



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÖNCEDEN TEDAVİ ALMAMIŞ HIV ENFEKSİYONLU
HASTALARDA TEDAVİYE CEVABIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE CD38⁺ CD4 VE CD8 T
LENFOSİTLERİN DEĞERİ VE MALİYET ANALİZİ**

Dr. Mammad HAJIAGHAYEV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ. AYŞE SEZA İNAL**

ADANA-2021



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÖNCEDEN TEDAVİ ALMAMIŞ HIV ENFEKSİYONLU HASTALARDA TEDAVİYE CEVABIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE CD38⁺ CD4 VE CD8 T LENFOSİTLERİN DEĞERİ VE MALİYET ANALİZİ

Dr. Mammad HAJIAGHAYEV

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ. AYŞE SEZA İNAL**

**Bu, tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-
2019-11975 Nolu proje ile desteklenmiştir**

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başlangıcından bu güne kadar tek eğitimle yetinmeyip, gerçekten bir doktor gibi yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma; başta tezimin hazırlanmasında ve her aşamasında beni destekleyen tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Seza İNAL'a, istatistiksel analizin yapılmasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Ferit KUŞCU'ya, Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA'ya, Prof. Dr. Behice KURTARAN'a, Doç. Dr. Aslıhan ULU'ya, Doç. Dr. Süheyla KÖMÜR'e

Tezimin düzenlenmesinde ve yürütülmesinde değerli önerileriyle katkıda bulunan Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvar İmmünoloji birim sorumlusu Prof. Dr. Salih ÇETİNER'e ve akım sitometri laboratuvarı çalışanlarına

Birlikte çalıştığım, asistanlığımın en zor ve en iyi günlerini birlikte geçirdiğim asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma

Hayatımda bu güne kadar gelmemde bana yardımlarını esirgemeyen aileme ve eşim Aytac'a

Teşekkür ederim

Dr. Mammad Hajiaghayev

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihi	2
2.2. HIV bulaşma yolları	2
2.3. Epidemiyoloji	2
2.4. HIV enfeksiyonunun evreleri: Hastalık 3 evrede seyreder.	3
2.5. Virüsün genel özellikleri	4
2.5.1. Virüsün yapısı	4
2.5.2. Virüsün Replikasyonu	6
2.6. HIV enfeksiyonunun doğal seyri:	8
2.6.1. Virüsün Alınması	8
2.6.2. Primer HIV Enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu, Akut Retroviral Sendrom)	8
2.6.3. Serokonversiyon	9
2.5.4. Klinik Olarak Latent Dönem	9
2.6.5. Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu	9
2.6.6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS)	9
2.6.7. İlerlemiş HIV Enfeksiyonu	10
2.7. HIV enfeksiyonunun evreleri	10
2.8. Antiretroviral Tedavi ve kullanılan ilaçlar	13
2.8.1 ART'nin temel hedefleri ³¹ :	13
2.8.2. Antiretroviral ilaçlar ve etki mekanizmaları	14

2.8.2.1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)	15
2.8.2.2. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTİ)	15
2.8.2.3. Proteaz İnhibitörleri (PI)	16
2.8.2.4. İntegraz İnhibitörleri (İNSTİ)	16
2.8.2.5. Giriş inhibitörleri (Gİ)	17
2.8.3. Antiretroviral tedavi seçimi.....	18
2.9. Tedavi yanıtının izlenmesi	20
2.9.1. HIV-RNAdüzeyinin takibi	20
2.9.2. CD4 ⁺ T lenfosit sayısı	22
2.9.3. CD38 molekülü	24
2.9.3.1. Enzim aktivitesi	25
2.9.3.2. Birleşme ve Ligand fonksiyonu	25
2.9.3.3. Sinyal fonksiyonu	26
2.9.3.4. CD38'in HIV 1 ile enfekte yetişkinlerde prognostik önemi	27
2.9.4. HLA-DR molekülü	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Hasta seçimi	29
3.2. Çalışma düzeni	30
3.3. İstatistiksel değerlendirme	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKLAR	53
EKLER	60
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. AIDS tanımlayıcı durumlar.....	10
Tablo 2. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrelemesi, 2014.....	11
Tablo 3. DSÖ HIV/AIDS evrelemesi 2007	12
Tablo 4. İlk ve alternatif tedavide önerilen ilaç kombinasyonları (EACS 2020 rehberi)	18
Tablo 5. Viral yük ile ilgili tanımlar.....	21
Tablo 6. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testler ve zamanlaması (DHHS 2020 rehberi).	23
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki HIV-RNA, CD4 ⁺ T lenfosit sayısı, CD38 ⁺ T lenfosit oranı ve HLA-DR ⁺ T lenfosit oranlarının incelenmesi	31
Tablo 8. CD38 ⁺ T lenfosit oran ortalaması ile HIV-RNA ortalaması, CD4 ⁺ T lenfosit sayısı ortalaması ve HLA-DR ⁺ T lenfosit oranı ortalama değerlerinin birbirleri ile korelasyon açısından incelenmesi	35
Tablo 9. HLA-DR ⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA değerleri, CD4 ⁺ T lenfosit oranı ve CD38 ⁺ T lenfosit oranlarının korelasyon açısından incelenmesi.....	37
Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HIV-RNA değerleri, CD4 ⁺ T lenfosit sayısı, CD38 ⁺ T lenfosit oranı ve HLA-DR ⁺ T lenfosit oranının incelenmesi.....	38
Tablo 11. Eşlik eden durum ve aktif enfeksiyonlar.....	41
Tablo 12. Başlangıç ART rejimleri	42
Tablo 13. Tedavi değişikliği sonrası başlanan ART rejimleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. HIV-1'in şematik yapısı	5
Şekil 2. HIV-1'in genomu	6
Şekil 3. ART etki mekanizması	14
Şekil 4. CD38 molekülünün şematik yapısı.....	24
Şekil 5. CD38 ve CD31'in T hücre migrasyonunda rolü	26
Şekil 6. HIV-RNA değerlerinin incelenmesi	32
Şekil 7. CD4 ⁺ T lenfosit sayısının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.	33
Şekil 8. CD38 ⁺ T lenfosit oranlarının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.....	34
Şekil 9. HLA-DR ⁺ T lenfosit oranlarının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.	34
Şekil 10. HIV-RNA değerleri ve CD38 ⁺ T lenfosit oranları arasındaki ilişki	36
Şekil 11. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarınHIV-RNA değerlerinin incelenmesi	39
Şekil 12. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD4 ⁺ T lenfosit sayılarının karşılaştırılması.....	39
Şekil 13. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarınCD38 ⁺ T lenfosit oranlarının incelenmesi	40
Şekil 14. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HLA-DR ⁺ T lenfosit oranlarının karşılaştırılması.....	41
Şekil 15. Sigara kullanımı	43

KISALTMA LİSTESİ

ABC:	Abakavir
AIDS:	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz
ART:	Antiretroviral Tedavi
BUN:	Kan Üre Azotu
CCR5:	C-C kemokin reseptör tip 5
CDC:	Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri(Centers for Disease Control and Prevention)
CXCR4:	CXC kemokin reseptör tip 4
DHHS:	Amerikan Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı(Department of Health and Human Services)
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DTG:	Dolutegravir
EACS:	Avrupa AIDS Klinik Derneği (European AIDS Clinical Society)
EVG:	Elvitegravir
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
FTC:	Emtrisitabin
Fİ:	Füzyon inhibitörleri
GALT:	Bağırsak ilişki lenfoid doku (Gut Associated Lymphatic Tissue)
Gİ:	Giriş inhibitörleri
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HgB:	Hemoglobin
HIV:	İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
HLA:	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
HT:	Hipertansiyon

HTLV-1:	İnsan T-lenfotropik virüs tip 1
INSTI :	İntegraz inhibitörleri
MHC :	Major doku uygunluk kompleksi
NAD:	Nikotinamid adenin dinükleotid
NAM:	Nikotinamid
NNRTI:	Non-nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NRTI:	Nükleozit-nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
PI:	Proteaz İnhibitörleri
RNA:	Ribonükleik asit
RTC:	Revers transkriptaz kompleksi
SUT:	Sağlık Uygulama Tebliği
TAF:	Tenofovir alafenamid fumarat
TDF:	Tenofovir disoproksil fumarat

ÖZET

Önceden Tedavi Almamış HIV Enfeksiyonlu Hastalarda Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesinde CD38⁺ CD4 ve CD8 t Lenfositlerin Değeri ve Maliyet Analizi

Amaç: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun patogeneğinde rol oynayan immün aktivasyon CD8⁺ ve CD4⁺ T lenfositleri üzerindeki CD38 ile HLA-DR ekspresyonunun artmasıyla belirlenmektedir. HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi etkinliği CD4⁺ T hücre sayısı ve HIV-RNA tayiniyle izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı, HIV pozitif hastaların antiretroviral tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CD38⁺ ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranlarının değerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde 30 Mayıs 2019- 15 Haziran 2020 tarihleri arasında HIV pozitif olduğu saptanan ve antiretroviral tedavi planlanan hastalar çalışmaya alınarak prospektif olarak izlenmiştir. Tedavi öncesinde, tedavi başladıktan sonraki 3. ve 6. aylarda değerlendirilen hastalarda, standart testlere ilaveten kanda CD38⁺ ve HLA-DR⁺ T lenfositlerin oranı akım sitometri yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Yeni tanı konmuş 59 hastanın 56'sı erkek (%95) olup, yaş ortalaması 34,4±11,6 (18-68) idi. Tedaviden önce HIV-RNA 615123,78 kopya/ml, CD4⁺T lenfosit sayısı 363,39 hücre/mm³, CD38⁺ T lenfosit oranı %48,3, HLA-DR⁺ T lenfosit oranı %36,3 olarak saptanmış; bu parametreler sırasıyla üçüncü ayda 9410,80 kopya/ml, 595,23 hücre/mm³; %28,3; %28,5 iken altıncı ayda 35671,73 kopya/ml, 683,51 hücre/mm³; %27,7; %22,8 bulunmuştur. CD38⁺ T lenfosit oranı, tedavi öncesine göre 3. ayda ve 6. ayda azalmıştır (p<0,01). HLA-DR⁺ T lenfosit oranları tedavi öncesi ile 3. ay arasında ve 3. ay ile 6. aydaki değerler arasında korelasyon göstermektedir (p<0,01). CD38⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA değerleri arasında pozitif korelasyon saptanırken (p<0,01), tedavinin 3. ve 6. aylarında korelasyon bulunmamıştır (3.ay p=0,389; 6.ay p=0,360). CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon gözlenmiştir (tedavi öncesi p<0,01; 3. ay p<0,01; 6. ay p<0,05). CD38⁺ T hücre oranı ile HLA-DR⁺ T hücre oranı arasında 3. ayda korelasyon saptanmıştır (p<0,05).

Tartışma ve Sonuç: CD38⁺ T lenfosit oranı ile HLA-DR⁺ T lenfosit oranı HIV enfeksiyonu olan hastalarda antiretroviral tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. Bu testler, CD4⁺ T hücre sayımı için alınan kan örneğinde yapılabilen, ucuz ve hızlı bir alternatif olabilir.

Anahtar sözcükler: Antiretroviral, HIV-RNA, CD4, CD38, HLA-DR

ABSTRACT

Value and cost analysis of CD38⁺ CD4 and CD8 T lymphocytes in the evaluation of response to treatment in previously untreated HIV-infected patients

Objective: Immune activation, which plays a role in the pathogenesis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, is determined by increased expression of CD38 and HLA-DR on CD8⁺ and CD4⁺ T lymphocytes. The efficacy of antiretroviral therapy in HIV positive patients is monitored by CD4⁺ T cell count and HIV-RNA determination. The aim of this study is to determine the value of CD38⁺ and HLA-DR⁺ T lymphocyte ratios in the evaluation of the efficacy of antiretroviral therapy in HIV positive patients.

Materials and Methods: Patients who were diagnosed HIV infection and planned for antiretroviral treatment between 30 May 2019 and 15 June 2020 in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology clinic of Çukurova University Faculty of Medicine were included in the study and followed up prospectively. In addition to standard tests, the rate of CD38⁺ and HLA-DR⁺ T lymphocytes in the blood was determined by flow cytometry in patients who were evaluated before treatment, at the 3rd and 6th months after treatment initiation.

Results: Of the 59 newly diagnosed patients included in the study, 56 (95%) were male, and the mean age was 34.4±11.6 (18-68). Before antiretroviral therapy, mean values of the patients' HIV-RNA, CD4⁺T lymphocyte count, CD38⁺ T lymphocyte rate, and HLA-DR⁺ T lymphocyte rate were found as 615123.78 copies/ml, 363.39 cells/mm³, 48.3%, and mean 36.3%, respectively. These tests were found to be 9410.80 copies/ml, 595.23 cells/mm³, 28.3%, 28.5% at 3rd month; and 35671.73 copies/ml, 683.51 cells/mm³, 27.7%, 22.8% respectively. CD38⁺ T lymphocyte ratio decreased at 3 months and 6 months compared to pretreatment (p<0.01). HLA-DR⁺ T lymphocyte ratios correlated between pretreatment and 3rd month and between 3rd and 6th month values (p<0.01). While a positive correlation was found between CD38⁺ T lymphocyte ratio and HIV-RNA values (p<0.01), no correlation was found at the 3rd and 6th months of the treatment (3rd month p=0.389; 6th month p=0.360). A negative correlation was observed between CD38⁺ T lymphocyte ratio and CD4⁺ T lymphocyte count (pre-treatment p<0.01; 3rd month p<0.01; 6th month p<0.05). A correlation was found between CD38⁺ T cell ratio and HLA-DR⁺ T cell ratio at 3 months (p<0.05).

Discussion and conclusions: The CD38⁺ T lymphocyte ratio and the HLA-DR⁺ T lymphocyte ratio can be used to evaluate the efficacy of antiretroviral therapy in patients with HIV infection. These tests can be inexpensive and quick alternatives that can be performed on a blood sample for CD4⁺ T cell count.

Keywords: Antiretroviral, HIV-RNA, CD4, CD38, HLA-DR

1. GİRİŞ

HIV enfeksiyonunun patogeneğinde, çeşitli viral enfeksiyonlara benzer şekilde, enfeksiyonun erken evrelerinde başlayan ve B, T (CD4, CD8) ve NK hücrelerinin katıldığı immün aktivasyon önemli rol oynar^{1,2}. HIV-1 enfeksiyonunda ortaya çıkan bu immün aktivasyonun en önemli göstergeleri, CD8⁺ ve CD4⁺ T lenfositleri üzerindeki CD38 ile HLA-DR moleküllerinin ekspresyonunun artışıdır¹⁻⁵. Aslında, enfeksiyon sırasında viral klerensin sağlanması için immün aktivasyon bir dereceye kadar gereklidir^{6,7}. Ancak HIV-1 enfeksiyonu sırasında CD8⁺ T lenfositleri başta olmak üzere T lenfositlerde ortaya çıkan bu aşırı ve kronik immün aktivasyon, hastalığın progresyonu, yüksek HIV-RNA, AIDS ve ölüm ile pozitif korelasyon gösterirken, CD4⁺ T hücre sayısı ve fonksiyonları ile negatif korelasyon göstermektedir^{2-5,8-12}. ART almakta olan HIV pozitif hastaları kapsayan çeşitli çalışmalarda, düşük düzeyde viral replikasyon devam ettiği takdirde, CD4⁺ T lenfosit sayısında beklenen artışın yetersiz kaldığı ve bu olgularda lenfosit aktivasyonunun devam ettiği bildirilmiştir^{7,9,12}. Hatta bu çalışmalardan bazılarında, CD8⁺ T lenfosit aktivasyonunun, HIV-1 enfeksiyonunun seyrini HIV-RNA ve/veya CD4⁺ T lenfositlerinin sayısına göre daha iyi öngördüğü belirtilmektedir.

Bu çalışmada, HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde CD38⁺ ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranlarının değerinin ve maliyetinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihi

AIDS'e neden olan HIV (İnsan immün yetmezlik virüsü) retroviridae ailesinin lentivirus genusunda yer alır¹³. Hastalık 1970'lerin sonu ile 1980'lerin başında, sağlıklı kişilerin immün sistem fonksiyon bozukluğuna bağlı belirtilerle başvurması sonucu ortaya çıkmıştır. Sağlıklı bireylerde Kaposi sarkomu ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonların artışı gözlemlenmiştir. 1983 yılında Gallo ve Montagnier AIDS etkeni HIV-1'i tanımladılar. Saklanmış kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda ilk HIV-1 1959 yılında Leopoldvill'de (Kinşasa) bir hastadan alınmış örneğinden izole edilmiştir. 1998 yılında yapılan moleküler biyolojik yöntemlerle bu virüsün HIV-1 alt türlerinden biri olduğu kanıtlanmıştır. 1986 yılında Batı Afrika'da HIV-2 adında bu virüsün yeni bir tipi bulunmuştur¹⁴.

2.2. HIV bulaşma yolları

HIV geçişi cinsel ilişki, kan nakli, doğum esnasında anneden bebeğe bulaşma, enfekte organ ve doku nakli yoluyla olur. Virüs insan bağışıklık sistemi için hayati olan lökositleri hedefe alır, makrofajlar, dendritik hücreler ve özellikle yardımcı T hücrelerini enfekte eder. Ardından vücudun birçok organ ve dokularına yayılır. Hastalık ilerledikçe CD4⁺ T lenfosit sayısı yavaşça kritik seviyenin altına düşer ve bağışıklık sistemi artık fırsatçı enfeksiyonlarla savaşamaz hale gelir. Hastalarda AIDS denilen tablo oluşur ki, bu dönemde tekrarlayan fırsatçı enfeksiyonlar ve çeşitli kanser türleri görülür. Tedavi almamış hastalarda AIDS tablosu 2-15 yıl içerisinde gelişir.

