verilmelidir. ABC kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda (>%20) dikkatle kullanılmalıdır.
- ii. Bu kombinasyon sadece HBsAg negatif ise kullanılabilir.
- iii. Olanak varsa tenofovir içeren kombinasyonlar TAF içeren kombinasyonlarla değiştirilmelidir. TDF ya da TAF kullanımında hasta özellikleri dikkate alınarak karar verilmelidir. TAF ile ilgili uzun süreli kullanım verileri henüz mevcut değildir. TAF aşağıdaki durumlarda TDF'ye tercih edilmelidir:
- Kronik böbrek hastalığı için yüksek riskli olgular
 - Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanım ya da daha önce TDF toksisitesi
 - Osteoporoz ya da progresif osteopeni veya risk faktörleri
 - Fragilite fraktürü öyküsü
- eGFR<30 ml/dk olduğunda TAF kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.
- iv. TDF/FTC/ELV/c sadece eGFR ≥ 70 mL/dk ise kullanılır. eGFR <70 ml/dk olan olgularda kullanımı önerilmez.
- v. Bir çalışmada, DRV'nin kümülatif kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir.
- vi. EFV intihar öyküsü ya da mental hastalığı olanlarda kullanılmaz. HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına etkinliği yoktur.
- vii. PPI ile birlikte kullanımı kontrendikedir. PPÇ kullanımı kaçınılmaz ise alternatif bir rejim düşünülmelidir, eğer verilecekse ATV dozu 400 mg'a artırılabilir, yakın klinik izlem önerilir ve PPI dozu 20 mg omeprazole eşdeğer olan doza şamalıdır ve ATV/r'den 12 saat önce alınmalıdır. H2 reseptör antagonistleri ATV'den 12 saat önce ya da 4 saat sonra alınmalıdır.
- viii. ATV/r ve ATV/c ile potansiyel renal toksisite olabilir.

2.1.6.2 Özel Durumlarda Tedavi Önerileri

HIV/AIDS hastalığında tanı konulduktan sonra tedavinin erken dönemde başlanması universal öneriler arasında yer almaktadır. Başlanacak erken tedavi ile HIV rezervuar seviyesinin kısıtlı tutulacağı ve uzun dönem inflamasyonun gelişmesinin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Daha önce tedavi deneyimi olmayan kişiler veya dirençli bir suş olasılığı düşük olan kişilerde direnç bariyeri yüksek olan tedaviler hızlı virolojik baskılama sağlamak amacıyla önerilmektedir. Kişinin daha önce PrEP veya PEP (Post-exposure prophylaxis) kullanmış olması olası direnç aktarımı açısından akılda tutulmalıdır.

Tedavi başlanması düşünülen her hastada, eşlik eden kronik hastalıklar, alerji öyküsü, tedavi deneyimi, kullandığı başka ilacın olup olmaması, başlangıç karaciğer ve böbrek

fonksiyon değerleri, tedavi başlangıcı açısından önemlidir. Aynı zamanda başlanacak ilaç rejiminin vücuttan metabolize ve atılım yolu, olası ilaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Tablo 7’de antiretroviral ilaçların, karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanım önerilerine yer verilmiştir.

Tablo 7. Karaciğer Fonksiyon Bozukluğunda Antiretroviral İlaç Kullanımı²⁹

NRTI	
ABC	Child-PughEvreA:200 mggndeikikez(oral solüsyon) Child-PughEvreBveya C:Kontrendike
FTC	Dozayarlamasınagerekyok
3TC	Dozayarlamasınagerekyok
TAF	Dozayarlamasınagerekyok
TAF/FTC	Dozayarlamasınagerekyok
TDF	Dozayarlamasınagerekyok
TDF/FTC	Dozayarlamasınagerekyok
ZDV	Child-PughEvreC:Dozu%50azaltılmalıyadadozaralığınıkikatolacakşekildedzenlenmeli
NNRTI	
EFV	Dozayarlamasınagerekyok.Karacięeryetmezlięiolanlarda dikkatli kullanılmalı
TDF/FTC/EFV	
ETV	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekyok Child-PughEvreC:Veriyok
NVP	Child-PughEvreBveya C:Kontrendike
RPV	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekyok Child-PughEvreC:Veri yok
TAF/FTC/RPV	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekyok Child-PughEvreC:Veri yok
TDF/FTC/RPV	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekyok Child-PughEvreC:Veri yok
PI	
DRV	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekyok Child-PughEvreC:Kullanımınerilmez.

DRV/c	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekiyok Child-PughEvreC:Kullanımıönerilmez.
LPV/r	Dozayarlamasınagerekiyok.Karaciğeryetmezliğıolanlardadikkatli kullanılmalı
RTV	Birliktekullanılan PIileilgiliönerilerdikkatealınır.
FI	
ENF	Dozayarlamasınagerekiyok
CCR5inhibitörü	
MVC	Dozayarlamasınagerekiyok.Hepatikyetmezlikdurumundakonsatrasyonuartabilir.
INSTI	
RAL	Dozayarlamasınagerekiyok
EVG	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekiyok Child-PlugC:Veri yok
DTG	Child-PughEvreAveyaB:Dozayarlamasına gerekiyok Child-PlugC:Veri yok
TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Plug C: Veri yok
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Evre A veya B: Doz ayarlamasına gerek yok Child-Pugh C: Veri yok
ABC/3TC/DTG	Her üç bileşen için tek başına kullanımlarındaki öneriler dikkatealınır.

2.1.7. HIV ve İnflamasyon

HIV/AIDS hastalığı, yeni etkili antiretroviral tedavilerin kullanıma girmesiyle artık tedavi edilebilir kronik hastalıklar listesine alınmıştır. Tedavi ile HIV RNA saptanamaz düzeyin altına inmesi, CD4+ T hücre sayısı artmasına rağmen; kronik inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir. İnflamasyon, immün sistemdeki defektleri ve hataları onarmada rol almaktadır. Özellikle mukozal immunitede meydana gelen kronik hasarın, HIV/AIDS inflamasyon sürecinde aktif rol aldığı düşünülmektedir³⁰.

HIV ile enfekte kişiler, sağlıklı kişilere göre yaşlanma süreçlerini daha hızlı yaşamaktadır. Morbiditeye ve mortaliteye sebep veren hastalıkları daha erken dönemde yaşamaya başlarlar. Kırılganlık (frailty) denilen, yaşam boyunca fizyolojik sistemden kaynaklanan kümülatif hasara bağlı azalmış fiziksel aktivite, kilo kaybı, kas gücünde azalma ve tükenmişlik gibi etkiler, HIV ile enfekte kişilerde daha erken dönemde görülebilmektedir. Lenfoma, servikal kanser, Kaposi sarkomu denilen tablolar bu hastalarda daha sıklıkta görülmekte olup, görülme yaşı daha erken ve prognozu daha agresif seyretmektedir^{31,32}.

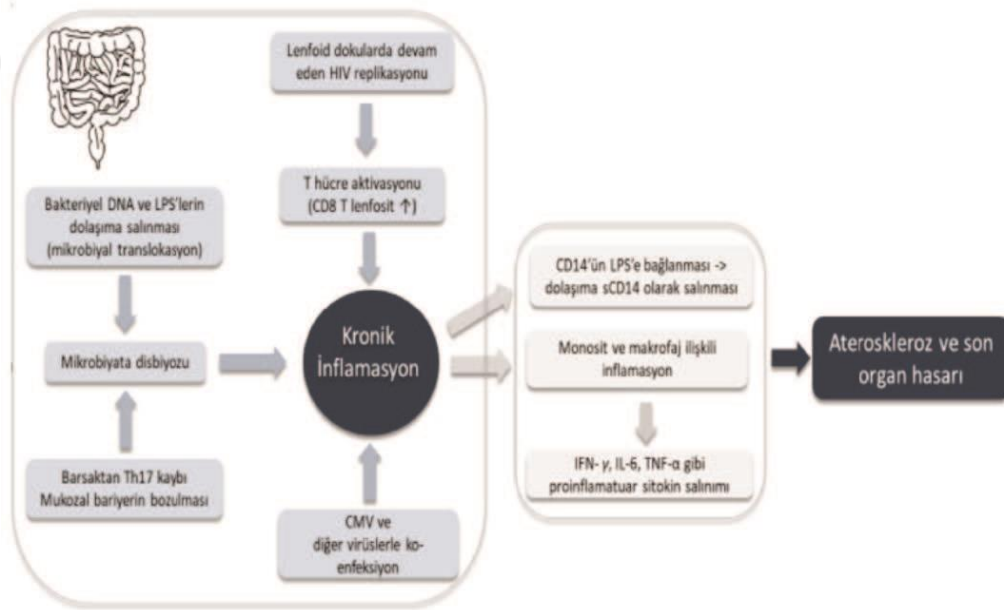
HIV/AIDS enfeksiyonuimmün sistemi baskılayarak; latent enfeksiyonlarınaktivasyonu vefırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. HIV/AIDS'e eşlik eden bir koenfeksiyonun olması, inflamasyonun artmasında yol açmaktadır. CMV latent enfeksiyonların aktivasyonu veya eşlik eden bir hepatit C enfeksiyonu inflamasyon şiddetini artırabilmektedir³³⁻³⁵.