2.3. Epidemiyoloji

2020 yılı haziran ayı DSÖ verilerine göre dünyada 38 milyon HIV/AIDS ile yaşayan insan olduğu bilinmektedir¹⁵. Bu hastaların 36,2 milyon erişkin, 1,8 mln çocuktur (< 15 yaş). 20,7 milyon hasta (%54) Doğu ve Güney Afrika'da, 4,9 milyon (%13) Batı ve Merkezi Afrika'da, 5,8 milyon (%15) Asya ve Pasifik'te, 2,2 milyon (%6) Merkezi ve Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşıyor. ART almakta olan hasta sayısı 25,4 milyon iken, 12,6 milyon hasta ise halen tedavi alamamaktadır.

2019 yılında 1,7 milyon yeni tanı HIV hastası saptanmıştır. 2010 yılı ile kıyaslandığında yeni tanı alan hasta sayısı %23 azalma göstermiştir.

Ülkemizde ilk kez 1985 yılında bildirimi yapılan bir AIDS olgusu ve bir HIV enfekte olgunun ardından Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nun verdiği yetkiyle ihbarı zorunlu hastalıklar arasına alınmış ve gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla enfeksiyonunun bildirimine başlanmıştır. 1985 yılından 31 Aralık 2019 tarihine kadar doğrulaması testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 24.237 HIV pozitif kişi ve 1927 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %80,72'si erkek, %19,28'i kadın olup %15,69'u yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 30-34 ve 25-29 yaş grubudur. Bulaş yoluna göre dağılıma bakıldığında, vakaların %47,8'inin cinsel yolla bulaşmakta olduğu, cinsel yolla bulaştığı bildirilen bu vakaların %68,9'unun bulaşma yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca, vakaların %1,1'inin bulaşma yolu damar içi madde kullanımı olup %50,6'nın bulaş yolu bilinmemektedir¹⁶.

2.4. HIV enfeksiyonunun evreleri: Hastalık 3 evrede seyreder.

Birincil HIV enfeksiyonu (Akut enfeksiyon): Virus, vücuda girdikten 2-4 hafta sonra, ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, lenf nodlarında büyüme, döküntü, bulantı, kusma, ishal, kas ve eklem ağrısı gibi grip benzeri yakınmalar oluşturabileceği gibi, hastaların bir bölümünde bu dönem, hiçbir belirti olmadan da geçirilebilir. Bu dönem bir kaç hafta sürer. Hastaların en bulaştırıcı olduğu dönemdir ve standart tarama testleriyle tanı koymak mümkün olmayabilir.

Sessiz dönem (Kronik HIV enfeksiyonu): Akut enfeksiyon dönemi geçtikten sonra, virus vücutta hiçbir yakınmaya neden olmadan ortalama 8-10 yıl kadar taşınabilir. Bu dönemde virüs CD4⁺ T lenfositlerin içerisinde replikasyonunu devam ettirir. Sonuçta CD4⁺ T lenfositsayı yılda ortalama 30-90/mm³ düşmektedir. Hastalarda fizik muayenede farklı bölgelerde ağrısız lenfadenopatiler saptanır. "Elit kontrol sağlayanlar" olarak adlandırılan HIV ile enfekte hastaların küçük bir grupunda ise virüs alındıktan 10 yıldan fazla geçmesine rağmen hastalar asemptomatik kalmakta, HIV-RNA 50kopya/ml altında seyretmekte ve CD4⁺ T lenfosit sayısı düşmemektedir.

İleri dönem (AIDS): HIV enfeksiyonunun en ileri evresine AIDS denilmektedir. Bu evrede hastanın immün sistemi tamamen zayıflamış, CD4⁺ T lenfosit sayısı 200

hücre/mm³ altında ve viral yük yüksek saptanmaktadır. Hastalar fırsatçı enfeksiyonlara ve kanserlere yatkın hale geliyor. AIDS'i belirleyen hastalıklar, bağışıklık sistemi sağlam kişilerde hastalık yapmayan ya da bazı özel durumlarda çok seyrek hastalık yapabilen, parazit, virus ve mantarların neden olduğu bazı enfeksiyon hastalıkları ile, Kaposi sarkomu, beyin lenfoması gibi bazı özel tür kanser hastalıklarıdır. AIDS döneminde olan hastalar ART tedavisi almazsa ortalama yaşam süresi 3 yıldır.

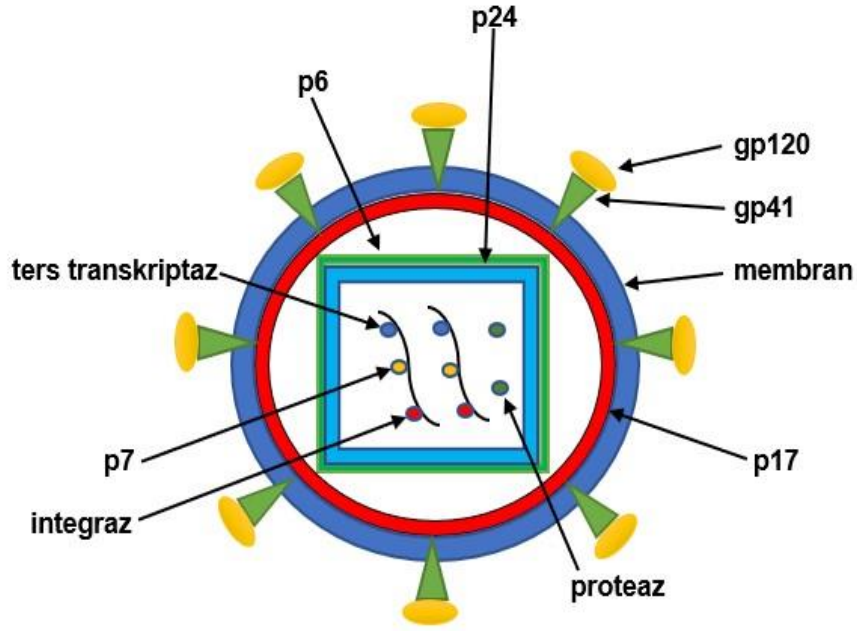
İlk tanımlandığı yıllarda ölümcül bir hastalık olarak bilinen HIV/AIDS günümüzde erken tanı ve etkin tedavi seçenekleri ile kronik bir hastalık haline gelmiştir. Düzenli tedavi alan hastaların yaşam süreleri tahminen sağlıklı insanlarla aynıdır.

2.5. Virüsün genel özellikleri

Lentivirus ailesine ait olan bu virüsün HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi bulunmaktadır¹⁵. Dünyada ve ülkemizde en sık görülen tipi HIV-1'dir. HIV-2 ise Batı Afrika'da endemiktir ve ilk kez 1986 yılında orada izole edilmiştir¹⁷. Ama bazı Amerika ve Avrupa ülkelerinde de görülmektedir. HIV-1 ve HIV-2 suşları birçok özelliklerine göre benzer olsalarda bazı farklılıkları saptanmıştır. Örneğin HIV-2, HIV-1'e göre heteroseksüel yolla 5-10 defa ve vertikal yolla da 20-30 defa daha az bulaşma olasılığına sahiptir. HIV-1, HIV-2'ye göre daha hızlı ilerler¹⁸.

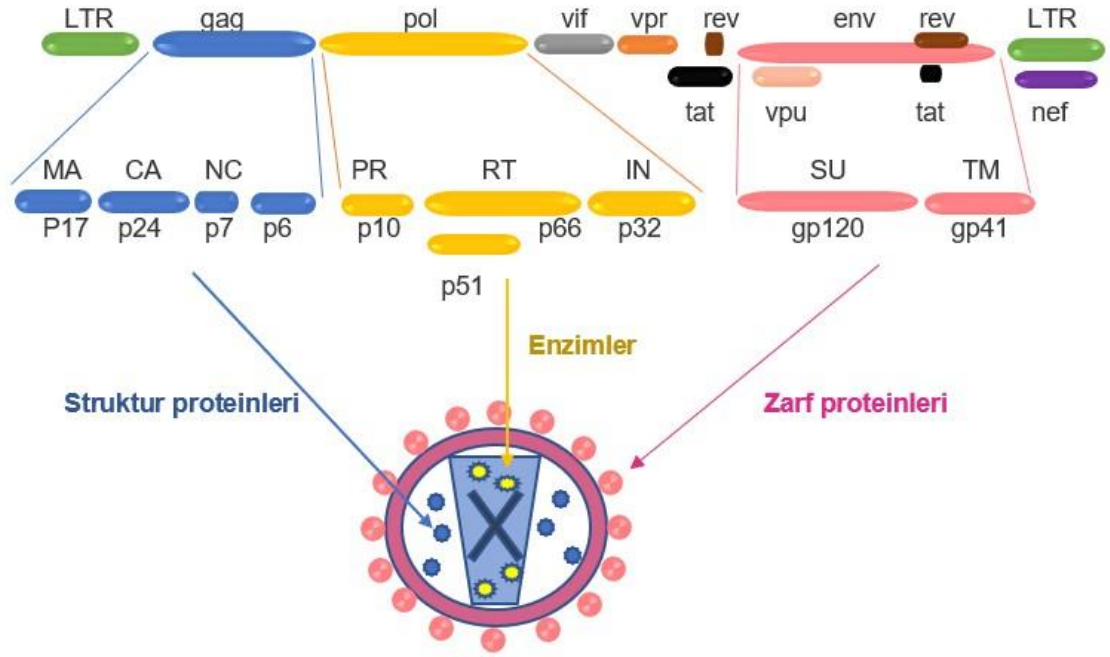
2.5.1. Virüsün yapısı

HIV-1; ortalama 100 nm çapında, ikozahedral yapılı, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsüdür¹⁹. Nükleokapsid yapısı zarfla çevrilidir. HIV-1 partikülünün membranında 72 adet çıkıntı şeklinde zarf peplomerleri yer alır (gp160). Zarf glikoproteini olarak bilinen gp160 iki kısımdan oluşur. Bunlar yüzeyde serbest olarak bulunan gp120, yüzey ve membrana gömülü olarak bulunan gp41 glikoproteinleridir (Şekil1). Gp120 HIV-1'in hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunması ve birleşmesinde rol oynar. Bu reseptöre örnek olarak CD4⁺ T lenfositlerinde bulunan CD4 reseptörünü gösterebiliriz. Bu kademe virüsün konak hücreye girişindeki ilk kademedir. Transmembran proteini olan gp41 virüsün hücre içerisine girişinde membranlar arası füzyon yapma özelliğine sahiptir.



Şekil 1. HIV-1'in şematik yapısı

HIV genomunda 9 geni bulunur (şekil2). Genler 2 gruba ayrılır: Yapısal genler (*gag*, *pol*, *env*) ve yardımcı genler (*vif*, *vpu*, *vpr*, *tat*, *rev*, *nef*). Bu genler 15 proteini kodlar. *Gag* geni matriks, kapsid ve nukloekapsid proteinlerinin, *env* viral zarf glikoproteinlerinin, *pol* geni revers transkriptaza ve diğer enzimlerin sentezinden sorumludur. Yardımcı genler de virüsün replikasyonunda ve bağışıklık sistemden kaçmasında rol alır²⁰.



Şekil 2. HIV-1'in genomu

2.5.2. Virüsün Replikasyonu

HIV-1'in replikasyon siklusu erken ve geç faz olmak üzere iki evrede tamamlanır²¹. Erken fazvirüsün replikasyonu gp120 molekülü ile CD4 reseptörü taşıyan hücrelere bağlanmasıyla başlar. T lenfositlerin %60'ında, aynı zamanda kemik iliğinde ve timüsteki prekürsör T hücrelerde, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve beyindeki mikroglia hücrelerinde CD4 reseptörleri bulunmaktadır. CD4'ün V2 bölgesindeki rezidüler gp120 ile bağlanmada önemlidir. Bu bölge HLA sınıf II moleküllerinin de bağlandığı bölgedir. Bu bağlanma aynı zamanda intraselüler sinyal transdüksiyonunu da bozar ve apoptoza neden olur. Hücre yüzeyine bağlanmış virüsün hücre içine girmesi için CCR5 ve CXCR4 kemokin koreseptörlerini kullanır. CCR5 koreseptörleri T hücreler, bağırsak ilişki lenfoid dokuda (GALT), makrofajlar, mikroglia ve dendritik hücreler üzerinde bulunur. CXCR4 koreseptörleri ise T hücreler, B hücreler, nötrofil ve eozinofiller üzerinde bulunur.

CXCR4 koreseptörünü kullanan virüsler (X4) T tropik virüslerdir. T lenfositleri enfekte eder. Replikasyon hızları yüksektir. Sitopatik etki yapar ve CD4⁺ T lenfosit sayısını azaltır.

CCR5 koreseptörünü kullanan virüsler (R5) M tropik virüslerdir ve makrofajları enfekte eder. Replikasyon hızı düşüktür. T tropik virüslerle kıyaslandığında CD4⁺ T hücre sayısını daha yavaş azaltır.

Hem T, hem de M tropik (R5/X4) olan suşlar da mevcuttur²². Bu suşlar gp120 molekülünün V3 bölgesindeki bir aminoasit değişikliği sonucunda gelişir.

Bulaş genellikle M tropik virüslerle olur. Sonra dual tropik virüsler ve sonda T tropik virüslere doğru değişim gösterir. Eğer dual tropik virüsler ve ya T tropik virüslerle bulaş olmuşsa hastalık daha hızlı ilerler.

Füzyon ile hücre içine giren virüs nükleokapsitten ayrılır²³. Viral RNA ve Revers transkriptaz kompleksi (provirus) konak hücre sitoplazması içine salınır. HIV-1 genomunu DNA'ya çeviren revers transkriptaz, önce viral RNA'nın tek zincirli DNA kopyasını, daha sonra ilk kopyayı kullanarak DNA'nın ikinci kopyasını sentezler. Lineer çift iplikli DNA, çembersel cDNA haline dönüşür. cDNA preintegrasyon kompleksi: PIC içinde yer alır. Bir sonraki aşamada HIV-1 proviral DNA'nın konak hücre DNA'sına integresyonu başlar. PIC ile birlikte cDNA nükleus porlarından nükleusa taşınır. Çift iplikli viral cDNA viral integras tarafından konak hücre DNA'sına kovalent bağlarla integre edilir (provirus). Provirus kendi başına replikatiftir. Aktive olarak yeni viryonlar yapabilir veya yıllarca sessiz kalabilir.

Geç faz HIV-1 gen ürünlerin üretilmesi ile başlar ve viral partikülün oluşmasıyla biter²⁴. Transkripsiyon, DNA'yı oluşturan nükleotit dizisinin RNA polimeraz enzimi tarafından bir RNA dizisi olarak kopyalanması sürecidir. Tam uzunlukta, tek ve çok sayıda ekson çıkarılan viral mRNA'lar ile tam uzunlukta genomik RNA nükleusdan sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada yapısal, aksesuar ve regülatör proteinler ile zarf glikoproteinleri sentezlenir. Glikoproteinler konak hücrenin endoplazmik retikulumunda, diğer proteinler ise ribozomlarda sentezlenir. Kapsid proteini hücre membranına yakın bir bölgede HIV-1 viral genomik RNA ile revers transkriptazın etrafını paket şeklinde kaplar. Konak hücrenin endoplazmik retikulumunda sentezlenen zarf glikoproteinleri, endoplazmik retikulumdan hücre membranına taşınarak monte edilir. İmmatür viral partikül konak hücre membranındaki zarf proteinleriyle birlikte tomurcuklanır. Tomurcuklanma sırasında hücre yüzeyinde bulunan bazı konak antijenleride viral zarfta yer almaktadır. İmmatur HIV-1 viryonunda bulunan viral proteaz ve hücresel proteaz enzimlerin etkisiyle polipeptidler bölünerek ayrılır ve

fonksiyon kazanır. Virüs matür hale gelir. Replikasyon siklusu tamamlanarak dışarı salınan matür HIV-1 enfeksiyöz bir virüstür.

2.6. HIV enfeksiyonunun doğal seyri:

2.6.1. Virüsün Alınması

HIV, genellikle cinsel ilişki, kontamine kan ve kan ürünleri ileve perinatal geçiş ile alınmaktadır²⁵. Virüs, semen, servikovajinal sekresyon ve kan içeren her türlü cinsel temasla alınabilir. Genital ülserlerin varlığı hem heteroseksüel, hem de homoseksüel cinsel temasla bulaşı arttırmaktadır. Gonore gibi ülserle seyretmeyen CYBH'de genital mukozada harabiyete yol açarak bulaşma ihtimalini yükseltmektedir. HIV, damar içi ilaç kullananlarda kontamine iğnelerin paylaşımıyla bulaşmaktadır. CDC'nin önerileriyle 1985 yılından başlayarak transfüzyon ürünlerinin HIV-1, 1992 yılından başlayarak ise HIV-2 açısından taranmasına başlanmıştır.

Hasta anneden bebeğe geçiş gebelik ve doğum sırasında veya anne sütüyle emzirme yoluyla olmaktadır. Annenin viral yükünün yüksek, CD4⁺ T lenfosit sayısının düşük olması, korioamnionit varlığı ve vajinal doğum perinatal geçişi arttıran faktörlerdir.

2.6.2. Primer HIV Enfeksiyonu (Akut HIV Enfeksiyonu, Akut Retroviral Sendrom)

Virüs alındıktan semptomlar başlayana kadar geçen süre genellikle 2-4 haftadır²¹. En sık görülen semptomlar halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, baş ağrısı, ateş, gece terlemesi, lenfadenopati, döküntü (sınırları belirgin kırmızı makül ya da makülopapular lezyonlara üst gövde, boyun ve yüzde rastlanır), ağızda ve genital bölgede ağrılı yaralar, miyalji ve artraljidir. Bazen bu tablo bir kaç haftaya kadar uzayabilir. Bazen de bu dönemi hastalar hiç bir bulgu olmadan ve ya hafif bulgularla geçirebilir.

Hastaların bu evrede tanı alması ve tedaviye başlanması HIV rezervuarının büyüklüğünün azaltılmasına ve daha iyi immün yanıtın alınmasına neden olur. Bundan başka, cinsel yolla HIV bulaşının %50'de kaynağın primer dönemdeki olgular olduğu

tahmin edilmektedir. Bu nedenlerle, primer HIV enfeksiyonunun tanısının konması ve tedavinin başlanması birey ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

2.6.3. Serokonversiyon

Anti-HIV antikorları virusun vücuda girişinden sonra 6-12 hafta içinde pozitifleşir²⁶. Bu dönem serokonversiyon dönemi olarak adlandırılmaktadır.

2.5.4. Klinik Olarak Latent Dönem

Hastalar bu dönemde asemptomatiktir²⁷. Fizik muayenede, “Persistant Generalize Lenfadenopathy (PGL)” (inguinal bölge dışında komşu olmayan iki farklı lenf nodu bölgesinde büyümüş lenf nodları) saptanır. Virüs lenf nodlarını rezervuar olarak kullanır. Periferik kanda viral yük düşüktür. CD4⁺ T lenfosit sayısı genellikle 500 hücre/mm³’ün üstündedir. Tedavi almayan hastalarda CD4⁺ T lenfosit sayısı yılda 30-90 hücre/mm³ düşer.

HIV ile enfekte hastaların %5-15’inde, virüs alındıktan yıllar geçmesine rağmen hastalar asemptomatik kalmakta ve CD4⁺ T lenfosit sayısı düşmemektedir²⁸. Bu hastalara, “*long-term survivors*” (uzun dönem progresyon göstermeyenler) denmektedir. Bu gruptaki hastaların çoğunda yıllar sonra CD4⁺ T lenfosit düşme ve yavaş da olsa AIDS’e doğru ilerleme gözükür. Az bir kısmında 10 yıldan fazla süre geçmesine rağmen CD4⁺ T lenfosit sayısı normal ve HIV-RNA standart testlerle saptanabilir düzeyin altında (<50 kopya RNA/mL) olur.

2.6.5. Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu

Hastalarda ilk belirtilerin başladığı dönemdir. Halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığının %10’undan fazla kilo kaybı, nedeni bulunamayan ateş, bir aydan daha uzun süren ve tedavi edilemeyen ishal, deride seboroik dermatit, yaygın ve sık herpes virüs enfeksiyonları, ağızda mantar enfeksiyonları en sık karşılaşılan belirti ve bulgulardır.

2.6.6. Geç Semptomatik Dönem (AIDS)

Bu dönemde CD4⁺ T lenfosit sayısı 200/mm³’ün altına inmiştir, bağışıklık eksikliği belirgin hale gelir²⁹. AIDS tanımlayıcı durumlar adlandırılan fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ilişkili kanserler ortaya çıkabilir. AIDS tanımlayıcı durumlar Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. AIDS tanımlayıcı durumlar

Kandidoz (trakea, bronş ve ya akciğer)	Burkit lenfoma
Kandidoz (ezofageal)	Lenfoma, immünoblastik
Servikal kanser	Lenfoma (primeri beyin)
Koksidiyoidomikoz (yayılmış ve ya ekstrapulmonar)	<i>Mycobacteriyum avium</i> kompleks, yayılmış ve ya ekstrapulmonar
Kriptokokkoz (ekstrapulmonar)	<i>Mycobacteriyum kansasii</i> , yayılmış ve ya ekstrapulmonar
Kriptosporidyoz (İntestinal tutulum ve 1 aydan uzun süren)	<i>Mycobacteriyum tuberculosis</i> , pulmonar ve ekstrapulmonar
Sitomegalovirüs hastalığı (karaciğer, dalak ve lenf nodlarıharic)	Diğer <i>Mycobacteriyum</i> türleri, yayılmış ve ya ekstrapulmonar
Sitomegalovirüs retiniti (görme kaybıyla birlikte)	PCP
Ensefalopatiya (HIV ilişkisi)	Tekrarlayan pnömoni (yıl 2 defa ve daha çok)
Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni veya özefajit	Progressif multifokal lökoensefalopati
İzosporiyaz (intestinal, 1 aydan uzun süren)	<i>Salmonella</i> (tekrarlayan sepsisemiler)
Histoplazmoz (yayılmış ve ya ekstrapulmonar)	Toksoplazmozis (beyin)
Kaposi sarkomu	<i>HIV tükenmişlik sendromu: kilo kaybı (≥ %10) , ishal (≥ 2 defa günde, 30 gün) , ateş (30 gün) ve bu durumu açıklayacak HIV dışında hastalığın bulunmaması.</i>

2.6.7. İlerlemiş HIV Enfeksiyonu

CD4⁺ T lenfosit sayısı 50 hücre/mm³ altına düşen hastaları kapsar. Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserlerin görülme sıklığı artmıştır. İleri evre HIV enfeksiyonunda ART kullanılmadığında ortalama yaşam süresi 12 ile 18 aydır.

2.7. HIV enfeksiyonun evreleri

HIV enfeksiyonunun DSÖ ve CDC tarafından farklı şekillerde evrelemesi yapılmıştır. CDC hastaların CD4⁺ T lenfosit sayısını temel alarak (Tablo 2), DSÖ ise klinik bulgularıtemel alarak evreleme yapmıştır (Tablo 3). Evreleme günümüzde hastaların klinik takiplerinde genellikle kullanılmamakta,daha çok epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaktadır.

Tablo 2. CDC ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrelemesi, 2014

Evre	Laboratuvar bulgusu	Klinik bulgu
Evre 0	Doğrulanmış HIV testinden önceki 180 gün içindeki negatif veya tanımlanmamış HIV testi veya negatif veya tanımlanmamış HIV testinden 0-180 gün önce veya sonraki p24 antijeni veya HIV-RNA/DNA varlığı (erken HIV enfeksiyonu)	Yok (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 1	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu CD4 ⁺ T lenfosit sayısı >500 hücre/mm ³ CD4 ⁺ T lenfosit oranı ≥ 29	Yok (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 2	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu CD4 ⁺ T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm ³ CD4 ⁺ T lenfosit oranı 14-28	Yok (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 3 (AIDS)	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu CD4 ⁺ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ CD4 ⁺ T lenfosit oranı <14	AIDS tanımlayıcı hastalık bulunması (laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu ile birlikte)
Bilinmeyen	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu CD4 ⁺ T lenfosit sayısı veya oranı ile ilgili bilgi yok	AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığı konusunda bilgi yok

Tablo 3. DSÖ HIV/AIDS evrelemesi 2007

Primer HIV enfeksiyonu
Asemptomatik
Akut retroviral sendrom (ARS)
Evre 1
Asemptomatik
Jeneralize persistan lenfadenopati (PGL)
Evre 2
Belli bir nedene bağlanamayan orta dereceli kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'dan az kilo kaybı)
Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları (sinüzit, tonsillit, faranjit gibi)
Herpes zoster
Angular cheilitis
Tekrarlayan oral ülserler
Kaşıntılı papüler erüpsiyon
Seboreik dermatit
Onikomikoz
Evre 3
Belli bir nedene bağlanamayan ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'dan fazla kilo kaybı)
Bir aydan uzun süren nedeni açıklanamayan ishal
Bir aydan uzun süren nedeni açıklanamayan ateş
Tekrarlayan oral kandidiyazis
Oral tüylü lökoplaki
Akciğer tüberkülozu (TB)
Ağır ve uzun süren bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, ampiyem, piyomiyozit, kemik-eklem enfeksiyonu, menenjit gibi)
Akut nekrotizan stomatit, jinjivit, periodondit
Açıklanamayan anemi (<8 g/dL), nötropeni ($<0.5 \times 10^9/L$), trombositopeni ($<50 \times 10^9/L$)
Evre 4
HIV erime sendromu
<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi, tekrarlayan ciddi bakteriyel pnömoni
Kronik herpes simpleks enfeksiyonu
Özefageal kandidoz
Akciğer dışı tüberküloz

Tablo 3'ün devamı

Kaposi sarkomu
Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (herhangi bir organ tutulumu)
Merkezi sinir sistemi (MSS) toksoplazmoz
HIV ensefalopatisi
Akciğer dışı kriptokokoz
Yaygın TB dışı mikobakteri enfeksiyonu
Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
Kronik kriptosporidazis, isosporazis (diyare ile birlikte)
Disemine mikoz
Tekrarlayan tifo dışı salmonella bakteriyemisi
Lenfomalar (serebral, B hücreli non-Hodgkin)- HIV ilişkili solid tümör
İnvazif servikal karsinom
Atipik disemine layşmanyazis
Semptomatik HIV ilişkili nefropati-kardiomyopati

2.8. Antiretroviral Tedavi ve kullanılan ilaçlar

Günümüzde tüm rehberler tanı almış hastalara tedaviyi ertelemek için özel bir neden olmadıkça, viral yük ve CD4⁺ T lenfosit sayısından bağımsız olarak tedavi başlanmasını önermektedir.

Ancak aşağıdaki durumlarda tedavinin acil başlanması önerilir³⁰:

- ✚ Akut enfeksiyon
- ✚ Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması
- ✚ Nörolojik hastalık bulunması
- ✚ ≥ 50 yaş
- ✚ CD4⁺ T lenfosit sayısının <350 hücre/mm³ olması
- ✚ Gebelik

2.8.1 ART'nin temel hedefleri³¹:

- ✚ Viral yükü maksimum düzeyde ve uzun süreli baskılamak
- ✚ İmmünolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek
- ✚ HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak

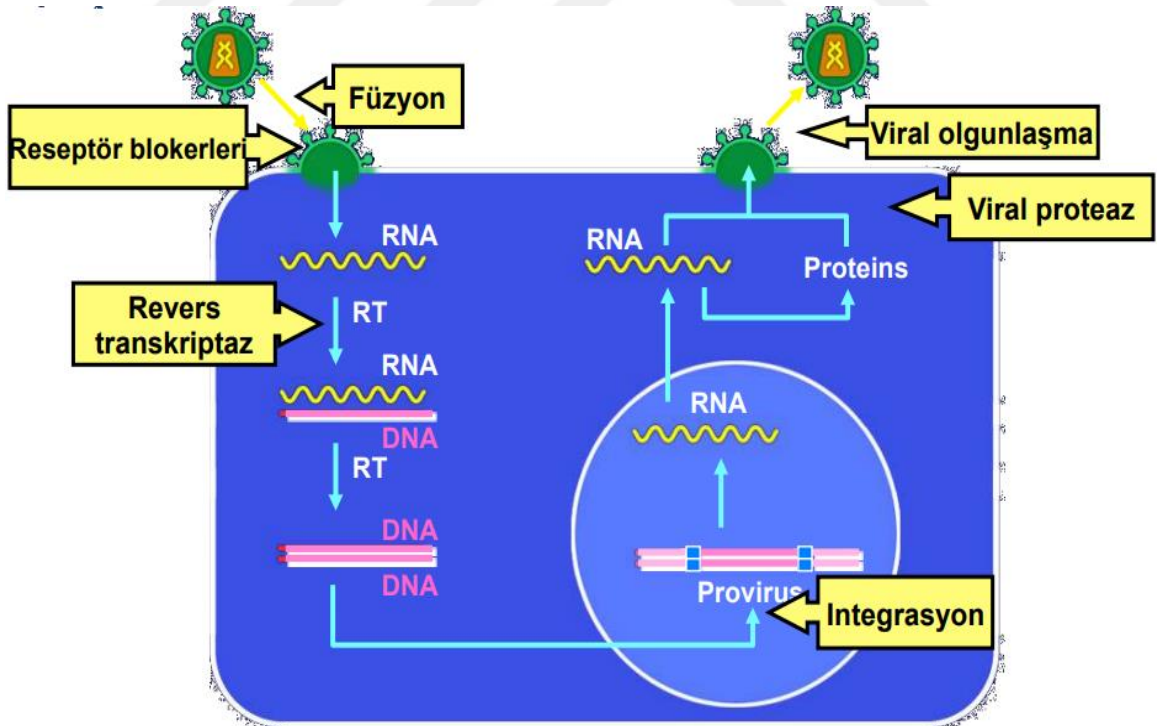
- ✚ Yaşam kalitesini arttırmak
- ✚ Bulaşı engellemek
- ✚ Direnci önlemek

2.8.2. Antiretroviral ilaçlar ve etki mekanizmaları

Günümüzde ART’de kullanılan 6 farklı ilaç sınıfı bulunmaktadır³²:

1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)
2. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTİ)
3. Proteaz İnhibitörleri (Pİ)
4. Giriş İnhibitörleri (Gİ)
5. Füzyon İnhibitörleri (Fİ)
6. İntegraz İnhibitörleri (INSTİ)

ART’de kullanılan ilaçların etki mekanizmaları şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. ART etki mekanizması

2.8.2.1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)

HIV tedavisinde ilk geliştirilen ilaç grubudur³³. HIV revers transkriptaza enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu grubun ilk üyesi olan Zidovudin, 1987 yılında FDA onayı almıştır.

Zidovudin (AZT) günümüzde rehberlerin çoğunda önerilmir³⁴. Fazla yan etkileri var: myelotoksisite, anemi, nötropeni, gastrointestinal şikayetler, lipoatrofi. Diğer dezavantajı günde iki kez kullanılmasıdır.

Tenofovir (TDF/TAF) tüm dünyada yaygın kullanılan, iyi tolere edilen ilaçtır³⁵. Günde tek doz kullanılır. Hepatit B virüsüne karşı da etkilidir. TDF'de olan nefrotoksisite ve kemik erimesi gibi yan etkiler TAF'da saptanmamıştır.

Lamivudin (3TC) ve Emtrisitabin (FTC) farmakokinetik ve farmakodinamik olarak benzer ilaçlardır³⁶. İyi tolere edilirler. Tek doz kullanılır. Dezavantajları hızlı direnç gelişmesidir. Kombinasyon tedavilerinde güvenle kullanıla bilir. Her ikisi ön ilaçtır hücre içinde fosforillenme sonrası aktifleşirler ve HIV-1, HIV-2, HBV karşı etkilidirler.

Abakavir (ABC) HLA-B5701 pozitifliği sonrası gelişebilen sistemik hipersensitivite reaksiyonu sonrası ciddi döküntü, bulantı, kusma ve ishal görülebilir³⁷. Ayrıca lipid profili üzerine olumsuz etkisinden dolayı artmış iskemik kalp hastalığı riski mevcuttur. BOS geçişi iyidir³⁸.

2.8.2.2. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTİ)

Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörlerinin (NNRTİ) hedefi NRTİ'ler gibi HIV revers transkriptaz enzimidir³⁹. Enzime yarışmasız ve direkt olarak bağlanır. NNRTI direnç gelişimi hızlıdır ve üyeler arasında çapraz direnç mevcuttur. Randomize ve büyük kohortlu çalışmalarda NNRTI ve NRTI kombinasyonlarının son derece etkili olduğu gösterilmiştir.

Efavirenz (EFV) yarı ömür uzun (40-55 saat) bir ilaçtır⁴⁰. Önceleri tedavi almamış hastalarda sık kullanılmaktaydı. Yan etkilerinden dolayı günümüzde çok tercih edilmemektedir. Baş dönmesi, uyku bozukluğu, huzursuzluk, kâbus görme, konsantrasyon bozukluğu, gibi MSS yan etkileri vardır⁴¹. Teratojenik etkileri olabileceği düşünüldüğü için doğurganlık dönemindeki kadınlarda kullanılmamalıdır⁴².

Nevirapin (NVP) tedavinin ilk haftasında allerjik reaksiyon, hepatotoksisite

görülse de uzun süreli kullanımda iyi tolere edilen ilaçtır⁴³. Bazı çalışmalarda lopinavir ile karşılaştırıldığında virolojik başarısızlık yüksektir. Hastalar tedavinin ilk 2 ayında hepatotoksisite açısından yakın takip edilmelidir. Lipid profili üzerine olumlu etkisi var⁴⁴.

Etravirin (ETV) ikinci kuşak NNRTI'nın ilk üyesi olup, 2008'de tedavi deneyimli hastalar için onay almıştır⁴⁵. Genetik bariyeri diğer NNRTI'dan yüksektir. K103N gibi NNRTI mutasyonu olan dirençli suşlara da etkilidir. Yan etki olarak döküntü, bazen de bulantı yapar. Genellikle iyi tolere edilir.

2.8.2.3. Proteaz İnhibitörleri (Pİ)

Direnç bariyeri yüksek olan ilaçlardır⁴⁶. Proteaz enzimi viral *gag* ve *pol* poliproteinini fonksiyonel alt ünitelerine parçalar. Bu enzimin inhibisyonu sonucu *gag* ve *pol* poliproteinleri aktifleşmemektedir. Sonuçta viral replikasyon önlenmiş oluyor.

İnsülin direnci, hiperglisemi, diyabet, hiperlipidemi, lipodistrofi, hepatotoksisite gibi yan etkileri var⁴⁷.

Lopinavir (LPV) ve Ritonavir (RTV) genelde birlikte kombine tedavilerde kullanılmaktadır. 1'ci kuşak ilaçlardır. Günde 2 kez kullanılır. Gebelik kategorileri C'dir. EACS 2020 rehberinde de gebelikte başlangıç tedavide önerilmemektedir³⁰.