Barsaklarda bilindiği üzere vücudun yaklaşık %70 immünite hücreleri bulunmaktadır. Barsakta genel olarak bulunan immün sisteme, GALT (gut-associated lymphoid tissue) denilmektedir. HIV/AIDS erken dönemde bu sisteme hasar verebilmektedir. Bundan dolayı barsaklarda inflamasyon tetiklenmekte ve burada bulunan mikroorganizmaların kan dolaşımına katılmasına zemin hazırlamaktadır. Sızıntı Barsak Sendromu (leaky gut) denilen bu tablo genel olarak inflamasyonun artmasından sorumludur. Bu inflamasyon aynı zamanda besin emilimini azaltmaya da sebep verebilmektedir^{36,37}.

HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde inflamasyonun tanınmasında çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Çalışmalarda, en çok arttığı gösterilen biyobelirteçler IL-6, CRP, d-dimer ve Cystatin-C olarak saptanmıştır³⁸⁻⁴¹. Bu biyobelirteçlerin yüksek olması hem mortalite hem de oportunistik enfeksiyonların gelişmesi için risk teşkil etmektedir. D-dimer yüksekliği, artmış yaş, beden kitle indeksinin yüksek olması, siyah ırk ve artmış HIV RNA yüksekliğiyle orantılıdır. Baseline da artmış d-dimer, kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından anlamlı bulunsa da fırsatçı enfeksiyon gelişmesi açısından çalışmalar arası değişkenlik göstermiştir⁴²⁻⁴⁴.

HIV/AIDS enfeksiyonu süresince CD4+ T lenfosit hücre kaybı meydana gelmekte olup; en çok kayıp gastrointestinal sistemde meydana gelmektedir. Bundan dolayı gastrointestinal sistem, HIV/AIDS hastalığında önemli bir rol üstlenmektedir. Hücre kaybı ise barsak mukozada protektif rol üstlenen Th17 hücrelerinde baskın olarak gerçekleşmektedir. Aynı zamanda bireyde olası bir epitel bariyerinin bozulması, Th17 hücre kaybına da sebep

verecek olup CD4+ T hücre kaybını artıracaktır^{45,46}. Aynı zamanda TH17 kaybı bakteriyel DNA ve LPS (Lipopolysaccharide)'lerin (mikrobiyal ürünler) sistemik dolaşıma geçmesine yol açacaktır. Bu süreç aynı zamanda kronik inflamasyona sebep verecektir^{47,48}. Bu süreç devam ederken lenfoid dokularda, HIV replikasyonunun devam etmesi, T hücre aktivasyonu (CD8+ T lenfosit sayı artması) ve olası CMV gibi patojenlerle koenfeksiyon, kronik inflamasyonun şiddetini artıracaktır^{49,50}. Kronik inflamasyon da LPS'lere CD14'ün bağlanmasıyla sCD14 kompleksinin dolaşıma salınması, monosit ve makrofajların inflamasyonu ve dolayısıyla IFN- γ , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin salınımına sebep vererek son organ hasarı ve dolayısıyla da ateroskleroza zeminhazırlayacaktır^{51,52}. Kronik inflamasyondan sorumlu mekanizmalara şekil 3' te yer verilmiştir.



Şekil 3: Kronik İnflamasyondan Sorumlu Mekanizmalar⁴⁵

2.2. İntestinal Mikrobiyota

2.2.1. Genel Tanımlar

Mikrobiyota, bakteri, mantar ve virüs ve protozooların oluşturduğu mikrobiyal topluluklar olarak tanımlanabilir. Bu topluluk insanda 'human mikrobiyota', barsakta ise 'intestinal mikrobiyota' olarak isimlendirilir. Çoğunluğunu bakteriler oluşturmaktadır. İnsan vücudunda, insan hücresinin yaklaşık 10 katı civarında, 100 trilyon bakteri bulunmaktadır. Toplam ağırlığı 2-3 kg civarı, vücut ağırlığının yaklaşık olarak %2-3 kadarını oluşturmaktadır^{53,54}.

Mikrobiyom ise mikrobiyotanın taşıdığı genetik materyale denilmektedir. Mikrobiyomda insandan bulunan genetik materyalin yaklaşık 150 katından fazla bilgi bulunmaktadır. Doğumdan ölüme kadar sayı, miktar ve içerik olarak farklılıklar gösterse de mikrobiyom pek çok patofizyolojik olayda aktif rol oynamaktadır⁵⁵.

Disbiyozis, çeşitli patolojik durumlara bağlı olarak, sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırmalara göre bireyin mikrobiyota düzenin bozulduğu, genel olarak faydalı bakterilerin azaldığı ve zararlı patojenlerin azaldığı mikrobiyota olarak ifade edilebilir⁵⁶. Bozulmamış sağlıklı mikrobiyota için öbiyozis terimi kullanılmaktadır⁵⁷.

İntestinal mikrobiyotaya ait mikroorganizmalar insan vücudunda kolonize bir şekilde yaşamaktadır. Bu ikili yaşam biçimi simbiyotik bir yaşama örnek gösterilebilir⁵⁸. Bu ikili yaşam biçiminde mikroorganizmalar, temel bir yaşa desteğine sahip olurken, insan vücudunda gen ekspresyonu, mukozal bariyer oluşturmak, bağırsak olgunlaşması, sindirim, emilim, detoksifikasyon, enerji kaynağının oluşması, inflamatuvar-antienflamatur etki ve immun modülasyon gibi pek çok sistemde aktif rol almaktadır⁵⁹. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile pek çok hastalığın patogenezinde suçlanmaktadır⁶⁰.

2.2.2. Mikrobiyota Oluşumu

İntestinal mikrobiyota, insanlarda doğumla birlikte şekillenmeye başlamaktadır. Vajinal doğum ile doğan bebeklerde, travay süresince anne genitoüriner sistemdeki mikroorganizmalarla, mikrobiyota oluşmaya başlanmaktadır^{61,62}. Sezaryen ile yapılan doğumlarda ise bu olay gerçekleşmediğinden bebek mikrobiyotası, deri mikroorganizmalarından oluşmaya başlamaktadır. Bundan dolayı vajinal doğum, bebek immun sisteminde önemli yer almaktadır^{63,64}.

Doğum şeklinde başka pek çok faktör bebek mikrobiyotasını etkilemektedir. Bunlar; gestasyonel yaş, beslenme şekli, hastane yatış olup olmaması, antibiyotik kullanım öyküsüdür. Özellikle bu fark, anne sütü ile beslenen bebekler ile formül mama ile beslenenlerde saptanabilmektedir⁶⁴. Anne sütü ile beslenen bebeklerde intestinal mikrobiyotanın çoğunluğunu *Bifidobacteri*'ler oluşturmaktayken; formül mama ile beslenenlerde *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteriodes fragilis* ve *Lactobacillus*'lar oluşturmaktadır. Bu farklılığın, bebeklerde sonradan gelişen alerjik durum, sık enfeksiyon geçirme, besinlerin emilimi gibi pek çok olayda etkili olduğu düşünülmektedir⁶⁵.

Bebeklerin intestinal mikrobiyotası, gelişimlerin birinci yılından sonra, normal erişkin bir kişideki intestinal mikrobiyotaya benzer bir şekil almaktadır. Erişkin dönemde, intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteriodes*'ler oluşturmaktadır⁶⁶. Yetişkin

döneminde altta yatan hastalık varlığı, sık antibiyotik kullanım öyküleri, beslenme alışkanlıkları, bireylerin yaşadığı çevre şartları, toplumsal özellikler kişinin mikrobiyotasında farklılıklara sebep vermektedir. Yaşlılıkla birlikte yukarıda belirtilen faktörlere bağlı olarak sayı ve miktarda azalmalar meydana gelecektir. Yaşlılık döneminde sık ortaya çıkan gastrointestinal semptomlar (kabızlık, ishal, vb.), mikrobiyotadaki değişimlerden sorumlu tutulan faktörlerdendir⁶⁷.

2.2.3. Mikrobiyota Üzerinde Etkili Olan Faktörler

Mikrobiyota kişiye özel olup her bireyde farklılıklar göstermektedir. Bireylerde yaşamının birinci yılında şekillendikten sonra, kişinin kişisel, sosyal, beslenme ve genetik özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Kişinin diyet özellikleri, yaşadığı çevre, evde yaşadığı birey sayısı, bulunduğu toplumdaki beslenme özellikleri, sosyoekonomik durum gibi faktörlerden büyük oranda etkilemektedir⁶⁸. Aynı zamanda kişinin kronik bir hastalığın olup olmaması, antibiyotik kullanım öyküleri (sayı, sıklık, antibiyotik çeşidi, vb.) gibi farklı faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Aynı evde yaşayan ikiz iki çocukta bile farklılıklar görülebilmektedir.

2.2.4. Mikrobiyota ve HIV

HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde mikrobiyal translokasyon, disbiyoz, kronik inflamasyon arasında güçlü bağlantılar mevcuttur. İntestinal mikrobiyotadaki değişimler hem disbiyozla etki ederek hem de kronik inflamasyonun artmasında aktif rol almaktadır. Oluşan inflamasyona bağlı etkilerden de mikrobiyal translokasyon ve disbiyozun şiddeti artabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı; tüm bu kavramların beraber değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde mikrobiyota disbiyozu, kronik inflamasyon ve mikrobiyal translokasyona bağlı olarak pek çok değişiklik görülebilmektedir. Kan serum LPS, serum mikrobiyota ürünleri ve protein inflamatuvar sitokin seviyeleri değişiklik göstermektedir. HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde CRP, IL6, TNF-a, sCD14, sCD163, serum LPS ve endoCAb seviyeleri yükselmektedir. İntestinal mikrobiyota ile ilgili değişimler, HIV/AIDS hastalığının seyrinde de değişimlere yol açmaktadır. Bu değişimler, sistemik inflamasyon ve immün aktivasyon ile ilişkilidir^{69,70}. Yapılan çok sayıda çalışma buna ışık tutmaktadır. Çalışmaların çoğunda, HIV/AIDS hastalarında, barsak mikrobiyotasında, çeşitlilik ve sayının azaldığı saptanmıştır^{71,72}. Yapılan çalışmalarda, HIV/AIDS hastalarında, intestinal

mikrobiyotadaki *Prevotella* ve *Bacteroides* sayısında azalmalar saptanmıştır^{73,74} . HIV/AIDS'teki inflamasyon ve immün aktivasyonun sebeplerden biri olarak, *Bacteroides*'teki azalmanın sebep olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi olarak, *Bacteroides*'in intestinal traktaki immün aktivasyonu azaltan iNKT (invariant Natural Killer) üretiminde rol aldığı ve bu bakterinin azalması, dolayısıyla bu değişimin, immün aktivasyonun artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlantı nedeniyle, HIV/AIDS'te inflamasyonu azaltmada *Bacteroides* bakterilerin kullanılabileceği fikrini doğurmaktadır.

İmmün aktivasyonda ve kronik inflamasyonda, gram negatif bakteriler önemli bir yer tutmaktadır. LPS ve *Enterobacteriaceae*, DNA'nın dolaşımında bulunması, T hücre aktivasyonu ve immünolojik cevapsızlık Patogeneizde suçlanmaktadır. *Proteobacteria* bakterisinin, HIV/AIDS hastalarında, barsak mikrobiyotasında arttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. HIV/AIDS hastalığı açısından antiretroviral tedavi almayan hastalarda, T hücre aktivasyonunun, kronik inflamasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun artışının sebepleri olarak; kronik inflamasyon, sızıntı barsak sendromunun yaratmış olduğu fakültatif anaerop, bakterilerinin yerleşimine bağlı olarak oluşan oksijen varlığıyla beraber azot radikallerinin oluşmasıdır⁷⁵ .

Mikrobiyom ile ilgili yapılan çalışmalar, HIV/AIDS hastalarında, barsak mikrobiyota değişikliklerinin, pek çok farklı nedenden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Seksüel tercihler, kullanılan antiretroviral rejimler, tedavi durumu, antibiyotik ve ilaç kullanımı, koenfeksiyonlar, diyet tercihleri örnek gösterilebilir. Yapılan çalışmaların 16sRNA sekans analizine yöntemine kısıtlı olması ve HIV'in kendisinin de mikrobiyomu etkilediği için, konunun daha iyi anlaşılması için; daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır. Farklı tekniklerle yapılan bazı çalışmalarla, HIV/AIDS hastalarında saptanan intestinal/mukozal mikrobiyota değişiklikleri Tablo 8'de yer verilmiştir.

Tablo 8. HIV/AIDS Hastalarında İntestinal/Mukozal Mikrobiyota Değişikleri⁷⁵

Referans Çalışması	[77]	[78]	[79]	[51]	[80]	[81]	[82]
Katılımcılar							
HIV (tedavi alanlar)	21 (19)	32 (18)	28 (14)	21 (21)	31 (19)	40 (20)	18 (0)
Kontrol	22	9	13	16	9	20	14
Örnek Alımı	Multiple	Rektal biyopsi	Gaita	Gaita	Gaita	Mukozal	Kolon biyopsisi
Kullanılan Teknoloji	454	Phylochip	454	454	Illumina	Illumina	Illumina
	Pyrosekans	Analiz	Pyrosekans	Pyrosekans	Sekans	Sekans	Sekans
Çeşitlilik	↓	—	↑	—	↓	↓	—
Rölatif Miktar							
Sınıf							
<i>Proteobacteria</i>		↑		↑	↑		↑
<i>Clostridia</i>		↓					
Familya							
<i>Enterobacteriaceae</i>	↑	↑	↑	↑	—	—	—
<i>Ruminococcaceae</i>		—	↑	—	—	—	↓
<i>Lachnospiraceae</i>	↓	—	—	—	↓ (<i>Lachnospira</i>)	↓	↓
<i>Rickenellaceae</i>	↓	—	↓	↓	—	↓	↓
Cins							
<i>Bacteroides</i>	↓	↓	↓			—	↓
<i>Clostridia</i>	↓	↓		—		↓	↓
<i>Faecalibacterium</i>	↓	—	—	—	↓	—	—
<i>Blautia</i>	↓	—	—	—		—	↓
<i>Prevotella</i>	↑	—	↑	—	↓	—	↑
<i>Coprococcus</i>	↓	—	—	—		↓	↓
<i>Dorea</i>	↓	—	—	—		—	—
<i>Ruminococcus</i>	↓	—	↑	—		↓	—
<i>Parabacteroides</i>	↓	—	↓	—		—	—
<i>Barnesiella</i>	—	—	—	↑	—	—	↓
<i>Alistipes</i>	—	↓	↓	↓		↓	↓

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2021 tarih ve 251 numaralı karar ile yapılması uygun görülmüştür. Çalışma Aralık 2021 ile Mayıs 2022 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Poliklinik ve Klinik'lerine başvuran ve yeni tanı alan HIV/AIDS hastaları çalışmanın hasta koluna dahil edilmiştir. Çalışma prospektif kohort olarak yapılmıştır

3.2 Hasta Popülasyonu ve Gönüllü Seçimi

Çalışmaya hasta kolunda dahil edilme kriterleri aşağıda verilmiştir.

1. 18 yaş ve üstü olmak
2. Çalışmaya katıldığı yazılı onam vererek doğrulamak
3. HIV/AIDS açısından doğrulaması yapılmış olması
4. Daha önce tedavi almamış, yeni tanı (naif hasta) olması
5. Çalışma süresince vizitlere düzenli gelinmesi
6. Son bir aydır antibiyotik, mide koruyucu almamış olması

Çalışmanın gönüllü koluna ise, sağlıklı, kronik hastalığı olmayan, yazılı olarak gönüllü onam veren ve son bir ayda antibiyotik ve mide koruyucu kullanımı olmayan kişiler dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllü kolundaki katılımcılara anti HIV testi yaparak; katılımcıların HIV/AIDS hastalığına sahip olmadığı gösterildi.

3.3 Numunelerin Alınması, Saklanması, Transferi

Hasta kolundaki katılımcılardan, HIV RNA, CD4+ ve CD8+ lenfosit sayısı çalışması amacıyla toplam 2tüpkan örneği alınıp Dicle Üniversitesi Hastaneleri Laboratuvarı'nda aynı gün çalışıldı. Tüm katılımcılardan dışkı örnekleri taze olarak toplandı ve +4°C'de anaerobik şartlarda laboratuvara ulaştırıldı. Dışkı numuneleri %20 gliserol içeren fosfat tamponlu salin

içerisinde azot ile dondurularak -80°C'de, kullanma zamanına kadar dondurulmuş bir şekilde bekletildi. DNA, lizozim ve akromopeptidaz enzimatik lizis yöntemleri ise ekstre edildi.

3.4 Ölçüm Yöntemleri

Dışkı örneklerinden, kitler kullanılarak bakteriyel genomik DNA (gDNA) izolasyonu oluşturulmuştur. Bu örneklerin ölçümleri için, jel elektroforez görüntüleri, spektrofotometre ve florometrik yöntemler kullanılmıştır. PCR yöntemleri için kullanılacak olan DNA örnekleri 20 derecede saklanmıştır. Örnekler daha sonra, 16S rRNA genlerinin V4 bölgeleri Illumina sistemiyle dizilenmiştir. Amplikon PCR, 16S rRNA yöntemiyle universal primerler kullanılarak çoğaltma işlemi uygulandı. Amplikon PCR ürünlerine saflaştırma yöntemleri uygulandı. Saflaştırılan indeks ürünleri florometrik yöntemlerle DNA miktarları ölçüldü. Ölçümlerden sonra DNA kütüphanelerinde oluşan bir havuza aktarıldı. Ondan sonra, Illumina Miseq sistemi kullanılarak dizileme işlemi ve devamında biyoinformatik veri analiz yazımları ile analiz yapıldı.