Darunavir (DRV) 2006 yılında FDA onayı almış, ikinci kuşak Pİ⁴⁸. Dirençli HIV 1 tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiştir. Klinikte çoğunlukla kobisitat veya ritonavirle güçlendirilmiş şekilde kullanılmaktadır. EACS 2020 rehberinde ART almamış hastalarda başlangıç tedavisinde alternatif rejimler içerisinde önerilmektedir³⁰.

Atazanavir (ATV) ikinci kuşak Pİ olup, günde 2 defa tek başına veya güçlendirilmiş (cobisitat, ritonovir) halde kullanılır⁴⁹. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta dereceli karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmektedir. Child-Pugh skoru C olan hastalara kullanımı önerilmemektedir.

2.8.2.4. İntegraz İnhibitörleri (İNSTİ)

İntegraz enzimi, viral DNA'nın konakçı hücrenin genomuna entegre edildiği işlemi katalize eder⁵⁰. İntegraz inhibitörleri (İNSTİ) de viral DNA'nın konak hücre genomuna entegre olmasını engeller. İlaç etkileşimleri az ve iyi tolere edilen ilaçlardır. HIV-2 tedavisinde de kullanılmaktadır⁵¹. İntegraz inhibitörleri Pİ ve NNRT ile

karşılaştırıldığında viral yükü daha hızlı düşürür⁵². Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Raltegravir (RAL) 2007 yılında ilk FDA onayı alan integras inhibitörüdür⁵³. Genetik bariyeri düşüktür. İyi tolere edilebilir. Günde 2 defa kullanılır. İshal, bulantı ve baş ağrısı gibi yan etkileri vardır.

Elvitegravir (EVG) 2012 yılında FDA tarafından onaylanan 2'ci integras inhibitörüdür. Günde tek tablet kullanılmaktadır. Genetik bariyeri düşüktür. Raltegravirle çapraz dirençli suşlar vardır (çifte mutant G140S/Q148H).

Dolutegravir (DTG) ikinci kuşak integras inhibitörüdür. Genetik bariyeri yüksektir. Çok rehberde ilk sırada önerilen ilaçtır. Günde tek tablet kullanılmaktadır. En sık rastlanan yan etkiler baş ağrısı ve uykusuzluktur.

Bikitegravir (BİC) yüksek genetik bariyerli, ilaç etkileşimi az olan ikinci kuşak integras inhibitörüdür⁵⁴. Günde tek tablet kullanılır. İyi tolere edilir. Bulantı, ishal, baş ağrısı gibi yan etkiler olabilir.

2.8.2.5. Giriş inhibitörleri (Gİ)

HIV'in hücre içine girmesi için CD4 reseptörü ve CCR5, CXCR4 koreseptörlerine de ihtiyacı vardır⁵⁵. Giriş inhibitörleri bu reseptörlere bağlanarak virüsün konak hücrenin içine girmesini engeller.

Enfuvirtid (T-20) 2003 yılında FDA onayı almış, 36 aminoasitli sentetik peptittir⁴⁹. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok. Dezavantajı günde 2 defa cilt altına enjekte edilmesidir. Rehberlerde tedavi naif hastalarda genellikle önerilmemektedir. Enfuvirtid ilerlemiş HIV enfeksiyonunda kurtarma tedavisinde önerilir. Enjeksiyon yerinde ağrı, sertleşme, kaşıntı, kızarıklık olabilir. Diğer yan etkileri: bulantı, ishal, halsizlik ve uykusuzluk.

Maravirok ilk geliştirilen CCR5 ko-reseptör antagonistidir⁵⁶. FDA tarafından CCR5 ko-reseptörü taşıyan ve diğer ilaçlara dirençli HIV tedavisinde kullanılması için onaylanmıştır. Tedavi öncesi virüsün ko-reseptör tropizmi belirlenmelidir. CXCR4 tropizmi veya dual tropizmi olan virüslere etkili değildir. Günde iki defa kullanılır. Yan etkileri öksürük, üst solunum yolları enfeksiyonu, ateş, karın ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, döküntüdür⁵⁷.

2.8.3. Antiretroviral tedavi seçimi

Günümüzde bütün rehberler tanı almış hastalara, tedavinin ertelenmesini gerektiren durumlar olmadıkça en kısa sürede ART başlanmasını önermektedir²¹. ART seçimi yaparken HIV-RNA değeri, CD4⁺T lenfosit sayısı, direnc testi, HLA-B5701 testi, kullanılacak ilaçların genetik bariyeri, yan etkileri, ilaç etkileşimi, gebelik ve ya gebelik potansiyeli, eşlik eden hastalıklar, diğer aktif enfeksiyonlar, hasta uyumu, ilaç maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi almamış hastalarda genellikle iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya INSTI veya NNRTI veya farmakokinetik olarak kobisistat veya RTV ile güçlendirilmiş PI ilaç sınıfında yer alan ilaçlardan birinin eklenmesiyle oluşturulmaktadır. Tedavi naif hastalara verilebilecek diğer ilaç kombinasyonu ise 2019 yılında rehberlere eklenen DTG+ 3TC oluşan ikili tedavidir. EACS 2020 rehberinde önerilen tedavi rejimleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. İlk ve alternatif tedavide önerilen ilaç kombinasyonları (EACS 2020 rehberi)

Tedavi rejimi	Uyarı	Dipnotlar
Önerilen rejimler		
2NRTI+INSTI		
ABC/3TC+ DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negatif HBsAg negatif	ABC:HLA-B*5701, kardiyovasküler risk DTG: kilo alımı
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DTG		Kilo alımı (TAF, DTG) TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. TAF: dozlama ¹
TAF/FTC/BIC		Kilo alımı (BIC)
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL <i>dört veya ikiye bölünerek</i>		TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır.TAF: dozlama /RAL: dozlama ²
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG veya 3TC/DTG	HbsAg negatif HIV-RNA < 500,000 copy/mL	
Alternatif rejimler		
2NRTI+ 1NNRTI		
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DOR veya TDF/3TC/DOR		TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. TAF: dozlama ¹ DOR HIV-2'ye karşı etkili değildir

Tablo 4'ün devamı

TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + RPV veya TAF/FTC/RPV veya TDF/FTC/RPV	CD4 ⁺ T lenfosit sayısı>200 hücre/mm ³ HIV-RNA<100,000 kopya/ml Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmaz. Yemeklerle birlikte kullanılır.	TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. TAF: dozlama ¹ RPV HIV-2'ye karşı etkili değildir
2NRTI + PI/r veya PI/c		
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + DRV/c veya DRV/r veya TAF/FTC/ DRV/c	Yemeklerle birlikte kullanılır	TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. TAF: dozlama ¹ DRV/r : kardiyovasküler risk
Diğer kombinasyonlar		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL günde bir veya iki defa	HbsAgnegatif HLA-B*5701 negatif olmalı	ABC:HLA-B*5701, kardiyovasküler risk RAL: dozlama ²
TDF/FTC/EVG/c veya TAF/FTC/EVG/c	Yemeklerle birlikte kullanılır	TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. EVG/c: böbrek yetmezliğinde kullanımı ³
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*5701 negatif HBsAg negatif HIV-RNA< 100,000 copies/mL Yatarken veya akşam yemeğinden 2 saat önce	ABC:HLA-B*5701, kardiyovasküler risk EFV: nöropsikiyatrik yan etkiler, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değil
TAF/FTC veya TDF/FTC veya TDF/3TC + EFV veya TDF/FTC/EFV	Yatarken veya akşam yemeğinden 2 saat önce	TDF: ön ilaçtır, kemik ve böbrek toksitesi vardır. EFV: nöropsikiyatrik yan etkiler, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değil
2 NRTIs + PI/b		
ABC/3TC + ATV/c veya ATV/r	HLA-B*5701 negatif HBsAg negatif HIV-RNA< 100,000 copies/mL Yemeklerle birlikte kullanılır Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmir	ABC:HLA-B*5701, kardiyovasküler risk ATV/c veya ATV/r: nefrotoksitesite ve hiperbilirubinemi
1 INSTI + PI/b		
RAL 400 mg iki defa + DRV/c veya DRV/r	HBsAg negatif HIV-RNA< 100,000 copies/mL CD4 ⁺ T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ Yemeklerle birlikte kullanılır	DRV/r: kardiyovasküler risk

1. TAF kombine tedavilerde TDF yerine kullanılabilir. P glikoproteini inhibe eden ilaçlarla birlikte verildiğinde 10 mg/gün, diğer ilaçlarla verildiğinde 25 mg/gün dozunda verilmesi önerilir. Böbrek yetmezliği olan veya böbrek yetmezliği gelişme riski olan, nefrotoksik ilaçlar kullanan, osteoparoz veya ilerleyen osteopenisi olan, FRAX skoru yüksek olan ve kırık öyküsü olan hastalarda TDF yerine TAF ilk tercih olarak düşünülmelidir.
TAF'ın glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak olan hastalara verilmesi ile ilgili veriler sınırlıdır.
2. RAL günde 2 defa 400 mg veya günde bir defa 1200 mg verilebilir. Karaciğer enzim induksiyonu yapan ilaçlarla (antiepileptikler, antitüberküloz ilaçlar), divalent katyonlar (kalsiyum, magnezyum, demir) içeren ilaçlarla birlikte verilecekse günde 2 defa 400 mg verilmelidir.
3. TDF/FTC/EVG/c glomerüler filtrasyon hızı ≥ 70 ml/dak olan hastalara başlanması önerilir. Öncelikle başlanması gereken rejim değilse glomerüler filtrasyon hızı < 90 ml/dak olan hastalara verilmemesi önerilir.

2.9. Tedavi yanıtının izlenmesi

ART başladıktan sonra tedaviye yanıtın ve potansiyel yan etkilerin değerlendirilmesi açısından hastaların belirli aralıklarla takip edilmesi gerekmektedir²¹. Tablo 6'de DHHS 2020 rehberinde hasta takibinde yapılması gereken laboratuvar testler ve bu testlerin yapılma sıklığı gösterilmiştir. Bu testlerden HIV-RNA düzeyi ve CD4⁺ T lenfosit sayısı, HIV enfeksiyonunun seyrinin ve ART rejimine verilen yanıtın izlenmesinde kullanılan en önemli testlerdir.

2.9.1. HIV-RNAdüzeyinin takibi

Tüm HIV rehberlerinde tedavi öncesi ve tedavi değişikliği planlanan zaman HIV-RNA bakılması önerilmektedir²¹. Tedavi öncesi bakılan viral yük değerleri tedavi seçimini etkiler. Viral yük yüksek olursa bazı tedavi rejimleriyle hastalarda beklenen yanıt alınmayabilir.

Tedavi başladıktan sonra bakılan HIV-RNA düzeyi, olgunun tedaviye verdiği cevabı belirleyen en önemli göstergedir⁵⁸. Bu nedenle ART başlangıcından veya virolojik yetmezlik nedeniyle tedavi değişiminden sonraki 2-4 hafta, en geç 8 hafta

içinde tekrar HIV-RNA testi yapılması gerekmektedir. Bunun nedeni uygun tedavi seçiminin, hasta uyumunun ve erken viroloji yanıtın belirlenmesidir. Sonrasında viral supresyon sağlanana kadar 4-8 hafta aralıklarla HIV-RNA bakılması önerilir. Günümüzde kullanılan ART rejimleriyle 8–24 hafta içerisinde viral supresyon sağlanmaktadır. 24'cü haftada HIV-RNA'nın saptana bilir düzeyin (<20-50 kopya/ml) altına inmesi virolojik başarının kanıtıdır²¹.

DHHS 2020 rehberine göre viral supresyon sağlanmış hastalarda 3-4 ayda bir HIV-RNA bakılması yeterlidir⁵⁹. Klinisyenin kararıyla, ilaç uyumu iyi olan, viral supresyon sağlanmış ve immünolojik durumu stabil olan hastalarda HIV-RNA bakılması 6 aydan 24 aya kadar uzatılabilir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nda belirtilen viral yük ile ilgili tanımlar Tablo 5'da verilmiştir.

Tablo 5. Viral yük ile ilgili tanımlar

Virolojik baskılanma	HIV RNA düzeyinin, kullanılan yöntemin saptama eşiğinin altında kalması, saptanmaması
Virolojik yanıtsızlık	Viral replikasyonun <200 kopya/ml seviyesine inmemesi veya bu seviyede tutulamaması
Tam olmayan virolojik yanıt	24 hafta ART kullandıktan sonra, tedaviden önceki HIV RNA düzeyinin belirgin oranda azalmasına rağmen, ardışık 2 ölçümde >200 kopya/ml olmasıdır
Virolojik geri tepme(<i>rebound</i>)	Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/ml olmasıdır
Virolojik sıçrama (<i>blip</i>)	HIV RNA düzeyinin baskılanmayı takiben geçici olarak pozitifleşmesi, sonradan kontrolde negatif saptanmasıdır
Düşük düzeyli viremi	HIV RNA düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde saptanabilir olması, ancak <200 kopya/ml düzeyinde seyretmesi

2.9.2. CD4⁺T lenfosit sayısı

CD4 reseptörü taşıyan T lenfositler 'Yardımcı T hücreler' olarak da adlandırılır⁶⁰. Sağlıklı bireylerde sayısı 500-1400 hücre/mm³ civarındadır.

CD4⁺ T lenfosit sayısı HIV pozitif hastalarda hastalığın ilerlemesini, tedaviye yanıtını ve hastanın immün durumunu belirlemede kritik öneme sahiptir. Tanı almış tüm hastalarda tedavi öncesi CD4⁺ T lenfosit sayısına bakılması önerilir³⁰. CD4⁺ T lenfosit sayısına göre ART başlamanın aciliyetine ve fırsatçı enfeksiyonların profilaksisinin gerekliliğine karar verilir.

ART başlandıktan ilk 1 yıl içerisinde CD4⁺ T lenfosit sayısı 50-150 hücre/mm³ artış gösterir⁶¹. Özellikle de ilk 3 ayda daha hızlı artar. Sonraki yıllarda ise ortalama 50-100 hücre/mm³ artma görülür. Bazen CD4⁺ T lenfosit sayısı çok düşük veya yaşlı hastalarda ART ile viroloji baskılanma yapılmasına rağmen CD4⁺ T lenfosit sayısı daha yavaş artabilir^{62,63}.

Günümüzde tanı almış tüm HIV pozitif hastalara tedavi önerilmektedir. Her hangi nedenle tedavi başlanmamış hastalara acil tedavi ve fırsatçı enfeksiyonların profilaksisi ihtiyacını belirlemek amacıyla 3-6 ayda bir CD4⁺ T lenfosit sayısına bakılması gerekmektedir⁵⁹.

ART başlanan hastalarda ise tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla 3 ay sonra CD4⁺ T lenfosit sayısına bakılması önerilir. İlk 2 yıl 3-6 ayda bir, 2 yıldan sonra devamlı viral supresyon sağlanan ve CD4⁺ T lenfosit sayısı 300-500 hücre/mm³ olan hastalarda her 12 ayda bir, CD4⁺ T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan hastalarda ise isteğe bağlı olarak CD4⁺ T lenfosit sayısına bakılabilir.

Tablo 6. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testler ve zamanlaması (DHHS 2020 rehberi).

Laboratuvar testleri	İlk başvuru	ART başlananda veya değiştirildiğinde	ART başlanandan veya değiştirildiğinden 2 – 8 hafta sonra	3-6 ayda bir	6 ayda bir	12 ayda bir
Anti HIV	√ Eğer tanı kesinleşmemişse					
CD4 ⁺ T lenfosit sayı	√	√		√ ^a	√ ^b	√ ^b
HIV-RNA	√	√	√	√	√	√
Direnç testi	√	√				
HLA-B5701 testi		√ Eğer ABC başlanırsa				
Tropizm testi		√ EğerCCR5 antagonistibaşlanırsa				
Hepatit B serolojisi	√	√ ^c				√ ^c
Anti-HCV testi	√					√ ^d
Kan biokimyası (ALT, AST, T.Bilirubin, D.Bilirubin, BUN, Kreatinin)	√	√	√		√	
Hemogram	√	√		√ ^e		√ ^e
Lipid profili	√	√				√
Kan Glükozu (açlık/tokluk)	√	√				√
TİT	√	√			√ ^f	√
Gebelik testi	√ ^g	√ ^g				

^a ART başlandıktan sonraki ilk 2 yıl, ART tedavisi altında viremi gelişirse ve ya CD4⁺ T lenfosit sayısı<300 hücre/mm³

^b ART başlandıktan 2 yıl sonra devamlı viral supresyon sağlanan hastalarda:

1. CD4⁺ T lenfosit sayısı 300-500 hücre/ mm³ ; her 12 ayda bir
2. CD4⁺ T lenfosit sayısı >500 hücre/ mm³ ; isteğe bağlı

^c Hasta Anti-HBSAg negatif ve Kronik Hepatit B geçirmemiş ise

^d HCV için risk faktörleri olan hastalar (madde bağımlıları, mahkumiyet öyküsü olan, korunmasız cinsel ilişki öyküsü olan, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu almış, dövme ve akapunktur yaptırmış)

^e Ne zaman CD4⁺ T lenfosit sayısına bakılacaksa hemogram da bakılması gerekir

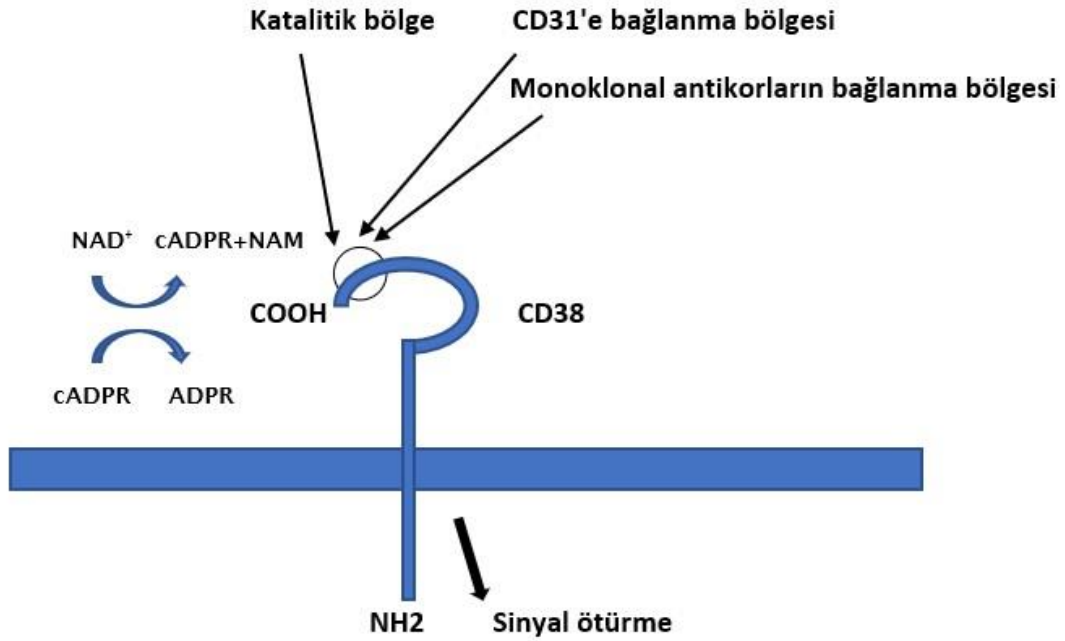
^f TDF kullanan hastalar

^g Gebelik potansiyeli olan hastalar

2.9.3. CD38 molekülü

CD38 molekülü kan hücrelerinden NK hücreler, T ve B lenfositler, az miktarda da trombositler ve eritrositler üzerinde eksprese edilen reseptör olup, aynı zamanda bir ekto-enzim ve bir sinyal molekülüdür⁶⁴.