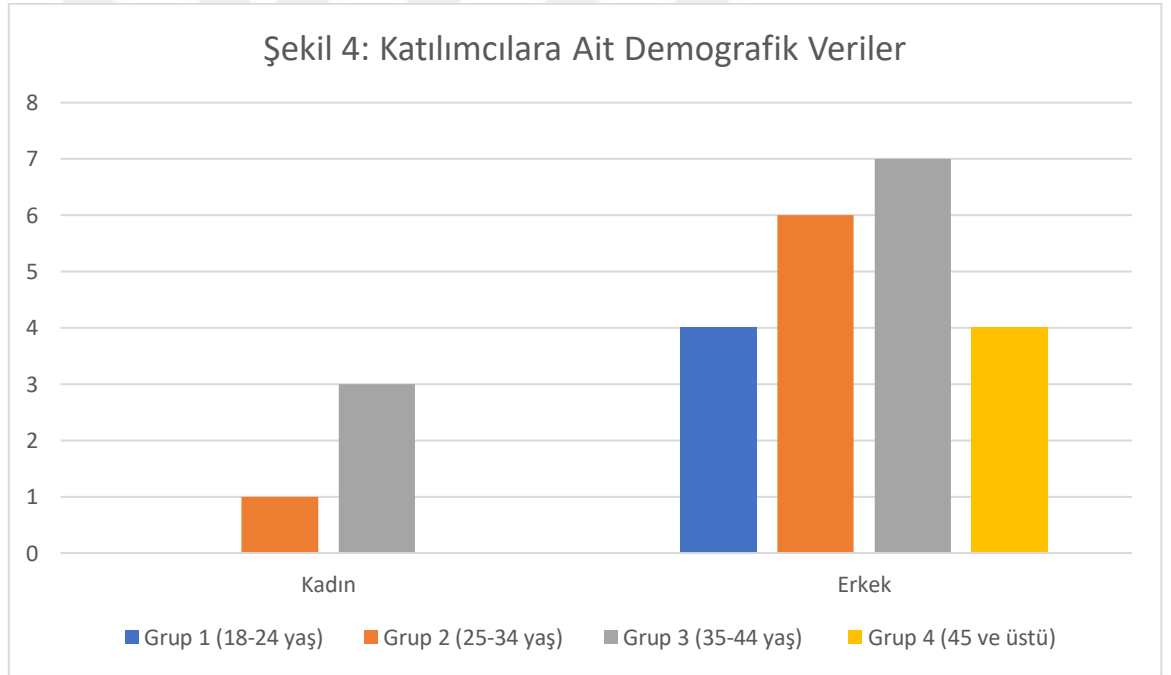
3.5 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 26 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi kullanılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), istatistikleri, sayısal (nicel) ölçümler için ortalama ($\bar{x}$), medyan (ortanca değer), standart sapma (ss), minimum ve maksimum istatistikleri verilmiştir. Çalışmada değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla Ki-kare testi kullanılmıştır. Beklenen değeri 5'den küçük hücrelerin oranı %20 ve altında olduğunda Pearson Ki-kare testi yorumlanırken; %20'den fazla olduğunda test geçersiz kabul edilmiştir. Bu sorunun giderilmesi için frekansı çok düşük olan gruplarda birleştirme yapılmıştır. Birleştirme yapılamadığı durumlarda Fisher's exact test (Fisher Kesin Olasılık Testi) kullanılmıştır. Mikrobiyal analiz açısından Alem (Kingdom), Şube (Phylum), Sınıf (Class), Takım (Ordo), Aile (Family), Cins (Genus) olarak değerlendirilmiştir. P-Değeri <0,05 olduğu durumda, istatiksel olarak anlamlı fark kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcı Özellikleri

Çalışmaya toplam 15 HIV/AIDS tanılı hasta ile 10 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 25 olgunun; 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) kadındı. Katılımcıların yaş ortalaması 35.4 ± 9.1 olup, yaşı en küçük olan katılımcı 21, en ileri olan 50 yaşında idi. Katılımcılara ait yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı şekil 3'te verilmiştir.



4.2. HIV ile enfekte grupta İmmunolojik ve viral yük değerlendirilmesi

HIV ile enfekte hastalarda, baseline ve 3. ay sonu CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV RNA sayısı bakıldı. Hastaların aldıkları tedavilerle birlikte karşılaştırma yapıldı. Baseline hasta grubunda, HIV RNA ortalama 568.740 kopya/ml olarak ölçüldü. HIV RNA sayısı en düşük 354 kopya/ml iken; en yüksek 4 430 860 kopya/ml olarak saptandı. Baseline

hasta grubunda CD4+ T lenfosit ortalama sayısı 352 hücre/mm³, en düşük 139 hücre/mm³ iken; en yüksek 650 hücre/mm³ olarak saptandı.

Hasta kontrol grubunda HIV RNA ortalama 364 kopya/ml olarak ölçüldü. En düşük HIV RNA 0 kopya/ml iken; en yüksek 5 503 kopya/ml olarak saptandı. Hasta kontrol grubunda CD4+ T lenfosit ortalama sayısı 622 hücre/mm³, en düşük 160 hücre/mm³ iken; en yüksek 1 400 hücre/mm³ olarak saptandı. Hastalara ait ayrıntılı bilgiler Tablo 9’da sunulmuştur.

Hastalar toplam üç tedavi seçeneğinden birisini aldı. Hastalara başlanılan tedavi, hasta uyumu, immünolojik ve virolojik durum, ilacın o dönemde bulunabilirliği gibi faktörler göz önünde bulunduruldu. Biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid fumarat, emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir, lamivudin/dolutegravir rejimleri tedavide kullanıldı. Bir hasta dışındaki tüm hastalar düzenli kontrole geldi. Bir hasta şehir dışı değişikliği nedeniyle vizitlere katılamadı, telefon vizitiyle takibe alındı. Hastalarında tedaviye uyumu tam (%100) olarak saptandı. Tedavi rejimleri ile CD4+ T lenfosit değişikliği ve HIV RNA sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İlaça bağlı uzun dönem yan etki saptanmadı.

Tablo 9: HIV ile Enfekte Grupta İmmunolojik ve Viral Yük Değerlendirilmesi

Hasta	Baseline HIV RNA (kopya/ml)	3.Ay RNA (kopya/ml)	Baseline CD4+(hücre/mm ³)	3.Ay CD4+(hücre/mm ³)	Tedavi
1.	354	0	560	655	Biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid fumarat
2.	2684	0	197	507	Biktegravir/emtrisitabin/tenofovir alafenamid fumarat
3.	3698	20	530	725	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir
4.	16813	5503	511	916	Emtrisitabin/tenofovir

					disoproksil fumarat/dolutegravir
5.	8955	20	650	1400	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir
6.	22452	20	246	418	Lamivudin/dolutegravir
7.	72887	0	437	749	Lamivudin/dolutegravir
8.	142525	97	139	160	Biktegravir/emtrisitabin/te nofovir alafenamid fumarat
9.	163939	42	238	662	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir
10.	410885	0	265	569	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir
11.	4430860	284	238	307	Lamivudin/dolutegravir
12.	477786	0	430	650	Emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat/dolutegravir
13.	603228	1871	178	324	Lamivudin/dolutegravir
14.	2101150	1817	228	541	Lamivudin/dolutegravir
15.	72887	0	437	749	Lamivudin/dolutegravir

4.3. Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Baseline Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

Çalışmaya dahil edilen 15 HIV ile enfekte hasta ile sağlıklı kontrol grubundaki 10 kişi şube, aile ve cins düzeyinde istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Şube düzeyinde baseline hasta grubunda, *Actinobacteria* sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). *Bacteroidetes*, *Proteobakteriler* ve *Spirochaetes* sayısında artma; *Firmicutes*

sayısında azalma saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Aile düzeyinde farklılıklar saptansa da istatistiksel olarak farklılık saptanan herhangi bir mikroorganizma tespit edilmedi. Cins düzeyinde *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Collinsella* ve *Stenotrophomonas* sayısında istatistiksel olarak baseline hasta grubunda anlamlı artış saptandı. Diğer verilere ait ayrıntılı bilgi Tablo 10’da belirtilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Baseline Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

SEVİYE	Mikroorganizma	Değişim	P değeri
Şube	<i>Actinobacteria</i>	↑	0,008
	<i>Bacteroidetes</i>	↑	0,517
	<i>Firmicutes</i>	↓	0,815
	<i>Proteobakteriler</i>	↑	0,113
	<i>Spirochaetes</i>	↑	0,309
AİLE	<i>Clostridiaceae</i>	↓	0,169
	<i>Lachnospiraceae</i>	↓	0,622
	<i>Ruminococcaceae</i>	↓	0,517
	<i>Veillonellaceae</i>	↑	0,073
	<i>Erysipelotrichaceae</i>	↑	0,551
	<i>Enterobacteriaceae</i>	↑	0,421
Cins	<i>Actinomyces</i>	↑	0,031
	<i>Bifidobacterium</i>	↑	0,176
	<i>Collinsella</i>	↑	0,043
	<i>Bacteroides</i>	↑	0,484
	<i>Parabacteroides</i>	↑	0,775
	<i>Prevotella</i>	↑	0,697
	<i>Butyricimonas</i>	↑	0,856
	<i>Lactococcus</i>	↑	0,051
	<i>Streptococcus</i>	↑	0,551
	<i>Clostridia</i>	↓	0,551
	<i>Fusobacterium</i>	↑	0,025
	<i>Sutterella</i>	↑	0,736
	<i>Comamonas</i>	↑	0,824
	<i>Oxalobacter</i>	↑	0,172
	<i>Neisseria</i>	↑	0,171
	<i>Campylobacter</i>	↑	0,173
	<i>Helicobacter</i>	↑	0,392

	<i>Haemophilus</i>	↑	0,138
	<i>Pseudomonas</i>	↑	0,090
	<i>Stenotrophomonas</i>	↑	0,038

4.4. Baseline Hasta Grubuna Göre Kontrol Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

Çalışmaya dahil edilen HIV ile enfekte 15 hastanın baseline verileri ile başlanan tedavi sonrası 3.ay kontrol grubundaki 14 kişi şube, aile ve cins düzeyinde istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı. Bir hasta yüz yüze vizitlere katılmadığı için kontrol mikrobiyota verisi çalışılamamıştır. Şube düzeyinde kontrol hasta grubunda *Actinobacteria* sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,016). *Bacteroidetes*, *Proteobakteriler* ve *Spirochaetes*ve *Firmicutes* sayısında azalma saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Aile düzeyinde farklılıklar saptansa da istatistiksel olarak farklılık saptanan herhangi bir mikroorganizma tespit edilmedi. Cins düzeyinde, *Collinsella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Sutterella*, *Oxalobacter*, *Neisseria* ve *Pseudomonas*'ta kontrol hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Diğer verilere ait ayrıntılı bilgi Tablo 11'de belirtilmiştir. Şube düzeyinde Error bar grafikleriyle karşılaştırmalar Resim 1-6 arasında gösterilmiştir.

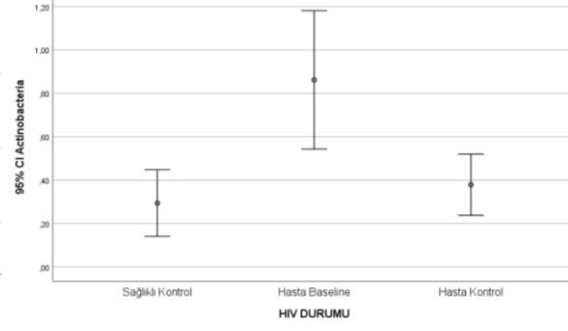
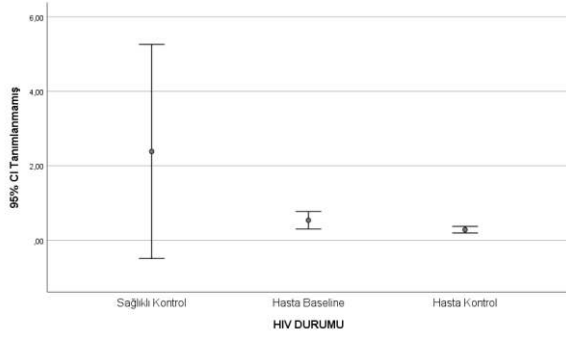
Tablo 11: Baseline Hasta Grubuna Göre Kontrol Hasta Grubunda İntestinal Mikrobiyota Değişimi

SEVİYE	Mikroorganizma	Değişim	P değeri
Şube	<i>Actinobacteria</i>	↓	0,016
	<i>Bacteroidetes</i>	↓	0,295
	<i>Firmicutes</i>	↓	0,138
	<i>Proteobakteriler</i>	↓	0,190
	<i>Spirochaetes</i>	↓	0,538
Aile	<i>Clostridiaceae</i>	↑	0,359

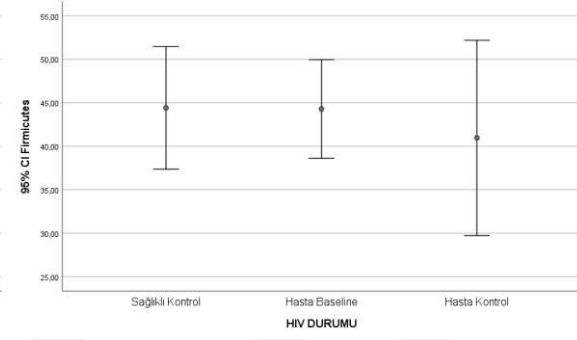
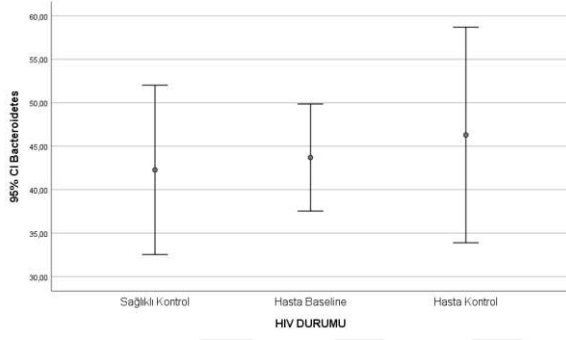
	<i>Lachnospiraceae</i>	↓	0,541
	<i>Ruminococcaceae</i>	↓	0,513
	<i>Veillonellaceae</i>	↓	0,485
	<i>Erysipelotrichaceae</i>	↓	0,190
	<i>Enterobacteriaceae</i>	↓	0,116
Cins	<i>Actinomyces</i>	↓	0,055
	<i>Bifidobacterium</i>	↓	0,810
	<i>Collinsella</i>	↓	0,017
	<i>Bacteroides</i>	↓	0,021
	<i>Parabacteroides</i>	↓	0,040
	<i>Prevotella</i>	↑	0,256
	<i>Butyricimonas</i>	↓	0,161
	<i>Lactococcus</i>	↓	0,0001
	<i>Streptococcus</i>	↓	0,015
	<i>Clostridia</i>	↓	0,239
	<i>Fusobacterium</i>	↓	0,143
	<i>Sutterella</i>	↓	0,003
	<i>Comamonas</i>	↓	0,658
	<i>Oxalobacter</i>	↓	0,023
	<i>Neisseria</i>	↓	0,020
	<i>Campylobacter</i>	↓	0,379
	<i>Helicobacter</i>	↑	0,509
	<i>Haemophilus</i>	↓	0,060
	<i>Pseudomonas</i>	↓	0,0001
	<i>Stenotrophomonas</i>	↓	0,109

Hastalara başlanılan tedaviler,intestinal mikrobiyota açısından incelendi. Emtrisitabin, TDF, dolutegravir grubunda *Spirochaetes* şubesinde ve *Veillonellaceae* ailesinde, cins düzeyinde ise *Oxalobacter*'de istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur.

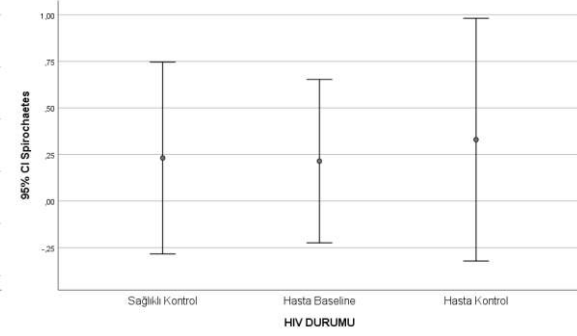
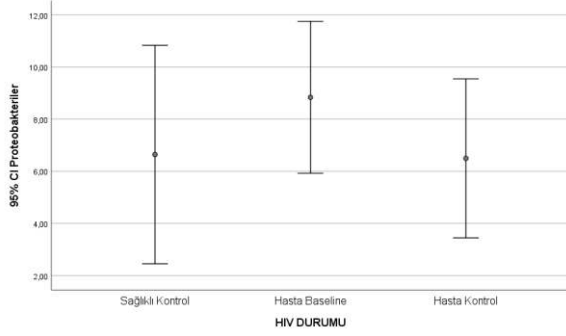
Resim 1 Resim 2



Resim 3Resim 4



Resim 5Resim 6



5. TARTIŞMA

HIV enfeksiyonu yeni nesil antiretroviral tedavilerin kullanımıyla artık tedavi edilebilir kronik hastalıklar listesi arasındadır. Hastalar artık normal popülasyona yaklaşan oranda yaşan süresine sahiptir. Buna rağmen yaşam kalitesi değişiklik göstermektedir. Yaş, cinsiyet, ilişki durumu, sosyal özellikler, CD4 +T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyi, yaşam kalitesini etkileyen faktörler arasındadır⁸³.

Son yıllarda HIV/AIDS hastalığı takibinde pek çok laboratuvar parametre kullanılmaya başlanmıştır. Kantitatif HIV RNA, CD4+ T lenfosit sayısı ve CD8+ T lenfosit sayısı bu parametrelerden en çok kullanılanlar arasında yer almaktadır. Bunlardan kantitatif HIV RNA aynı zamanda hastalığın erken tanısında da kullanılmaktadır⁸⁴. Bu parametrelerin hastalığın şiddeti, prognozu, fırsatçı enfeksiyonlara yönelik profilaksi yönetimi ve tedavi etkinliği gibi geniş bir kullanım amacı mevcuttur. Tedavi ile birlikte HIV RNA sayısında düşüş, CD4+ T lenfosit sayısında ise yükselme beklenmektedir. HIV RNA takibi aynı zamanda ilaç direnci saptanması ve yönetimi, tedavi uyumsuzluğu gibi amaçlarla da kullanılmaktadır.

HIV/AIDS tanısı alan hastaların belirli aralıklarla takip altında olması gerekmektedir. Antiretroviral tedavi başlandıktan sonra 3-6 ayda bir immünolojik ve virolojik yanıt açısından tetkik edilmelidir. Etkili tedaviye rağmen immünolojik olarak CD4+ T lenfosit sayısındaki artış her zaman istenilen seviyeye ulaşması mümkün olmamaktadır. Bunun sebepleri arasında; tedaviye ara verilmesi, ileri yaş veya virolojik yanıtın iyi olmaması örnek gösterilebilir. Aynı zamanda başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı da bu nedenlerden birisidir⁸⁵. Hastalarda splenektomi öyküsü olması veya HTLV-1 enfeksiyonu olması ise CD4+ T lenfosit sayısında yanıltıcı yükselmeye sebep vermektedir⁸⁶.