CD38 molekülübulunduğu ilk yıllarda esas olarak lökositlerin sınıflandırılması ve fenotipik tanımlanması için kullanılmıştır⁶⁵. Bu molekül 42-45 kDa ağırlığında, tek zincirli, 300 aminoasitten oluşmuş tip 2 glikoproteindir. Molekülün hücre içi (258 aminoasit), transmembran (21 amino asit) ve hücre dışı (21 amino asit) kısımları vardır (Şekil 4).



Şekil 4. CD38 molekülünün şematik yapısı

CD38'in hücrelerdeki dağılımı hücre tipinden bağımsızdır, ancak hücrenin farklılaşma ve aktivasyon durumuna bağlıdır. CD38 ekspresyonu T hücreler arasında, olgun timositler ve aktive T hücrelerde yüksek miktarda, aktifleşmemiş T hücrelerde az miktarda saptanmış, bellek hücrelerinde (CD45R0) ise neredeyse hiç saptanmamıştır⁶⁶.

2.9.3.1. Enzim aktivitesi

CD38'in çok fonksiyonlu bir ektoenzim gibi davrandığı ve sitoplazmik kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynayan bileşikler ürettiği bulunmuştur⁶⁷. Saflaştırılmış CD38 NAD'dan nikotinamid (NAM) ve siklik ADP-Riboz (cADPR) üretir, aynı zamanda cADPR'yi ADP-riboza (ADPR) indirgeyebilir⁶⁸. Yani hem ADP-ribozilsiklaz, hem ADP-hidrolaz fonksiyonu yapabilir. Reaksiyonun yönü ortamın PH'na bağlıdır.

HIV-1'le enfekte hücrelerde NAD⁺ miktarının azalması hücre ölümüne neden olur⁶⁹. NAM enfekte hücrelerde NAD⁺ tükenmesini önleyerek HIV-1'le enfekte olmuş T hücreleri apoptozdan korur⁷⁰. Aynı zamanda NAM HIV-1 replikasyonunu integrasyondan sonrakievrede inhibe eder ve enfekte olmuş hücrelerin yaşam süresini uzatır⁵⁴.

2.9.3.2. Birleşme ve Ligand fonksiyonu

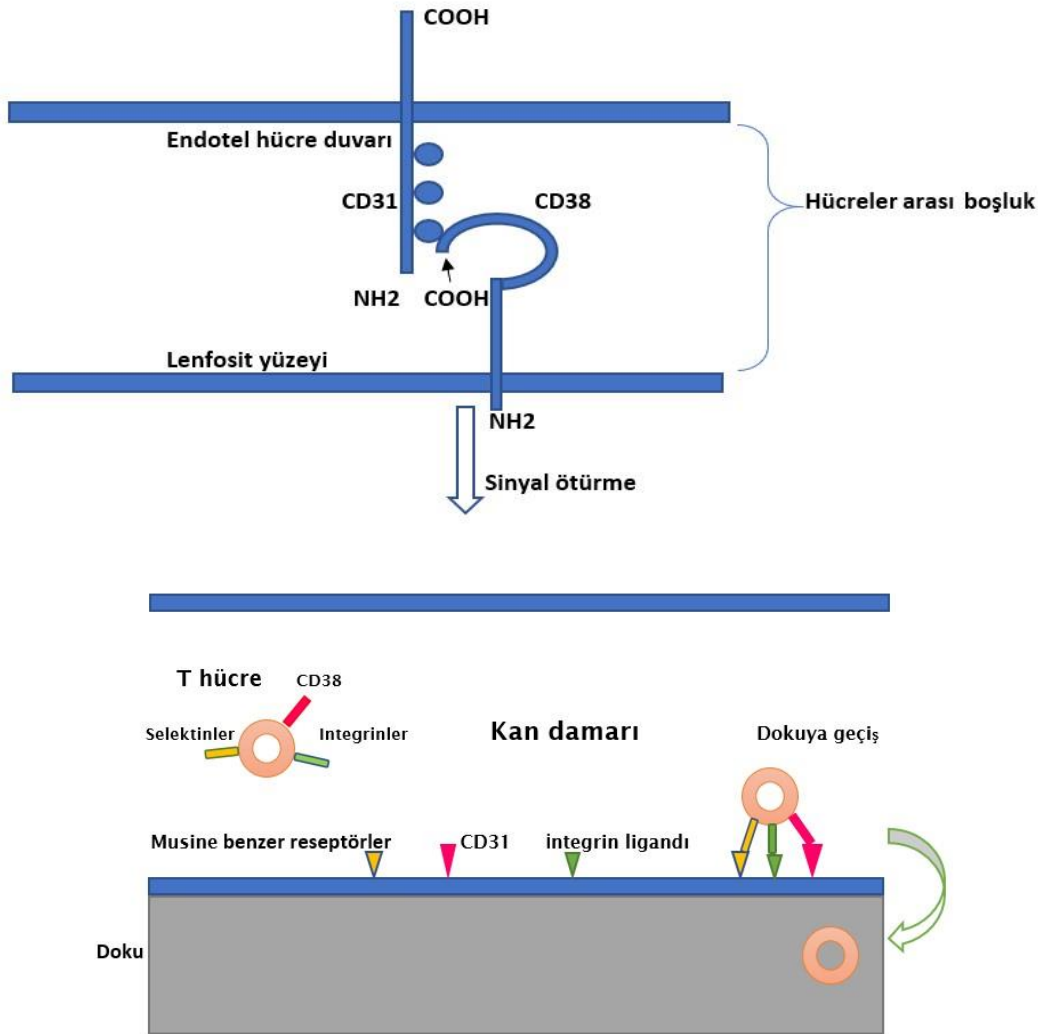
CD38 ekspresyon düzeyi ile hücrelerin birbirine yapışması ve dokulara göç etmesi arasında ilişki olduğu görülmüştür⁷¹. CD4⁺CD45RA⁺ T hücreler az miktarda CD38 eksprese eder ve kandan lenf nodlarına kolaylıkla geçer. CD38 eksprese etmemiş CD4⁺CD45R0⁺ T hücreler (hafıza hücreleri) ise lenf nodlarına periferik dokular ve afferent lenf damarları yoluyla ulaşır. Aynı zamanda yüksek düzeyde CD38 eksprese eden T lenfositler periferik dokulara geçmeye eğilimli olurlar. Anti-CD38 monoklonal antikörlerin, integrin fonksiyonları zayıflatılmış koşullarda CD38 eksprese etmiş hücrelerin damar endotel hücrelerine bağlanmasını inhibe ettiği görülmüştür⁷². Bu da lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasında CD38 molekülünün yardımcı rolü olduğunu gösterir.

CD38'in ligandı (CD31) endotel hücreleri üzerinde yapısal olarak mevcut olan ve T lenfosit alt grupları, NK hücreleri, monositler, granülositler ve trombositler tarafından değişken şekilde eksprese edilen bir 130 kDa ağırlığında, tek zincirli protein olduğu kanıtlanmıştır⁷⁰. Şekil 5'de T lenfositlerin damardan dışarı çıkmasında CD38 ve CD31 ligandının rolü gösterilmiştir.

2.9.3.3. Sinyal fonksiyonu

CD38 bir sinyal molekülü gibi T hücre ko-stimulasyonunda, B hücre maturasyonunda ve bazı hücreler tarafından sitokin sentezinde rol almaktadır⁶⁶. CD38 kemik iliğinde B lenfositlerin olgunlaşmasını inhibe eder. Aynı zamanda germinal merkezde olan B lenfositlerdeki CD38 molekülü B hücreleri apoptozdan koruyan ve Bcl 2 genini (antiapoptotik) aktifleştiren sinyaller gönderir⁷³.

CD38 sinyal fonksiyonuyla T hücrelerde IL-6, Granulosit-Makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), İnterferon γ , IL-10 ve düşük düzeyde IL-4 ve IL-2 üretimini indükler⁷⁴.



Şekil 5. CD38 ve CD31'in T hücre migrasyonunda rolü

2.9.3.4. CD38'in HIV 1 ile enfekte yetişkinlerde prognostik önemi

Bir çok viral enfeksiyonlar gibi HIV 1 enfeksiyonu T ve B lenfositlerin aktifleşmesini, bu da sonuç olarak bu hücrelerde CD38 ve diğer aktivasyon markerlerinin ekspresyonunu artırır⁷⁵. HIV pozitif hastalarda CD8⁺ T lenfositler üzerinde CD38 ekspresyonunun artmasını ilk defa 1989 yılında Giorgi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada saptanmıştır. CD38 ekspresyonundaki artışın enfekte olmayan hücrelerde de saptanması ekspresyonun enfeksiyonla direkt ilişkisi olmadığını gösterir⁶⁰.

CD38 ekspresyonu CD8⁺T lenfositlerde serokonversiyon sırasında, özellikle de hastalığın kısa sürede ilerlediği ve CD4⁺ T lenfosit sayısının sürekli azaldığı HIV olgularında yükselir⁷⁶. Aynı zamanda ilerlemiş AIDS döneminde olan hastaların CD8⁺ T lenfositlerinde CD38 ekspresyonunun yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır⁷⁷.

Bazı diğer çalışmalarda CD38⁺ CD8⁺ T lenfositlerin ART alan hastalarda viral yük ile korele olarak azaldığı görülmüştür⁷⁸. CD38⁺CD8⁺ T lenfositlerin sayısı prognostik açıdan, bu hücrelerdeki CD38 ekspresyonunun yoğunluğundan daha çok değerlidir⁷⁹.

Elit kontrol sağlayanlar üzerinde yapılan çalışmada CD38⁺HLA-DR⁺ T8⁺lenfositlerle mukayese edilen CD38⁺HLA-DR⁺ T8⁺lenfositlerin bazı aktivasyon markırlarını daha az sentezlediği, daha uzun yaşadığı, proliferatif ve sitotoksik yeteneklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır⁸⁰. CD38⁺HLA-DR⁺ T8⁺ lenfositlerin düşük antijen konsantrasyonunda bile iyi yanıt verdiği görülmüştür. Elit kontrol sağlayanlarda HIV spesifik CD38⁺HLA-DR⁺ T8⁺ lenfositler daha çok olur.

CD38'in CD4 reseptörü ile etkileşimi sonucunda HIV-1'in CD4⁺ T lenfositlere girişinin önlendiği düşünülmektedir⁸¹. Bir çalışmada, CD38⁺CD4⁺T lenfositler HIV-1 ya da pürifiye gp120'ye, CD38⁺CD4⁺T lenfositlerin bağlanmasına göre çok daha az bağlanmaktadır. Bu da CD4⁺ T lenfositlerde CD38 ekspresyonunun CD4/gp120 aracılığıyla hedef hücreye HIV girişini engellediğini düşündürmektedir.

CD4⁺T lenfositlerde yüksek düzeyde CD38 ekspresyonunun yetişkinlerde kötü, çocuklarda ise iyi prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁷⁰.

2.9.4. HLA-DR molekülü

HLA-DR antijeni II tip major doku uygunluk kompleksi (MHC) alt tiplerinden biridir⁸². Esas fonksiyonu hücre içi antijenlerin denaturasyon ve fragmentasyon işlemleri sonrası CD4⁺T lenfositlere sunar. Aktifleşmiş B lenfositler, makrofajlar, monositler, T lenfositler ve NK hücrelerin üzerinde eksprese olur ve aynı zamanda kanda çözünür halde serbest formu bulunmaktadır. T lenfositlerde ve NK hücrelerde HLA-DR⁺ T lenfosit düzeyi aktivasyonun geç evresinde arttığı için geç ekspresyon markeri olarak kabul edilmektedir.

HIV pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositler üzerinde HLA-DR ekspresyonunun hastalığın ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır^{83, 84}.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya 30 Mayıs 2019 - 15 Haziran 2020 tarihleri arasında, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış ve tedavi planlanan HIV pozitif gönüllü hastalar dâhil edildi. Prospektif olarak yürütülen çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Hastalara çalışmanın detayları anlatıldı, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı. Bütün hastalar çalışma süresi boyunca 3 defa (0., 3. ve 6. aylarda) ziyaret yapılarak değerlendirildi ve bulgular takip formuna kaydedildi. İlk değerlendirmede her hastanın anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı, yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar gibi demografik bilgiler, diğer aktif enfeksiyonlar ve tedavi için kullanılan ilaçlar kayıt altına alındı. Bütün ziyaretlerde çalışmaya ait kan örnekleri alındı, ek olarak hastaların şikâyetleri ve ilaç uyumu sorgulandı, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapıldı. Çalışmaya alınan her hastadan tedavi öncesinde ve tedaviden sonra 3. ve 6. ayda alınan kan örneklerinde CD38⁺CD4, CD38⁺CD8 ve HLA-DR⁺ T lenfosit yüzdesi belirlendi. Çalışma süresince, hastaların rutin kontrolü için yapılmış olan HIV-RNA, hemogram, ALT, AST, kreatinin ve BUN sonuçları da hasta takip formuna kayıt edildi.

Tedavinin 6. ayında hastaların HIV-RNA düzeyi belirlenerek, HIV-RNA ≤ 50 olan hastalar virolojik olarak baskılanmış, yani tedavisi başarılı olan grup olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar için tedavi başarısızlığı kriteri olarak büyük çoğunluk tarafından benimsenmiş olan “virolojik başarısızlık” tanımında geçerli olan düzey, yani tedavinin 6. ayının sonunda HIV-RNA'nın >50 kopya/ml olması kabul edilmiştir¹. Bu çalışmada, 6. ayda yapılan HIV-RNA düzeyi ölçümüyle, virolojik olarak baskılanma sağlanmış hastalar Grup 1, tedavi başarısızlığı olan hastalar ise Grup 2 olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya 64 hasta dâhil edilmiş, ancak takip döneminde 5 hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma süresince takip edilen 59 hasta ile araştırma tamamlanmıştır.

3.2. Çalışma düzeni

Akım sitometri: Her hastadan etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alınan tam kan örneği 100'er mikrolitre porsiyonlar halinde polistren tüplere aktarıldı, üzerine CD4-ECD, CD8-PC7, HLA DR-PB, CD38-A750, CD3-FITC, CD45-KrO monoklonal antikorları (Beckman Coulter Navios, USA) test kiti prosedüründe belirtildiği şekilde (100 mikrolitre) işaretli monoklonal antikorlar ilave edildi, 20 dakika karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra tüpler TQ-Prep cihazına yerleştirildi, her kan örneğine sırasıyla lizis solüsyonu ve tespit solüsyonu eklenerek akım sitometre çalışmasına uygun hale getirildiler. Tüpler raklara yerleştirilip akım sitometre (Beckman Coulter Navios, USA) cihazından geçirildi. Lökosit popülasyonu kaplanarak, CD3+CD4+, CD3+CD38+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD38+CD8+, CD3+HLA-DR+ T lenfositler belirlendi.

Çalışma süresince, hastaların rutin tetkikleri sırasında yapılan testlerden HIV-RNA, hemoglobin, ALT, AST, kreatinin ve BUN değerleri kayıt edilmiştir.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. CD38 ve HIV-RNA normal dağılıma uymadığı için korelasyon testi öncesi karekök transformasyonu uygulandı. Sonra Pearson korelasyon analizi ile HIV-RNA değerleri, CD4⁺ T lenfosit sayısı, CD38⁺ T lenfosit oranı ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranı arasında tedavi öncesi, 3 ve 6. aylarda korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar arasında çalışma süresi boyunca HIV-RNA değerleri, CD4⁺ T lenfosit sayısı, CD38⁺ T lenfosit oranı ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranı arasında fark olup olmadığı *Mann-Whitney U* testi ile araştırılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan HIV ile enfekte 59 hastanın 56'sı (%95) erkek ve 3'ü (%5) kadındı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $34,4 \pm 11,6$ (18-68) olarak saptandı.

Hastaların tedavi öncesi, 3 ve 6. aylarda bakılmış HIV-RNA değerleri, $CD4^+$ T lenfosit sayısı, $CD38^+$ T lenfosit oranı ve $HLA-DR^+$ T lenfosit oranına ait tanımlayıcı istatistiksel analiz sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki HIV-RNA, $CD4^+$ T lenfosit sayısı, $CD38^+$ T lenfosit oranı ve $HLA-DR^+$ T lenfosit oranlarının incelenmesi

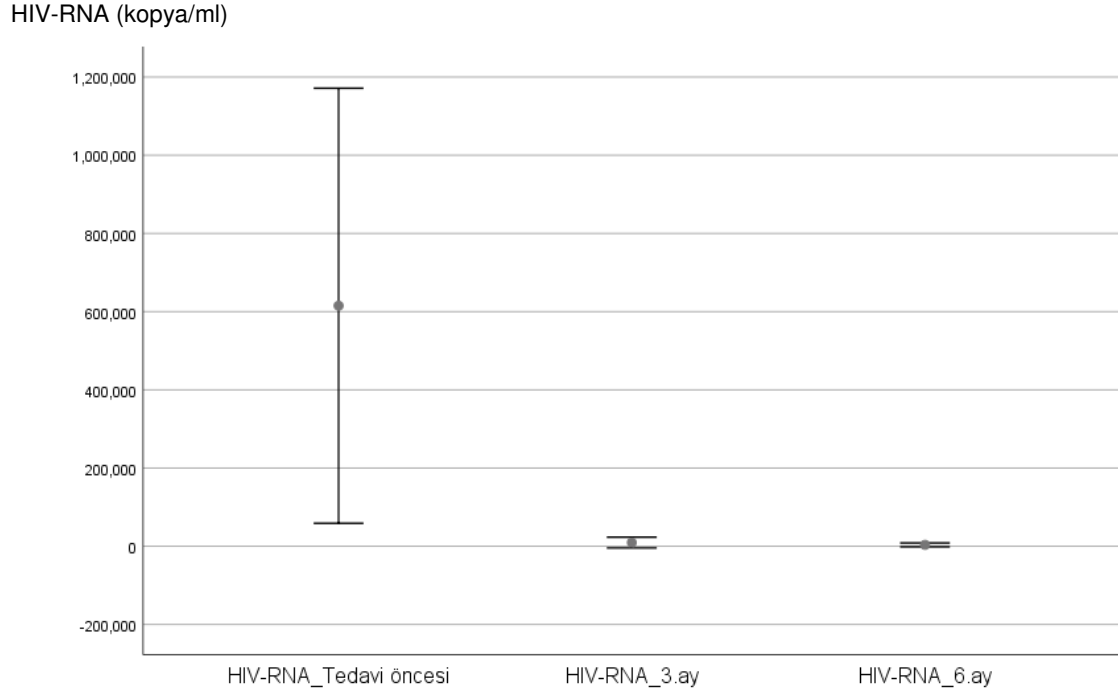
		Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	Standart sapma	P değeri
HIV-RNA (kopya/ml)	Tedavi öncesi	615123,78	103915	154	16270065	2134552,315	
	3. ay	9410,80	0	0	371000	53224,449	<0,01*
	6. ay	3561,73	0	0	134000	18656,033	<0,01**
$CD4^+$ T lenfosit sayısı (hücre/mm³)	Tedavi öncesi	363,39	375,00	6	899	216,503	
	3. ay	595,2373	591,00	4	1631	310,00936	<0,01*
	6. ay	683,51	693,00	17	1542	336,654	<0,01**
$CD38^+$ T lenfosit oranı (%)	Tedavi öncesi	48,3119	45,70	16,90	90,70	17,30362	
	3. ay	28,7220	24,30	8,00	83,20	15,55083	<0,01*
	6. ay	27,7271	21,40	8,70	75,20	16,58338	<0,01**
$HLA-DR^+$ T lenfosit oranı (%)	Tedavi öncesi	36,9966	36,20	9,90	70,00	12,35220	
	3. ay	28,4542	26,90	13,00	63,20	10,98135	<0,01*
	6. ay	22,7722	22,50	11,60	43,30	6,89643	<0,01**

* Tedavi öncesi ile 3. ay arasındaki istatistiksel ilişki

** Tedavi öncesi ile 6. ay arasındaki istatistiksel ilişki

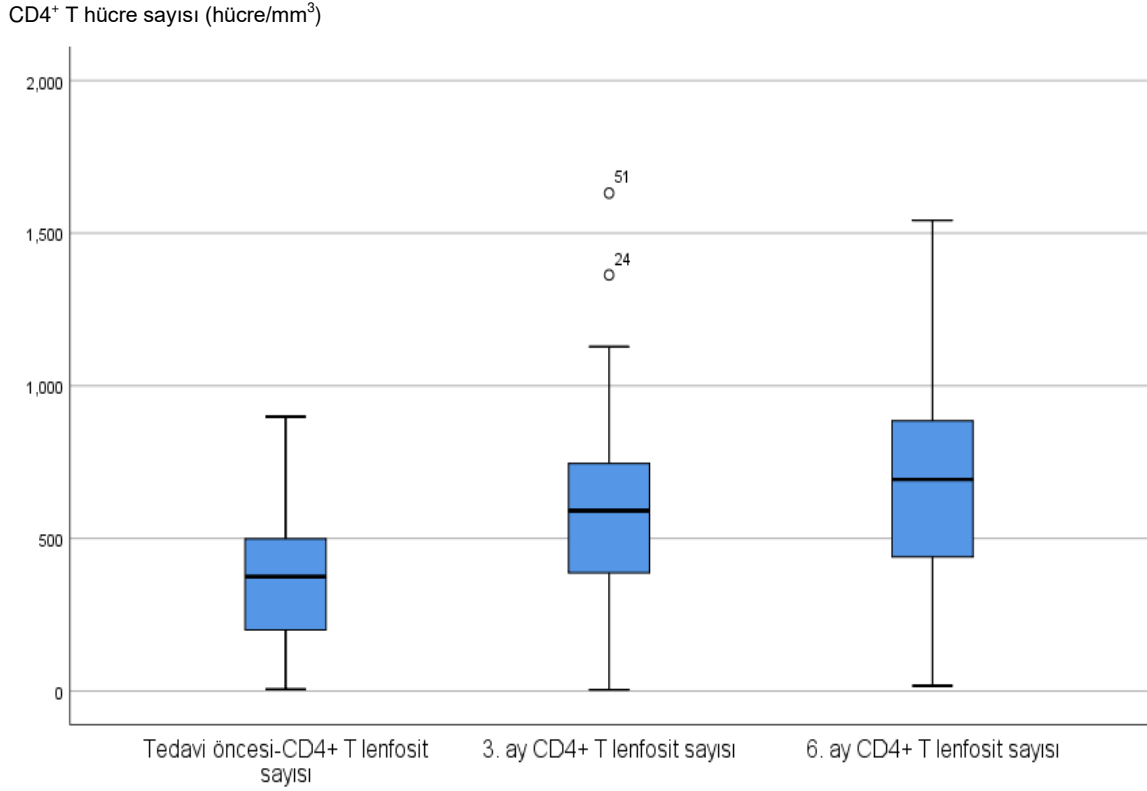
Hastaların tedavi başladıktan sonra ölçülen HIV-RNA ortalama değeri hem 3. hem de 6. ayda, tedavi öncesindeki HIV-RNA ortalama değerine göre azalma göstermiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,01$). Ancak, 3. aydaki

HIV-RNA ortalaması ile 6. aydaki ortalama HIV-RNA değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,20$) (şekil 6).



şekil 6. HIV-RNA değerlerinin incelenmesi

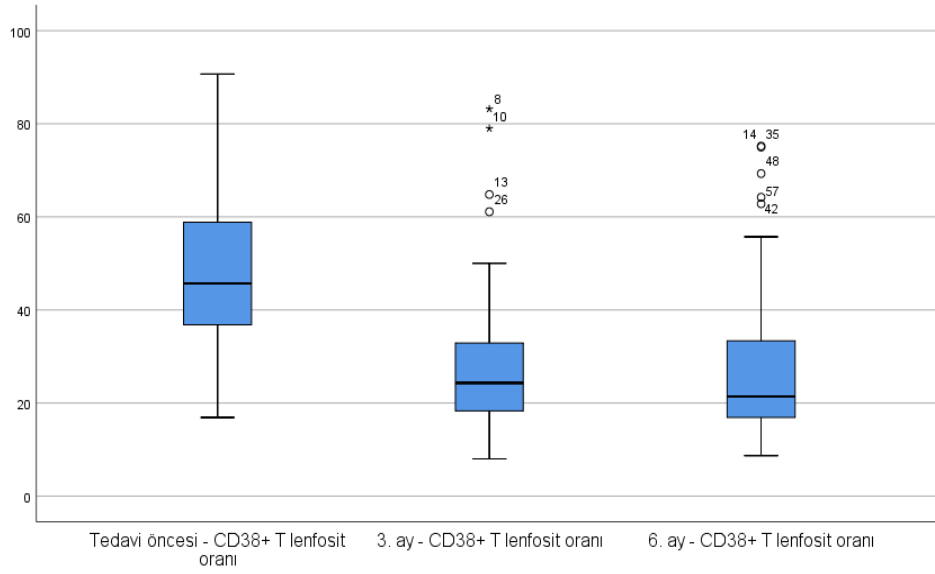
Çalışma süresi boyunca $CD4^+$ T lenfosit sayısı incelendiğinde, sürekli bir artış gösterdiği görülmektedir (şekil 7). Tedavi ncesindeki $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalaması ile hem 3. aydaki hem de 6. aydaki $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalaması arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Aynı zamanda $CD4^+$ T lenfosit sayısı ortalaması artışı 3. ay ile 6. ay arasında da anlamlı istatistiksel ilişki ortaya koymaktadır ($p=0,013$).



Şekil 7. CD4⁺ T lenfosit sayısının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.

Hastalara ait CD38⁺ T lenfosit oranlarının (%) çalışma süresi boyunca gösterdiği değişim Şekil 8'de gösterilmiştir. Hastaların CD38⁺ T lenfosit oranlarının ortalama değerleri zamansal olarak incelendiğinde, tedavi öncesindeki ortalama değerle hem 3. ay, hem de 6. ay arasında anlamlı istatistiksel azalma saptanmıştır ($p<0,01$). Ancak 3. ay ile 6. ay arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,15$).

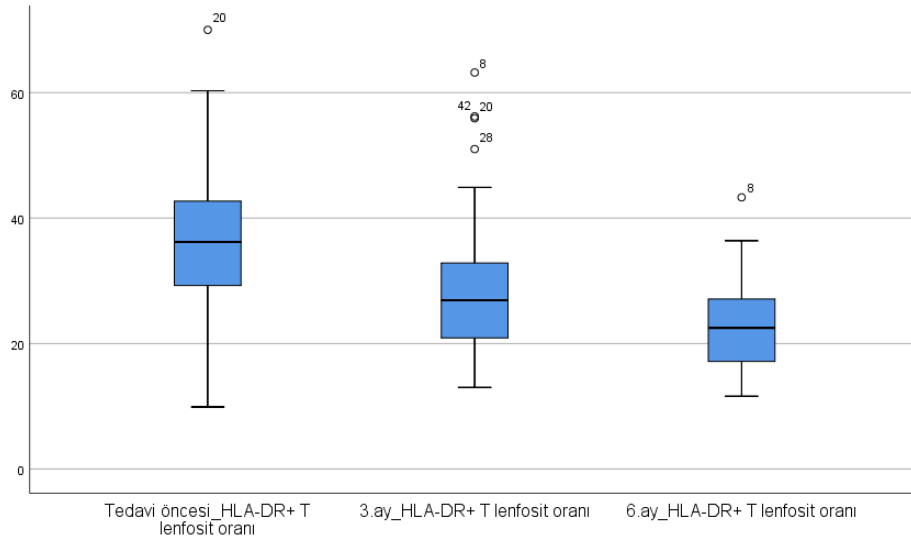
CD38⁺ T lenfosit oranı (%)



Şekil 8. CD38⁺ T lenfosit oranlarının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.

Hastaların HLA-DR⁺ T hücre oranı tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayda değerlendirilmiş ve tedavi boyunca azaldığı görülmüştür. HLA-DR⁺ T hücre oranlarının ortalama değerleri için, tedavi öncesi ile hem 3. ayda, hem de 6. ayda ölçülen değerler arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Aynı zamanda 3. ay ile 6. aya ait HLA-DR⁺ T hücre oranlarının ortalama değerleri arasında da anlamlı istatistiksel azalma saptanmıştır ($p<0,01$) (Şekil 9).

HLA-DR⁺ T lenfosit oranı (%)



Şekil 9. HLA-DR⁺T lenfosit oranlarının çalışma süresince değişiminin incelenmesi.

CD38⁺T lenfosit oranı ile HLA-DR⁺ T lenfosit oranının, HIV-RNA ortalaması ve CD4⁺ T lenfosit sayısı ile korelasyonu incelenmiştir. CD38⁺ T lenfosit oran ortalaması ile HIV-RNA ortalaması karşılaştırıldığında, tedavi öncesi değerlerin pozitif korelasyon gösterdiği (p<0,01), ancak tedavinin 3. ve 6. aylarında korelasyon göstermediği saptanmıştır (3.ay p=0,389 ; 6.ay p=0,360). HIV-RNA değerleri ve CD38⁺ T lenfosit oranı arasındaki ilişki Şekil 10'da gösterilmiştir.

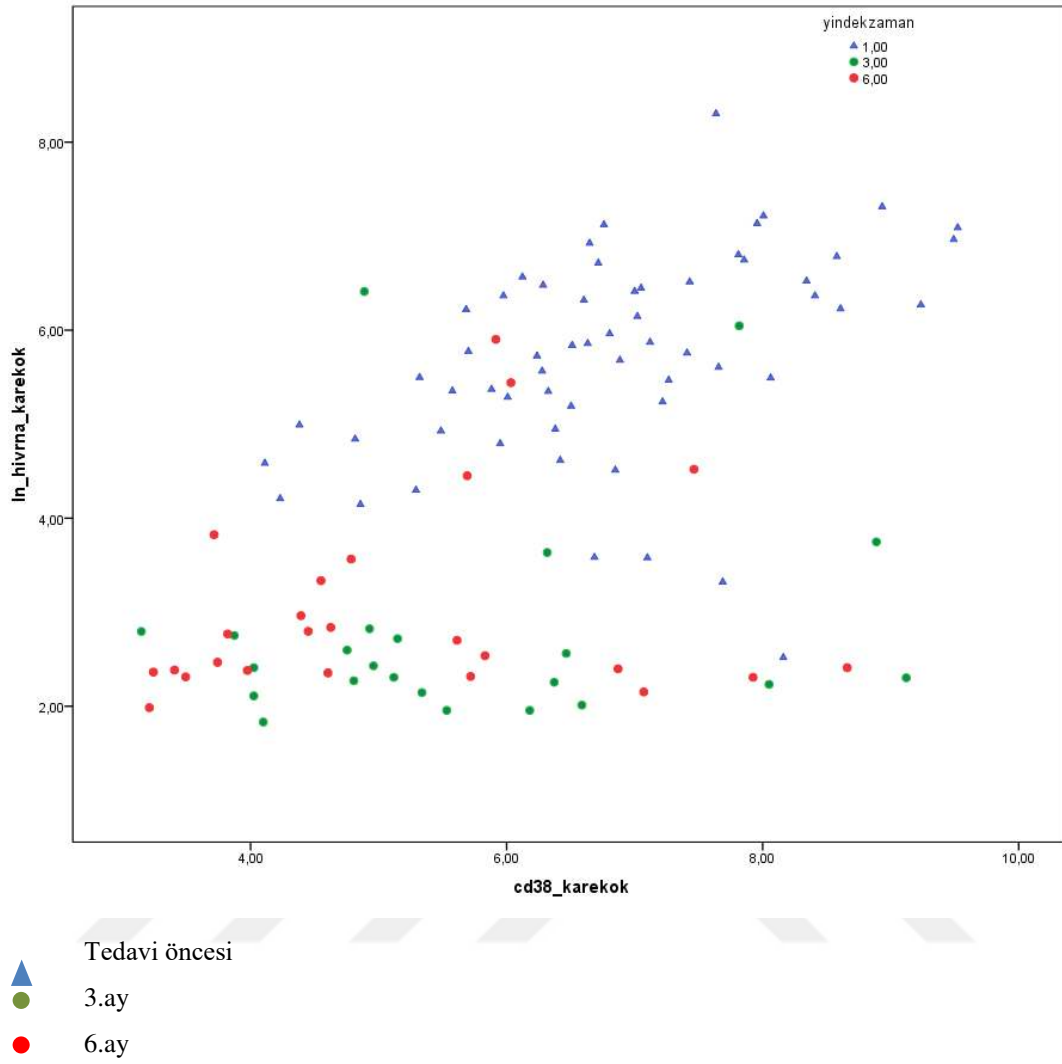
CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı karşılaştırıldığında çalışma süresince negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür (tedavi öncesi p<0,01 ; 3. ay p<0,01 ; 6. ayda p<0,05). CD38⁺ T hücre oranları ile HLA-DR⁺ T hücre oranları arasında sadece 3. ayda anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir (p<0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. CD38⁺ T lenfosit oran ortalaması ile HIV-RNA ortalaması, CD4⁺ T lenfosit sayısı ortalaması ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ortalama değerlerinin birbirleri ile korelasyon açısından incelenmesi

		CD38 ⁺ T lenfosit oranları		
		Tedavi öncesi	3.ay	6.ay
HIV-RNA	R	0,441	0,189	0,191
	P	0,000**	0,389	0,360
CD4 ⁺ T lenfosit sayısı	R	-0,584	-0,615	0,306
	P	0,000**	0,000**	0,018*
HLA-DR ⁺ T lenfosit oranları	R	0,233	0,276	0,192
	P	0,076	0,034*	0,145

*P<0,05

**P<0,01



Şekil 10. HIV-RNA değerleri ve CD38⁺ T lenfosit oranları arasındaki ilişki

HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA değerleri, CD4⁺ T lenfosit sayısı ve CD38⁺ T lenfosit oranı arasındaki korelasyon Tablo 9'da gösterilmiştir. HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA arasında çalışma süresince korelasyon olmadığı görülmüştür. HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında tedavi öncesi korelasyon saptanmamıştır ($p=0,150$). Ancak 3. ay ve 6. ayda bakılan HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD38⁺ T lenfosit oranı arasında sadece 3. ayda korelasyon saptanmıştır ($p=0,034$).