Yeni nesil antiretrovirallerin kullanıma girmesiyle, tanı almış tüm HIV/AIDS hastalarına tedavinin başlanması önerilmektedir. Hastanın erken tedaviye başlanmasına engel bir durum olmadığı kanıtlandıktan sonra (IRIS), tedaviye olabilecek en kısa sürede başlanmalıdır. Acil ART veya hızlı ART özellikle CD4+ T lenfosit sayısı düşük olması, AIDS tanımlayıcı hastalık olması, gebelik, akut enfeksiyon, 50 yaş ve üzeri olması, eşlik eden nörolojik hastalığın olması gibi durumlarda düşünülmelidir⁸⁷. Erken tedavi ile bulaştırmıcılığın azalması, fırsatçı enfeksiyon ve malignitelerin önlenmesi ve virolojik baskılanma sağlanabilmektedir⁸⁸. Başlanacak tedavilerin direnç bariyeri yüksek ilaçlardan ve kombine rejimler olarak seçilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda üç farklı tedavi seçeneği kullanılmış olup, CD4+ T lenfosit sayısındaki yükseliş, HIV RNA'daki düşüş ve yan etkiler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

HIV'de yaşa bağlı gelişen komorbiditeler, HIV enfeksiyonu olmayanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Burada etkili olan faktörler kronik inflamasyon, immun aktivasyon ve immun yaşlanma (immunosenescence) olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada ortaya çıkan inflamasyona bağlı olarak gelişen T hücre yıkımı dolayısıyla CD4+ T hücre kaybı gelişmektedir. Bu etkilerden dolayı hastalarda rezidü HIV viremi ortaya çıkmaktadır. Bu süreçler en çok bağırsaklarda gerçekleşmektedir. Bu yüzden intestinal mikrobiyota bu süreçlerden direkt veya indirekt etkilenmektedir⁸⁹.

Çalışmamıza dahil edilen 25 olgunun 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) kadın cinsiyetti. HIV/AIDS grubundaki 15 olgunun 2'si (%13,3) kadın ve 13'ü (%86,7) erkek cinsiyetine aitti. Sağlıklı gönüllüler grubunda cinsiyet dağılımı HIV/AIDS grubunda göre düzenlendi. HIV/AIDS grubunda erkek kadın oranı 6,5 olarak saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HIV ile yaşayan 19,7 milyon kadın ve 16,9 milyon erkek bulunmaktadır. Kadın cinsiyet oranı dünya genelinde erkek oranından fazla bulunmaktadır¹⁰. Ülkemizde Elâzığ ilinde 2010-2018 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 495 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve erkek oranı %66,1, kadın cinsiyet oranı %33,9 saptanmıştır⁹⁰. Ertunç ve arkadaşlarının 1998 ile 2013 yılları arasında takip edilen 115 hastalık çalışmada erkek oranı %76,5, kadın oranı ise %23,5 ile çalışmamıza benzer oranda bulunmuştur⁹¹. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre, erkek kadın oranı 4,3 olarak raporlanmıştır¹³. Bizim çalışmamızda erkek cinsiyet oranının çoğunlukta olması bölgesel farklılıkların yanında örneklem sayımızın azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Olgularımızın yaş ortalaması 35,4±9,1 olup, yaşı en küçük olgu 21 olup, en büyük olan ise 50 yaşında idi. Elâzığ ilinde yapılan çalışmada katılımcıların %38,5'i 21-30 yaş aralığı, %26,9'u 31-40 yaş aralığı, %17,8'i 41-50 yaş aralığı ve %13'ü ise 51 yaş ve üzeriydi. Hastaların

çoğunluğu genç yaş denilen 21-30 yaş aralığıyla bizim çalışmamıza benzer oranda saptanmıştır. Son yıllarda özellikle yeni tanı vakaların yaş aralığında azalma olduğu belirtilmiştir⁹⁰. Hacettepe Üniversitesi tarafından yapılan bir kohort çalışmasında Ocak 1986 ile Haziran 2018 tarihleri arasında toplam 750 HIV ile enfekte hasta çalışmaya dahil edilmiş olup; yaş aralığı 18-71 arasında bulunmuştur. Hastaların çoğunluğu ise 25-35 yaş aralığında saptanmıştır⁹². HSGM verilerine göre 15 Kasım 2022 tarihiyle toplam 34.453 vaka içinden bir yaş altı toplam 121 vaka, 65 yaş üstü toplam 865 vaka tespit edilmiştir. Vakaların çoğunluğunu yine 20-34 yaş aralığında tespit edilmiştir. Yine 2022 yılında hem HIV hem de AIDS grubunda yeni vakaların çoğunluğunu 20-34 yaş aralığı oluşturmaktadır¹³. CDC tarafından paylaşılan verilere göre 2019'da Amerika'da saptanan 34.800 yeni vaka arasından 13.800 vaka 25-34 yaş aralığıyla çoğunluğunu oluşturmuştur. En az vaka oranı ise 3.100 vaka ile 55 yaş ve üzeri grup olarak raporlanmıştır⁹³. Vakaların çoğunlukla genç yaş grubunda görülmesine, bu grupta riskli korunmasız cinsel ilişki ve damar içi madde kullanımının daha yüksek olması olarak düşünülebilir. Aynı zamanda bilgi eksikliği de bu sebeplerden bir tanesi olarak karışımıza çıkmaktadır^{94,95}.

HIV/AIDS hastalığında son dönemde yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonun önemini vurgulayan pek çok çalışma yapılmıştır. Kronik inflamasyonun mikrobiyal translokasyon ve mikrobiyota disbiyozu ile ilişkili olduğu ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda serum LPS'nin bağlayıcı protein (LBP), serum proenflamatuar sitokin ölçümleri ve mikrobiyota ölçümleri bu pozitif ilişkiyi doğrulamıştır^{96,97}.

HIV/AIDS hastalarında, intestinal mikrobiyota değişimini araştıran pek çok çalışma yayınlanmıştır. Şube düzeyinde yapılan çalışmalarda intestinal mikrobiyotada 3 dominant şube; *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'dır. HIV/AIDS hastalarında *Firmicutes* ve *Proteobacteria*'da artma ve *Bacteroidetes*'de azalma meydana gelmektedir^{98,99}. Bizim çalışmamızda *Firmicutes*'de azalma; *Proteobacteria* ve *Bacteroidetes*'de artma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmadaki *Firmicutes* grubundaki anlamlı olmayan azalma örneklem sayısının azlığı ve kişisel beslenme farklılıklarına bağlanmıştır. *Actinobacteria* şubesinin dahil edildiği bir Meksika çalışmasında HIV/AIDS grubunda artış olduğu saptanmıştır¹⁰⁰. Bizim çalışmamızda da benzer oranda HIV/AIDS grubunda sağlıklı gönüllüler grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (P=0,016).

Aile düzeyinde yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte hastalarda *Enterobacteriaceae* sayısında artma, *Ruminococcaceae* sayısında artma, *Lachnospiraceae* ve *Rickenellaceae* ailesinde ise azalma saptanmıştır⁷⁵. Bizim çalışmamızda, *Enterobacteriaceae* sayısında artma saptanırken istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Yine çalışmamızda aile düzeyinde artan patolojiler *Veillonellaceae* ve *Erysipelotrichaceae* iken; görece azalan fakat istatistiksel

olarak anlamlılık bulunmayan mikroorganizmalar ise *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*'dir. Kaliforniya'da 47 kontrol, 58 HIV ile enfekte erkeklerin dahil edildiği bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak *Clostridiaceae* ailesinin HIV ile enfekte olmayan kişilerde daha fazla olduğu saptanmıştır¹⁰¹.

Cins düzeyinde çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarda *Prevotella* sayısında artma saptanmıştır. Bu artışın aynı zamanda inflamasyonda önemli etken olduğu gösterilmiştir^{102,103}. Bizim çalışmamızda da *Prevotella* sayısında görece artma gözükmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık gözükmemiştir. Aynı zamanda *Bacteroides* grubunda görece bir artış olmasına rağmen anlamlılık saptanmamıştır. Yapılan farklı bir çalışma da ise MSM (Men who have sex with men) grubunda *Prevotella* cinsi artarken non-MSM gurubunda *Bacteroides* artmıştır¹⁰⁴. Çin'de yapılan gözlemsel bir çalışmada toplam 67 HIV enfekte hasta ve 16 sağlıklı kişi dahil edilmiş ve *Bacteroides* cinsi bakteriler sağlıklı gönüllülerde daha yüksek olarak saptanmıştır¹⁰⁵. Baseline hasta grubunda artan diğer mikroorganizmalar *Actinomyces* (p=0,031), *Collinsella* (p=0,043), *Fusobacterium* (p=0,025) ve *Stenotrophomonas*'dir (p=0.038).

Tedavi sonrası yapılan çalışmalarda *Prevotella*'da artma, *Bacterioidetes*'de azalma saptanmıştır. *Bacterioides*'teki azalma hastalık süresince kademeli olarak devam etmiştir. Tedavilerde öncelikle NRTI içeren rejimler, gut mikrobiyota üzerindeki etkisi daha belirgin olmuştur^{106,107}. Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızda Emtrisitabin, TDF, dolutegravir grubunda *Spirochaetes* şubesinde ve *Veillonellaceae* ailesinde, cins düzeyinde ise *Oxalobacter*'de anlamlı artış saptanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; antiretroviral tedavi ile CD4+ lenfosit sayısında yükselme ve HIV RNA'da düşme saptanmıştır. Başlanılan tedaviler ile CD4+ T lenfosit sayısında ve HIV RNA'da değişim arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Hasta baseline grubundasağlıklı kontrol grubuna göre *Actinobacteria* şubesinde artış saptanmıştır. Hasta kontrol grubunda baseline grubuna göre *Actinobacteria* şubesinde azalma saptanmıştır Hasta baseline grubunda hasta kontrol grubuna göre cins düzeyinde;*Actinomyces*,*Collinsella*, *Fusobacterium*ve *Stenotrophomonas*sayısında artış meydana gelmiştir.Hasta kontrol grubunda,tedavi karşılaştırmalarında; emtrisitabin, TDF, dolutegravir grubunda *Spirochaetes* şubesinde ve *Veillonellaceae* ailesinde, cins düzeyinde ise *Oxalobacter*'de anlamlı artış saptanmıştır. HIV/AIDS hastalığı artık Dünya Sağlık Örgütü, ulusal ve uluslararası kuruluşlar tarafından tedavi edilebilir kronik hastalıklar listesine dahil edilmiştir. Yeni etkili antiretroviral tedaviler ile virolojik ve immünojenik olarak büyük oranda yanıt alınabilmektedir. Bununla beraber inflamasyon, hastalık seyrinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Kronikinflamasyonu etkileyen en önemli faktörlerden birisi mikrobiyota ve bunun başında da intestinal mikrobiyota gelmektedir. Yapılan bu çalışma sayesinde HIV/AIDS hastalarının sağlıklı toplum ile mikrobiyota farklarının anlaşılması, başlanacak tedavi rejimlerinin ve beslenme önerilerinin etkisinin daha iyi anlaşılmasına ışık tutacaktır. Bu ve devamında yapılacak yeni çalışmalarla, hastaların uzun dönem yönetiminde ilaç seçimi, diyet, kronik hastalık yönetimi, kullanılacak ilaç rejimlerinin seçilmesine destek verecektir. Ulusal anlamda literatür verisi incelendiğinde bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Uluslararası yapılan bazı çalışmalar olmakla birlikte tedavi karşılaştırmasını içeren çalışma sayısı kısıtlıdır. Bundan dolayıçalışmamızın literatüre büyük bir katkı vereceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda örneklem sayısının eksikliği ve tür düzeyinde