Tablo 9. HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA değerleri, CD4⁺ T lenfosit oranı ve CD38⁺ T lenfosit oranlarının korelasyon açısından incelenmesi

		HLA-DR ⁺ T lenfosit oranları		
		Tedavi öncesi	3. ay	6. ay
HIV-RNA	R	0,052	0,048	0,055
	P	0,696	0,829	0,792
CD4⁺ T lenfosit sayısı	R	-0,190	-0,451	-0,502
	P	0,150	0,000^{**}	0,000^{**}
CD38⁺ T lenfosit oranları	R	0,233	0,276	0,192
	P	0,076	0,034[*]	0,145

*P<0,05

**P<0,01

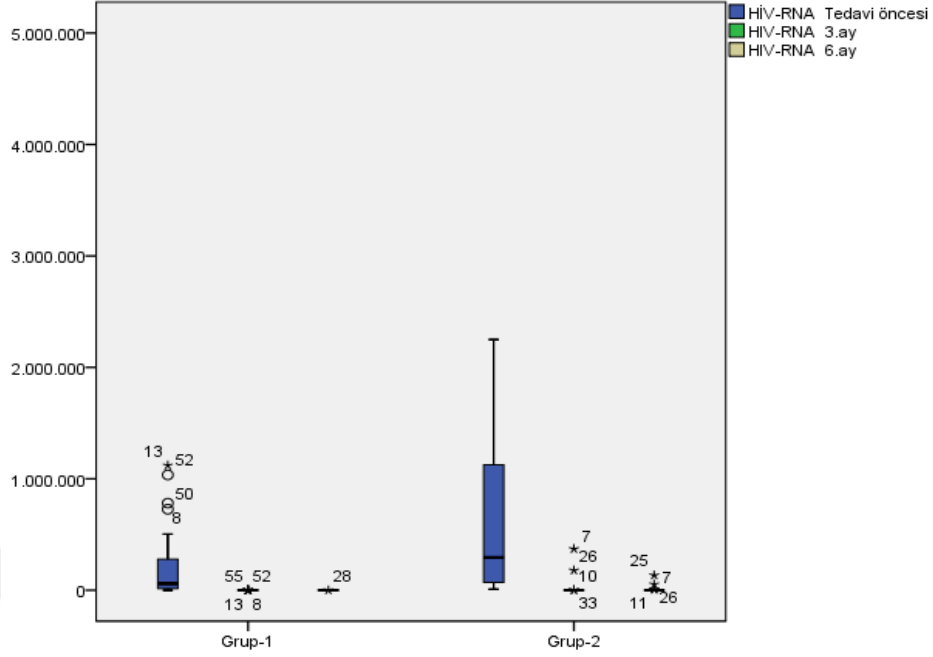
ART başlanan hastalarda, 6. ayda HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml altına inen hastalar (Grup 1) ile HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml üzerinde kalan (Grup 2) hastalara ait tanımlayıcı istatistik sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir. Grup 1'de bulunan 35 (%59,3) hastanın yaş ortalaması 33,4± 8 (20-63)'dir. Bu hastalardan 32'si erkek, 3'ü kadındır. Grup 2'de yer alan 24 (%40,7) hastanın yaş ortalaması 34,9± 9 (18-58)'dur. Grup 2'deki hastaların hepsi erkektir.

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HIV-RNA değerleri, CD4⁺ T lenfosit sayısı, CD38⁺T lenfosit oranı ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranının incelenmesi

	HIV- RNA (Kopya/ml)			CD4 ⁺ T lenfosit sayısı (hücre/mm ³)			CD38 ⁺ T lenfosit oranı (%)			HLA-DR ⁺ T lenfosit oranı (%)		
	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay	Tedavi öncesi	3. ay	6. ay
Grup 1 Ortalama	197103,63	23,49	1,51	409,40	640,03	753,91	44,39	27,19	26,44	37,94	27,70	21,85
Grup 2 Ortalama	1224736,50	23100,63	8753,71	296,29	529,91	580,83	54,02	30,95	29,60	35,61	29,55	24,11
Grup 1 Medyan	59000,00	0	0	434,00	609,00	747,00	42,4	23,80	20,50	38,10	23,30	21,70
Grup 2 Medyan	294350,50	70,50	191,00	299,50	477,50	489,50	51,75	26,55	22,15	35,45	31,05	23,60
Grup 1 Minimum	154	0	0	78,00	178	144	16,90	8,00	8,70	9,90	13,00	11,60
Grup 2 Minimum	10200	0	74	6,00	4	17	23,20	9,90	10,50	17,90	14,20	13,10
Grup 1 Maksimum	1120000	230	53	899,00	1631	1360	90,10	83,20	75,20	70,00	63,20	43,30
Grup 2 Maksimum	16270065	371000	134000	891,00	1128	1542	90,70	79,00	75,00	59,30	44,90	35,40
Grup 1 Standart sapma	298999,22	56,66	8,96	190,53	315,33	295,04	16,37	15,16	16,04	13,32	12,13	6,53
Grup 2 Standart sapma	3271693,99	82547,11	28814,37	237,94	296,41	371,83	17,36	16,17	17,50	10,90	91,19	7,33
P değeri	0,003	<0,01	<0,01	0,205	0,184	0,141	0,589	0,301	0,483	0,485	0,179	0,339

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HIV-RNA değerlerinin karşılaştırması Şekil 11'de gösterilmiştir. Grup 1'deki hastaların HIV-RNA değerleri Grup 2'deki hastalara göre tedavi öncesi, 3.ayda ve 6.ayda anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,01).

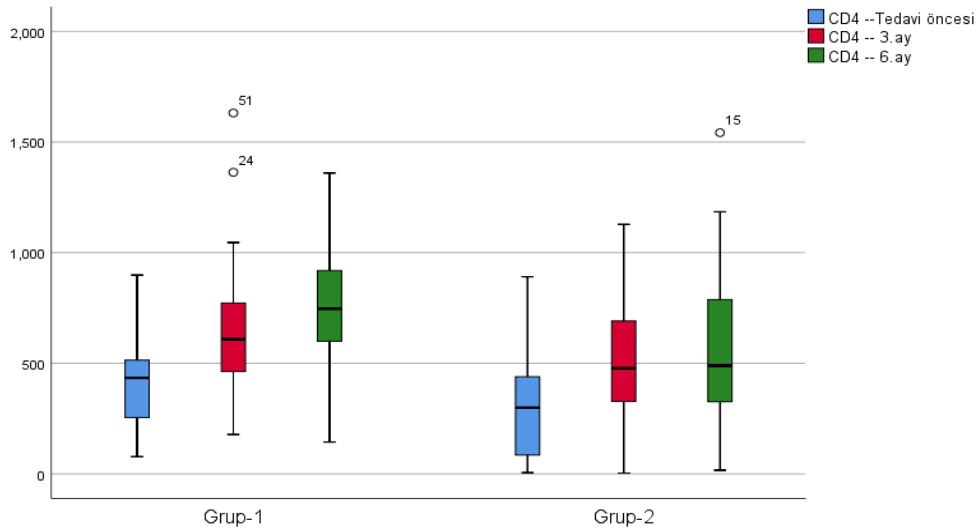
HIV-RNA (kopya/ml)



Şekil 11. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HIV-RNA değerlerinin incelenmesi

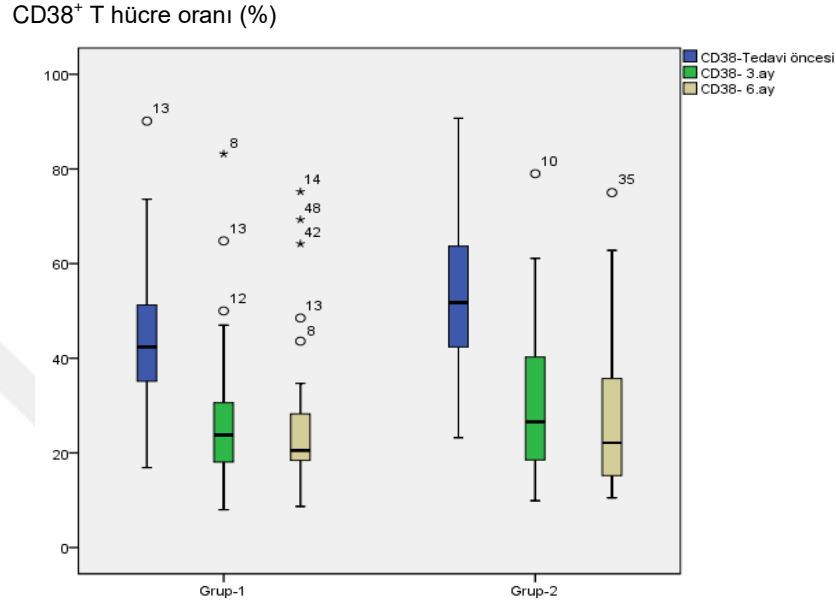
Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD4⁺ T lenfosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tedavi öncesi p=0,205 ; 3.ay p=0,184 ; 6.ay p=0,141) (Şekil 12).

CD4⁺ T lenfosit sayısı (hücre/mm³)



Şekil 12. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD4⁺ T lenfosit sayılarının karşılaştırılması

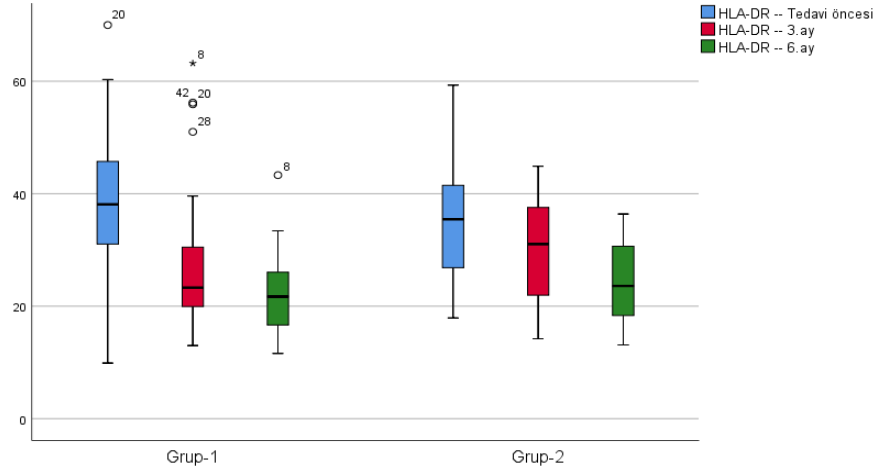
Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD38⁺ T lenfosit oranları karşılaştırıldığında ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (tedavi öncesi p=0,589; 3.ay p=0,301; 6.ay p=0,483). Ancak, Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi CD38⁺ T lenfosit oranı, Grup 1'e göre yüksek saptanmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD38⁺ T lenfosit oranlarının incelenmesi

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi, 3. ay ve 6. ayda ölçülen HLA-DR⁺ T lenfosit oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tedavi öncesi p=0,485; 3.ay p=0,179 ; 6.ay p=0,339) (Şekil 14).

HLA-DR⁺ T lenfosit oranı (%)



Şekil 14. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların HLA-DR⁺T lenfosit oranlarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 59 hasta arasında 14 (%23,73) hastada HIV dışında eşlik eden başka bir enfeksiyon veya hastalık saptanmıştır; bunlar sıklık sırasına göre Tablo 11'de verilmiştir. Hastaların kalan 45'inde (%76,27) ek bir hastalık tespit edilmemiştir.

Tablo 11. Eşlik eden durum ve aktif enfeksiyonlar.

Eşlik eden durum ve aktif enfeksiyonlar	Sayı (Oran %)
Ek hastalık yok	45 (76,27)
Sifilis	4 (6,77)
Hepatit B	3 (5,08)
Tüberküloz	2 (3,38)
Oral kandidoz	1 (1,69)
Beyin apsesi	1 (1,69)
CMV gastroenteriti	1 (1,69)
Epilepsi	1 (1,69)
Astım	1 (1,69)

Hastaların başlangıç ART rejimleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Başlangıç ART rejimleri

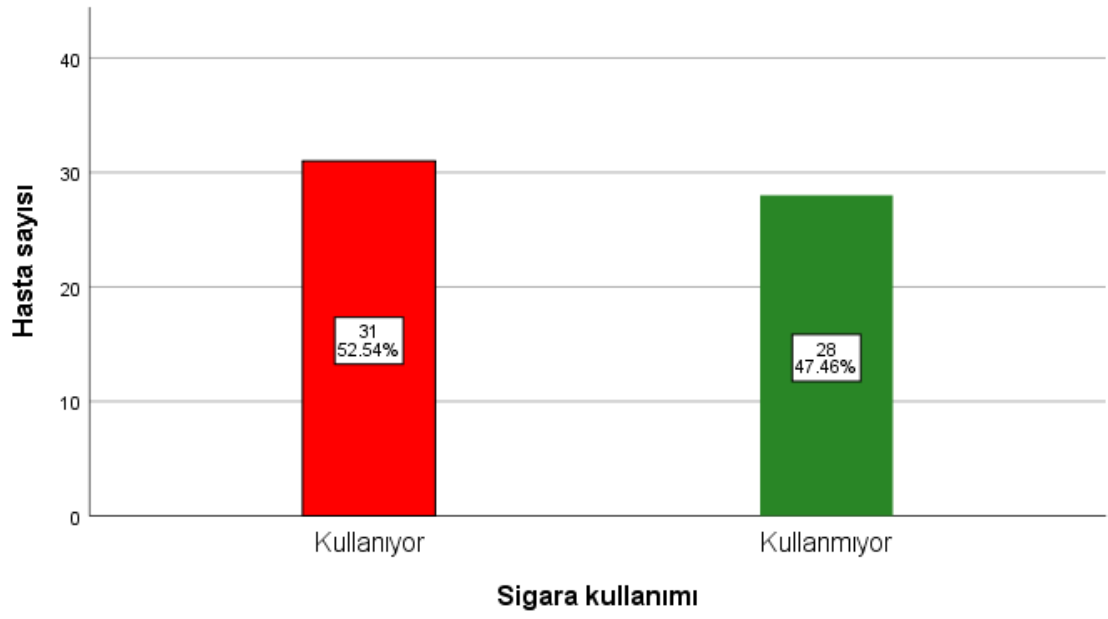
Başlangıç ART rejimi	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Elvitegravir/kobisistat/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid	27	45,8
Tenofovir disoprosil/Emtrisitabin+ Dolutegravir	27	45,8
Abakavir/Lamivudin/Dolutegravir	3	5,1
Dolutegravir + Lamivudin	2	3,4
Toplam	59	100

Çalışma süresince 33 (%55,9) hastada ilaç değişikliği yapılmıştır. Tedavi değişikliğinin nedenleri incelendiğinde, 17 hastada (%51,5) ilaça bağlı istenmeyen etki gelişmesi, 12 hastada (%36,4) hastanın tek tablet kullanma isteği ve 4 hastada ise (%12,1) antiretroviral direnç (emtrisitabine direnç) tespit edilmesi nedeniyle ilaç değişikliği yapıldığı saptanmıştır. Grup 1'de yer alan 15 hastada, Grup 2'de ise 18 hastada ilaç değişikliği yapıldığı belirlenmiştir. ART değişikliği sonrası başlanan ilaçlar Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tedavi değişikliği sonrası başlanan ART rejimleri

Tedavi değişikliği sonrası başlanan ART rejimleri	Hasta (n)	Oran (%)
Bikitegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid	21	63,63
Abakavir/Lamivudin/Dolutegravir	8	24,24
Dolutegravir + Lamivudin	1	3,03
Elvitegravir/kobisistat/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid	1	3,03
Tenofovir disoprosil/Emtrisitabin+Raltegravir	1	3,03
Darunavir+Ritonavir+Dolutegravir	1	3,03
Toplam	33	100

Çalışmaya katılan hastaların 31'i (%52,54) sigara kullanmakta iken, 28'i (%47,46) ise sigara kullanmıyordu (Şekil 15). Sigara kullanan hastalarla kullanmayan hastaların CD38⁺ T lenfosit oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (tedavi öncesi p= 0,18; 3.ay p=0,23; 6.ay p=0,28).