mikroorganizmaların çalışılmamış olması kısıtlılıklar arasında gösterilebilir. Konunun daha iyi anlaşılması için daha geniş örneklem içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-e356. doi:10.1016/S2352-3018(17)30066-8
2. World Health Organization. Summary of the global HIV epidemic, 2021.
3. *Dangerous Inequalities: World AIDS Day Report 2022.*; 2022.
4. Ve B, Hiv K, Ve Mikrobiyot E, et al. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyot İlişkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2021;74(1):10-16. doi:10.4274/atfm.galenos.2021.75598
5. Zevin AS, Mckinnon L, Burgener A, Klatt NR. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation HHS Public Access. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(2):182-190. doi:10.1097/COH.0000000000000234
6. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. *Eur J Immunol*. 2007;37(S1):S94-S102. doi:10.1002/EJL.200737441
7. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):371-402. doi:10.1016/J.IDC.2014.06.001
8. de Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205-1213. doi:10.1097/QAD.0B013E328354622A
9. Chandiwan NC, Serenata CM, Owen A, et al. Impact of long-acting therapies on the global HIV epidemic. *AIDS*. 2021;35(Supplement 2):S137-S143. doi:10.1097/QAD.00000000000003102
10. World Health Organization. HIV, Key Facts (Accessed March 25, 2023). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
11. KIYAN M, CENGİZ L, and ACJ of E, 2010 undefined. Human Immunodeficiency Virus (HIV)'un Bulaşma Yolları Ve Aids' ın Risk Grupları. *dergipark.org.tr*. Accessed December 20, 2022. <https://dergipark.org.tr/en/pub/omujecm/issue/20351/216231>
12. Etik A, TEMEL M, Urology HETNJ of, 2013 undefined. HIV pozitif bireyin topluma entegrasyonu: Türkiye'de HIV/AIDS ve sosyoetik refleksiyonlar. *dergipark.org.tr*. Accessed December 20, 2022. <https://dergipark.org.tr/en/pub/yud/issue/53286/707929>
13. T.C Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri 2021. HIV-AIDS İstatistik.
14. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, et al. Brief but Efficient: Acute HIV Infection and the Sexual Transmission of HIV. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1785-1792. doi:10.1086/386333

15. Shaw GM, Hunter E. HIV Transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A006965
16. Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: the biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(Suppl 6). doi:10.1002/JIA2.25355
17. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS*. 2006;20(10):1447-1450. doi:10.1097/01.AIDS.0000233579.79714.8D
18. CDC. Occupational HIV Transmission and Prevention among Health Care Workers Fast Facts. Published online 2015. Accessed December 22, 2022. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917901
19. Journal ATKM. Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar. *dergipark.org.tr*. Accessed December 22, 2022. <https://dergipark.org.tr/en/pub/ktd/issue/10306/126448>
20. Perinatal (Mother-to-Child) HIV Transmission - MN Dept. of Health. Accessed December 22, 2022. <https://www.health.state.mn.us/diseases/hiv/prevention/perinatal.html>
21. Koay WLA, Zhang J, Manepalli K v., et al. Prevention of Perinatal HIV Transmission in an Area of High HIV Prevalence in the United States. *J Pediatr*. 2021;228:101-109. doi:10.1016/J.JPEDI.2020.09.041
22. Ynne L, Ofenson MM, Ohn J, et al. Risk Factors for Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women Treated with Zidovudine. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410601>. 1999;341(6):385-393. doi:10.1056/NEJM199908053410601
23. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. life Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. Published online 2021. doi:10.3390/life11020100
24. HIV Replication Cycle | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Accessed December 26, 2022. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>
25. Özer A, Reyhan Ç, Ali Y. HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar. *Tıp Fakültesi Klinikleri Cilt 1 Sayı 1-Nisan*. Published online 2018:19-31.
26. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997 387:6629. 1997;387(6629):188-191. doi:10.1038/387188a0
27. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep*. 2013;5(Suppl 1):26-30. doi:10.4081/IDR.2013.S1.E6
28. *HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı*. Vol 2.0.; 2021.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi, 2. Baskı Yayın No :1133. Ankara, Mayıs 2019*.
30. Ve B, Hiv K, Ve Mikrobiyota E, et al. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2021;74(1):10-16. doi:10.4274/atfm.galenos.2021.75598
31. İnkaya AÇ. HIV enfeksiyonu ve inflamasyon. Taşova Y, editör. *HIV ve AIDS*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.6-12.
32. Houssein M, Hastalıkları İ. Hiv ile Enfekte 40 Yaş Üstü Bireylerde Kırılabilirliğin Tanımlanması Ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Published online 2018. Accessed January 11, 2023. <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/6121>
33. Lurain NS, Hanson BA, Hotton AL, Weber KM, Cohen MH, Landay AL. The Association of Human Cytomegalovirus with Biomarkers of Inflammation and

- Immune Activation in HIV-1-Infected Women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016;32(2):134. doi:10.1089/AID.2015.0169
34. Christensen-Quick A, Vanpouille C, Lisco A, Gianella S. Cytomegalovirus and HIV Persistence: Pouring Gas on the Fire. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(S1):S23-S30. doi:10.1089/AID.2017.0145/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE1.JPEG
 35. Schnittman SR, Hunt PW. CMV and Persistent Immune Activation in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(3):168. doi:10.1097/COH.0000000000000678
 36. Shacklett BL, Anton PA. HIV infection and gut mucosal immune function: Updates on pathogenesis with implications for management and intervention. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(1):19-27. doi:10.1007/S11908-009-0072-9/FIGURES/1
 37. Thompson CG, Gay CL, Kashuba ADM. HIV Persistence in Gut-Associated Lymphoid Tissues: Pharmacological Challenges and Opportunities. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(6):513. doi:10.1089/AID.2016.0253
 38. Deyà-Martínez À, Fortuny C, Soler-Palacín P, et al. Cystatin C: A Marker for Inflammation and Renal Function Among HIV-infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):196-200. doi:10.1097/INF.0000000000000960
 39. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors Associated with D-Dimer Levels in HIV-Infected Individuals. *PLoS One*. 2014;9(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0090978
 40. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, et al. Factors Associated With Plasma IL-6 Levels During HIV Infection. *J Infect Dis*. 2015;212(4):585. doi:10.1093/INFDIS/JIV123
 41. Lau B, Sharrett R, Kingsley LA, et al. C-Reactive Protein Is a Marker for Human Immunodeficiency Virus Disease Progression. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):64-70. doi:10.1001/ARCHINTE.166.1.64
 42. Pontrelli G, Martino AM, Tchidjou HK, et al. HIV is associated with thrombophilia and high D-dimer in children and adolescents. *AIDS*. 2010;24(8):1145-1151. doi:10.1097/QAD.0B013E328337B9A0
 43. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):498. doi:10.1097/COH.0B013E32833ED6F4
 44. Boulware DR, Hullsiek KH, Puroon CE, et al. Higher Levels of CRP, D-dimer, IL-6, and Hyaluronic Acid Before Initiation of Antiretroviral Therapy (ART) Are Associated With Increased Risk of AIDS or Death. *J Infect Dis*. 2011;203(11):1637. doi:10.1093/INFDIS/JIR134
 45. Ve B, Hiv K, Ve Mikrobiyota E, et al. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2021;74(1):10-16. doi:10.4274/atfm.galenos.2021.75598
 46. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008;112(7):2826-2835. doi:10.1182/BLOOD-2008-05-159301
 47. Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of Th17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(32). doi:10.1126/SCITRANSLMED.3000632
 48. Chege D, Sheth PM, Kain T, et al. Sigmoid Th17 populations, the HIV latent reservoir, and microbial translocation in men on long-term antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25(6):741-749. doi:10.1097/QAD.0B013E328344CEFB
 49. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(12):745-759. doi:10.1038/S41569-019-0219-9

50. Doisne JM, Urrutia A, Lacabaratz-Porret C, et al. CD8+ T cell specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J Immunol.* 2004;173(4):2410-2418. doi:10.4049/JIMMUNOL.173.4.2410
51. Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis.* 2015;211(1):19-27. doi:10.1093/INFDIS/JIU409
52. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity.* 2013;39(4):633-645. doi:10.1016/J.IMMUNI.2013.10.001
53. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1111/J.1753-4887.2012.00499.X
54. Ferranti EP, Dunbar SB, Dunlop AL, Corwin EJ. 20 Things you Didn't Know About the Human gut Microbiome. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29(6):479. doi:10.1097/JCN.0000000000000166
55. Bander Z al, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 7618. 2020;17(20):7618. doi:10.3390/IJERPH17207618
56. Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Suppl.* 2018;109:459-476. doi:10.1007/978-3-319-74932-7_13
57. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiologica.* 2016;39:1-12.
58. Elloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The Human Microbiome: From Symbiosis to Pathogenesis. *Annu Rev Med.* 2013;64:145. doi:10.1146/ANNUREV-MED-010312-133513
59. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8045646
60. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory bowel disease. *Front Microbiol.* 2018;9(SEP):2247. doi:10.3389/FMICB.2018.02247/BIBTEX
61. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res.* 2016;65(1):76. doi:10.1097/NNR.0000000000000133
62. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Front Immunol.* 2021;12:4114. doi:10.3389/FIMMU.2021.708472/BIBTEX
63. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr.* 2021;110(1):60-67. doi:10.1111/APA.15501
64. Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, et al. Association of Cesarean Delivery and Formula Supplementation With the Intestinal Microbiome of 6-Week-Old Infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):212-219. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.3732
65. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Scientific Reports* 2020 10:1. 2020;10(1):1-11. doi:10.1038/s41598-020-72635-x
66. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9(1):1-6. doi:10.1186/1471-2180-9-123/FIGURES/1
67. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6(FEB):19. doi:10.3389/FMED.2019.00019/FULL

68. Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*. 2019;7(8). doi:10.7717/PEERJ.7502
69. Dubourg G, Lagier JC, Hüe S, et al. Gut microbiota associated with HIV infection is significantly enriched in bacteria tolerant to oxygen. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1):e000080. doi:10.1136/BMJGAST-2016-000080
70. Dillon SM, Lee EJ, Donovan AM, et al. Enhancement of HIV-1 infection and intestinal CD4+ T cell depletion *ex vivo* by gut microbes altered during chronic HIV-1 infection. *Retrovirology*. 2016;13(1). doi:10.1186/S12977-016-0237-1
71. Gootenberg DB, Paer JM, Luevano JM, Kwon DS. HIV-associated changes in the enteric microbial community: potential role in loss of homeostasis and development of systemic inflammation. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(1):31-43. doi:10.1097/QCO.0000000000000341
72. Mudd JC, Brenchley JM. Gut Mucosal Barrier Dysfunction, Microbial Dysbiosis, and Their Role in HIV-1 Disease Progression. *J Infect Dis*. 2016;214(suppl_2):S58-S66. doi:10.1093/INFDIS/JIW258
73. Gootenberg DB, Paer JM, Luevano JM, Kwon DS. HIV-associated changes in the enteric microbial community: potential role in loss of homeostasis and development of systemic inflammation. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(1):31-43. doi:10.1097/QCO.0000000000000341
74. Dillon SM, Lee EJ, Kotter C v., et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol*. 2014;7(4):983-994. doi:10.1038/mi.2013.116
75. Dubourg G, Surenaud M, Lévy Y, Hüe S, Raoult D. Microbiome of HIV-infected people. *Microb Pathog*. 2017;106:85-93. doi:10.1016/J.MICPATH.2016.05.015
76. Koay WLA, Siems L v., Persaud D. The Microbiome and HIV Persistence: Implications for Viral Remission and Cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):61. doi:10.1097/COH.0000000000000434
77. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, et al. A Compositional Look at the Human Gastrointestinal Microbiome and Immune Activation Parameters in HIV Infected Subjects. *PLoS Pathog*. 2014;10(2). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1003829
78. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013;5(193). doi:10.1126/SCITRANSLMED.3006438
79. Lozupone CA, Li M, Campbell TB, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe*. 2013;14(3):329-339. doi:10.1016/J.CHOM.2013.08.006
80. Nowak P, Trosied M, Avershina E, et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS*. 2015;29(18):2409-2418. doi:10.1097/QAD.0000000000000869
81. McHardy IH, Li X, Tong M, et al. HIV Infection is associated with compositional and functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome*. 2013;1(1). doi:10.1186/2049-2618-1-26
82. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014;5(4):562-570. doi:10.4161/GMIC.32132
83. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med*. 2012 Aug-Sep;20(3):101-5. PMID: 22954610; PMCID: PMC6148943.
84. Kart Yaşar K, Kehribar HA, Kaşıkçı H, et al. HIV/AIDS Hastalarına Ait HIV RNA Sonuçlarının Analizi. *Haseki Tıp Bülteni*. 2014;52(2):80-83. doi:10.4274/Haseki.1251

85. Fiseha T, Ebrahim H, Ebrahim E, Gebreweld A. CD4+ cell count recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected Ethiopian adults. *PLoS One*. 2022;17(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0265740
86. Jacob F, De Los Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-De-Araujo A. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(6):361-364. doi:10.1590/S0036-46652007000600005
87. GUIDELINE ON WHEN TO START ANTIRETROVIRAL THERAPY AND ON PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS FOR HIV GUIDELINES. Published online 2015.
88. Xie Y, Zhu J, Lan G, Ruan Y. Benefits of early ART initiation on mortality among people with HIV. *Lancet HIV*. 2022;9(6):e377. doi:10.1016/S2352-3018(22)00098-4
89. Aberg JA. Aging, Inflammation, and HIV Infection. *Top Antivir Med*. 2012;20(3):101. Accessed January 28, 2023. /pmc/articles/PMC6148943/
90. Öner, Pınar, et al. "Elazığ İli Dokuz Yıllık HIV/AIDS Sonuçlarının Analizi." *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 50.2 (2020): 100-107.
91. Ertunc B, Kaya S, Koksall I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. *Eurasian J Med*. 2016;48(3):157-161. doi:10.5152/EURASIANJMED.2016.15203
92. Kesitsel Bir Bakış D, Kohort Verileri Hayriye ALTUNAY H, Çağla SÖNMEZER M, et al. Türkiye HIV/AIDS Epidemiyolojisinin.
93. HIV Incidence | HIV by Age | HIV by Group | HIV/AIDS | CDC. Accessed January 29, 2023. <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/incidence.html>
94. Bozkurt O, Bayırlı Turan D. HIV/AIDS ile ilgili bilgi ve damgalanma düzeyinin ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi. *J Psychiatr Nurs*. 2020;11(1):41-48. doi:10.14744/PHD.2020.88156
95. Sarma H, Oliveras E. Implementing HIV/AIDS Education: Impact of Teachers' Training on HIV/AIDS Education in Bangladesh. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(1):20. doi:10.3329/JHPN.V31I1.14745
96. Vassallo M, Mercié P, Cottalorda J, Ticchioni M, Dellamonica P. The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. *Virol J*. 2012;9. doi:10.1186/1743-422X-9-174
97. Luo Z, Heath SL, Li M, et al. Variation in Blood Microbial Lipopolysaccharide (LPS) Contributes to Immune Reconstitution in Response to Suppressive Antiretroviral Therapy in HIV. *SSRN Electronic Journal*. Published online December 23, 2021. doi:10.2139/SSRN.3980526
98. Vujkovic-Cvijin I, Somsouk M. HIV and the Gut Microbiota: Composition, Consequences, and Avenues for Amelioration. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(3). doi:10.1007/s11904-019-00441-w
99. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the Fecal Microbiota of Patients with HIV-1 Infection: An Observational Study in A Chinese Population. *Scientific Reports* 2016 6:1. 2016;6(1):1-12. doi:10.1038/srep30673
100. González-Hernández LA, Ruiz-Briseño MDR, Sánchez-Reyes K, et al. Alterations in bacterial communities, SCFA and biomarkers in an elderly HIV-positive and HIV-negative population in western Mexico. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1). doi:10.1186/s12879-019-3867-9
101. Rhoades N, Mendoza N, Jankeel A, et al. Altered Immunity and Microbial Dysbiosis in Aged Individuals With Long-Term Controlled HIV Infection. *Front Immunol*. 2019;10(MAR). doi:10.3389/FIMMU.2019.00463

102. Armstrong AJS, Shaffer M, Nusbacher NM, et al. An exploration of Prevotella-rich microbiomes in HIV and men who have sex with men. doi:10.1186/s40168-018-0580-7
103. Kaur US, Shet A, Rajnala N, et al. High Abundance of genus Prevotella in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy. doi:10.1038/s41598-018-35877-4
104. Noguera-Julian M, Rocafort M, Guillén Y, et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*. 2016;5:135-146. doi:10.1016/j.ebiom.2016.01.032
105. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the Fecal Microbiota of Patients with HIV-1 Infection: An Observational Study in A Chinese Population. *Scientific Reports 2016 6:1*. 2016;6(1):1-12. doi:10.1038/srep30673
106. Ray S, Narayanan A, Giske CG, Neogi U, Sönnernborg A, Nowak P. Altered Gut Microbiome under Antiretroviral Therapy: Impact of Efavirenz and Zidovudine. *ACS Infect Dis*. 2021;7(5):1104-1115. doi:10.1021/ACSINFECDIS.0C00536/SUPPL_FILE/ID0C00536_SI_001.PDF
107. Imahashi M, Ode H, Kobayashi A, et al. Impact of long-term antiretroviral therapy on gut and oral microbiotas in HIV-1-infected patients. *Scientific Reports 2021 11:1*. 2021;11(1):1-10. doi:10.1038/s41598-020-80247-8