Şekil 15. Sigara kullanımı

5. TARTIŞMA

HIV enfeksiyonunun patogeneğinde, çeşitli viral enfeksiyonlara benzer şekilde, enfeksiyonun erken evrelerinde başlayan ve B, T (CD4, CD8) ve NK hücrelerinin katıldığı immün aktivasyon önemli rol oynar^{1,2}. HIV-1 enfeksiyonunda ortaya çıkan bu immün aktivasyonun en önemli göstergeleri, CD8⁺ ve CD4⁺ T lenfositleri üzerindeki CD38 ile HLA-DR moleküllerinin ekspresyonunun artışıdır¹⁻⁵. Aslında, enfeksiyon sırasında viral klerensin sağlanması için immün aktivasyon bir dereceye kadar gereklidir^{6,7}. Ancak HIV-1 enfeksiyonu sırasında CD8⁺ T lenfositleri başta olmak üzere T lenfositlerde ortaya çıkan bu aşırı ve kronik immün aktivasyon, hastalığın progresyonu, yüksek HIV-RNA, AIDS ve ölüm ile pozitif korelasyon gösterirken, CD4⁺ T hücre sayısı ve fonksiyonları ile negatif korelasyon göstermektedir^{2-5,8-12}. ART almakta olan HIV pozitif hastaları kapsayan çeşitli çalışmalarda, düşük düzeyde viral replikasyon devam ettiği takdirde, CD4⁺ T lenfosit sayısında beklenen artışın yetersiz kaldığı ve bu olgularda lenfosit aktivasyonunun devam ettiği bildirilmiştir^{7,9,12}. Hatta bu çalışmalardan bazılarında, CD8⁺ T lenfosit aktivasyonunun, HIV-1 enfeksiyonunun seyrini HIV-RNA ve/veya CD4⁺ T lenfositlerinin sayısına göre daha iyi öngördüğü belirtilmektedir.

Günümüzde ART sayesinde HIV/AIDS tedavisinde büyük başarı sağlanmıştır^{15,86}. ART başladıktan sonra viral replikasyonun baskılandığı HIV-1 hastalarında immün aktivasyon göstergelerinin düzeyi tedavi sonrasında, tedaviden önceki düzeylere kıyasla azalmaktadır^{80-10,85}. Bu çalışmalarda tedavi öncesinde yüksek düzeyde bulunan CD8⁺ T hücrelerinin yüzeyindeki CD38 ve HLA-DR düzeyleri ve/veya yoğunluklarının, etkili tedavinin başlanmasını izleyen HIV-RNA azalması ile korele bir şekilde düştüğü bildirilmektedir. Ancak, bu hastalarda ART başladıktan sonra CD4⁺ T hücre sayı ve fonksiyonlarının düzelmesi, immün aktivasyon göstergelerinden biraz daha gecikmeli olarak ortaya çıkmaktadır. ART almakta iken tedavinin kontrollü bir şekilde kesildiği hastaların değerlendirildiği bir çalışmada immün aktivasyon göstergelerinin yeniden yükseldiği gösterilmiştir⁸⁷.

HIV pozitif hastaların takibi için günümüzdeki rehberler (EACS, DHHS, WHO) ART başlanan hastaların tedavisinin etkinliğini, yan etki takibini veya yeni gelişen durumların saptanabilmesi için her 3 veya 6 ayda bir kontrol muayene ve laboratuvar

tetkikler ile değerlendirilmesini önermektedir⁸⁸. Tedavi etkinliğinin takibinde en önemli parametreler HIV-RNA ve CD4⁺ T lenfosit sayısıdır. Ancak, bu testlerin bazı dezavantajları vardır. Öncelikle çalışılması için uygun alt yapının olması gerekir, bu nedenle bütün hastanelerde bu tetkiklerin yapılması mümkün olmayabilir. Aynı zamanda CD4⁺ T lenfosit sayısı immün sistemin durumunu tam ve kesin olarak yansıtmayabilir; ayrıca bu sayı genetik farklılık, stres, sigara, egzersiz ve gebelik gibi bir çok faktörlerden etkilenebilir⁸⁹. Diğer taraftan ART alan hastalarda viral başarısızlık olsa bile CD4⁺ T lenfosit sayısında her zaman azalma görülmemektedir⁹⁰. Bazı hastalarda CD4⁺ T lenfosit sayısı stabil seyrederek veya yükselme de görülebilir.

Bu nedenlerle HIV pozitif hastaların takibinde kullanılabilmek üzere daha düşük maliyetli, kolay ve hızlı sonuç veren, hastalığın prognozunu iyi gösterebilen testlere ihtiyaç vardır.

HIV-RNA testi tedavi etkinliğinin takibinde altın standartlar arasında yer alır ve hem HIV/AIDS tedavi rehberleri, hem de bir çok ülke tarafından önerilen testler arasındadır^{21,30,60}. Ancak maliyetinin yüksek olması nedeniyle gelir düzeyi düşük veya hasta sayısının çok fazla olduğu ülkelerde yüksek maliyet nedeniyle önemli bir maddi yük oluşturduğu belirtilmektedir⁹¹. Türkiye Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) 28.04.2021 tarihinde yenilenmiş test fiyatlarına göre bir adet HIV-RNA testinin fiyatı 123,05 TL, bir adet CD38 testinin veya HLA-DR testinin fiyatı ise 34,13 TL olarak bildirilmiştir⁹².

Türkiye'de 1985 yılından 2019 yılı sonuna kadar bildirilen HIV pozitif olgu sayısı dikkate alınırsa, 26164 HIV/AIDS olgusu için yılda ortalama 4 kez yapılan HIV-RNA testinin 1 yıllık maliyeti 12.877.920,8 TL'ye ulaşmaktadır. Diğer bir deyişle, tedavi etkinliği ve hastalık progresyonunu göstermek için HIV-RNA kadar yüksek doğrulukla kullanılabildiği takdirde CD38 testinin maliyeti HIV-RNA testi için harcanan miktarın dörtte birine düşecektir. HIV-RNA testinin fiyatı CD38 testine göre yaklaşık 4 kat daha pahalıdır ve çalışılması için ayrı bir tüpe kan örneği alınması gerekir. Halbuki CD38 ve HLA-DR testleri rutin tetkiklerin yapılması sırasında, CD4⁺ T ve CD8⁺ T lenfosit testleri için alınan kan tüplerinde de çalışılabilmektedir. Coetzee ve ark. da CD38 takibinin HIV hastalığının progresyonunu ve ART kullanan hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi için standardize yöntemler arasına katılabileceğini bildirmişlerdir⁹¹.

Ülkemizde HIV-RNA testlerinin raporlanması 1 veya 2 haftayı bulmaktadır. CD38⁺ T hücre sayısı testi ise, CD4⁺ T hücre sayısı ile aynı gün içinde, yani hastanın kontrol edildiği gün raporlanmakta ve hastaların tekrar hastaneye gelmesine gerek kalmamaktadır⁹³.

Çalışmamızın amacı immün aktivasyon molekülü olan CD38'in HIV pozitif hastaların değerlendirilmesinde potansiyel faydasını ve rutin yapılan testlerin yerine bazı koşullarda kullanılıp kullanılamayacağına belirlemektir. HIV pozitif hastalarda CD8⁺ T lenfositler üzerinde CD38 ekspresyonunun artmasını Giorgi ve arkadaşları ilk defa 1989 yılında saptamıştır⁷⁵. 1990'lı yılından itibaren HIV/AIDS hastalarında CD38 molekülü ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. CD4⁺ T lenfosit ve CD8⁺ T lenfositlerde CD38 ekspresyonunun artması genellikle hastalığın ilerlemesi ile ilişki bulunmuştur⁹⁰. Özellikle de ilerlemiş HIV enfeksiyonu ve AIDS döneminde olan hastalarda CD38 ekspresyonunun daha yüksek olduğu görülmüştür. İmmün sistemin aktifleşmesini gösteren diğer göstergelere göre CD38'in HIV hastalığının ilerlemesini daha iyi gösterdiği saptanmıştır⁶⁵.

Donmuş hücre örnekleri ile yapılan başka bir çalışmada da, T lenfositlerde CD38 ekspresyonu ile HIV-RNA değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁹⁴. Bu da hem taze hem de donmuş örneklerde CD38 ekspresyonu ile HIV hastalığının ilerlemesini göstermekte kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmaya 59 hasta dahil edilmiş, ancak sağlıklı kontrol grubu alınmamış, lenfosit aktivasyonu olması beklenen HIV pozitif hasta grubu incelenmiştir. Birçok çalışmada sadece CD8⁺ T lenfositler üzerindeki CD38 ekspresyonu araştırıldığı halde, çalışmamızda CD38 ekspresyonuna hem CD8⁺, hem de CD4⁺ T lenfositler üzerinde bakılmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi bakılan HIV-RNA ile CD38⁺ T hücre düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (p<0.01). Bu çalışmada HIV pozitif hastalarda ART'ye cevabın değerlendirilmesi esnasında, HIV-RNA düzeyindeki azalmaya paralel olarak CD38⁺ T lenfosit oranında da, tedavi öncesi değerlere kıyasla ilk 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (p<0,01). Çalışmamızda, tedavi öncesindeki değerlere kıyasla hem CD38⁺ T lenfosit oranı hem de HIV-RNA düzeyi, tedavinin 3. ve 6. ayında azalma göstermektedir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (CD38 p<0,01; HIV RNA p<0,01). Çalışmaya katılan hastalarda HIV-RNA

düzeyi tedavinin 3. ayında 36 (%61), 6. ayında ise 35 (%59,32) hastada 50 kopya/ml altında bulunmuştur. Ancak, yapılan ölçümlerde azalma saptandığı halde, CD38⁺ T lenfosit oranları ve HIV-RNA düzeyinin, 3. ay ile 6. ay arasındaki azalan değerleri arasında korelasyon gözlenmemektedir (3. ayda p=0,389; 6. ayda p=0,360). Nattawat ve ark. tarafından yapılan çalışmada da CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında negatif korelasyon olduğu, ama HIV-RNA değerleri ile korelasyon olmadığı saptanmıştır⁹⁰. Günümüzdeki ART moleküllerinin viral replikasyonu hızlı baskılamasının bir sonucu olarak immün aktivasyonun da güçlü bir şekilde baskılanması mümkün olabilmektedir. Bu baskılayıcı etki ART kullanıldığı süreçte devam eder ancak ilk bir kaç aydan sonra, zaten zayıflamış olan immün aktivasyon düzeyi nedeniyle nispeten daha az belirgindir. Bizim çalışmamız tedavinin erken dönemini kapsamaktadır, dolayısıyla 3. ayda CD38⁺ T lenfosit oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmesine rağmen, 3. ve 6. aylar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının muhtemel nedeni ART nedeniyle güçlü baskılanma olabilir.

CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında tedavi öncesinde (p<0,01), 3. ayda (p<0,01) ve 6. ayda (p<0,05) negatif korelasyon tespit edilmiştir. Beran ve arkadaşlarının yaptığı ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun da dahil edildiği çalışmada, CD38⁺ T lenfosit oranına tedavi öncesinde ve tedavinin 12. ayında bakılmıştır⁹⁷. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, tedavinin 12. ayında CD38⁺ T lenfosit oranının anlamlı derecede azaldığı, tedavi öncesindeki CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında korelasyon bulunduğu, ancak bu parametreler arasında 12. ayda korelasyon saptanmadığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada HIV pozitif hastalarda ART sonrasında viral baskılanmaya rağmen, 12. aydaki CD38⁺ T lenfosit oranının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Yazarlar, CD38 ekspresyon düzeyinin viral replikasyon ve dolayısıyla HIV rezervuarını yansıtan bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir.

Beklendiği üzere, ART alan hastalarda CD4⁺ T lenfosit sayısı tedavi öncesi ile 3. ay (p<0,01) ve 3. ay ile 6. ay (p=0,013) arasında artış göstermektedir ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuçlar, HIV enfeksiyonu olan hastalarda ART'ye cevabın izlenmesinde CD38⁺ T lenfosit oranı takibinin, HIV-RNA ve CD4⁺ T lenfosit sayısı takibine benzer şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesinde yapılan ölçümlerde, HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA düzeyi ve CD4⁺ T lenfosit sayısı ayrı ayrı karşılaştırılmış, ancak HLA-DR⁺ T lenfosit oranı diğer parametreler arasında korelasyon saptanamamıştır (p=0,15). Bununla birlikte, ART başlandıktan sonraki kan örneklerinde yapılan ölçümlerde, HLA-DR⁺ T hücre oranı ve CD4⁺ T hücre sayısı arasında, tedavinin 3. ve 6. ayındaki sonuçlar için negatif korelasyon gözlenmiştir (p<0,01). HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD38 ekspresyonu arasında ancak tedavinin 3. ayında korelasyon (p=0,034) saptanmıştır. Her iki parametre de immün aktivasyonu gösterdiğinden, korelasyon göstermeleri beklenmektedir. Çalışmamızda, HLA-DR⁺ T lenfosit oranlarında tedavi öncesi değerlere göre 3. ayda, 3. aydaki değerlere göre 6. ayda azalma saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Kestens ve arkadaşları semptomatik ve asemptomatik HIV pozitif hastalardaki CD8⁺ T lenfositler üzerinde hem HLA-DR hem de CD38 ekspresyonunu kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır⁹⁸. Çalışmamızda HLA-DR⁺ T lenfosit oranının HIV-RNA değerleri ve CD4⁺ T lenfosit sayısı ile korelasyon göstermese bile, tedavi sırasında anlamlı derecede azaldığı dikkati çekmektedir. HLA-DR⁺ T lenfosit oranının azalması, ART alan hastalarda viral baskılanma ve immün aktivasyonun azalmasıyla açıklanabilir.

Şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmada, yüksek HIV-RNA ve CD38⁺ T lenfosit oranının tedavi başarısızlığı ile ilişkisi gösterilmiştir^{90,99}. Çalışmamızda Grup 1'deki hastalara ait HIV-RNA düzeylerinin Grup 2'deki hastalara göre tedavi öncesi (p=0,003), 3. ayda ve 6. ayda anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,01). Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD38⁺ T lenfosit oranları karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi CD38⁺ T lenfosit oranı, Grup 1'e göre yüksek bulunmuştur. Ancak Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD38⁺ T lenfosit oranlarında tedavi öncesi, 3. ayda ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (p>0,05). ART öncesindeki HIV-RNA düzeyinin, tedavi başarısını değiştirebilecek bir parametre olduğu bazı çalışmalarda, bazı antiretroviral ajanlar için gösterilmiştir^{30,60}. Ancak günümüzde kullanılmakta olan ART ajanlarının çoğunun viral yük üzerine hızlı etki etmesi ve yüksek genetik bariyer özellik taşıması nedeniyle, viral yükü yüksek olan hastalarda dahi etkin tedavi sağlanması mümkün olabilmektedir. Bizim çalışmamızda HIV-RNA eşik değeri olarak, genellikle kabul gören 50 kopya/ml düzeyinin alınması, immün aktivasyonun güçlü bir şekilde baskılanmış olduğu bir düzeyi yansıtabilir.

Dolayısıyla, günümüzde oldukça etkin moleküller içeren ART seçimine bağlı olarak, bizim hastalarımızdaki immün aktivasyon düzeyinin, hem Grup 1, hem de Grup 2'deki hastalardagüçlü bir şekilde baskılanmış olabileceği düşünülmüştür. Hem bu nedenle, hem de çalışma tasarımının altı aylık takip süresinin kısa olması nedeniyle, iki grup arasında fark tespit edilememiş olabilir. Düşük CD4 sayısının tedavi başarısızlığı ile ilişkisi önceden yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır¹⁰⁰. Ancak çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların CD4⁺ T lenfosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (tedavi öncesi p=0,205 ; 3.ay p=0,184 ; 6.ay p=0,141). Bu durum da, çalışmanın 6 ay gibi nispeten kısa bir süreyi kapsamaması ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. HLA-DR⁺ T lenfosit oranları için Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (tedavi öncesi p=0,485; 3.ay p=0,179 ; 6.ay p=0,339).

Çalışmamızdaki bulgulara dayanarak, CD38⁺ T lenfosit oranı ile HLA-DR⁺ T lenfosit oranının, HIV-RNA ve CD4⁺ testlerine benzer şekilde HIV pozitif hastaların değerlendirilmesinde kullanılmak üzere umut verdiği söylenebilir. Her iki testin maliyeti, HIV-RNA düzeyine göre daha düşük olduğundan, CD38⁺ T lenfosit ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranı HIV pozitif hastaların ART etkinliğinin takibi için kullanılabilir. Ancak, altın standart testlerle uzun vadede kıyaslandığı daha çok hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. CD38⁺ T lenfosit oranı ART başlanan HIV pozitif hastalarda tedavi öncesi değerlere göre tedavinin 3. ve 6. aylarında tedrici olarak azalma göstermiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,01$).
2. ART başlanan HIV pozitif hastalarda CD38⁺ T lenfosit oranı, tedavinin 3. ayında ve 6. ayında yapılan ölçümlerde azalma göstermekle birlikte, 3. ve 6. aydaki ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,15$).
3. HIV pozitif hastalarda ART başlanmadan önceki dönemde, HIV-RNA değerleri ile CD38⁺ T lenfosit oranı arasında korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Çalışmanın 3. ve 6. aylarında bu değerler arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,5$).
4. ART başlanan HIV pozitif hastalarda tedavi öncesinde, 3. ayda ve 6. ayda yapılan ölçümlerde CD38⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (tedavi öncesi $p<0,01$; 3. ayda $p<0,01$; 6. ayda $p<0,05$).
5. CD38⁺ T lenfosit oranının HIV pozitif hastaların ART'ye cevabının belirlenmesinde yol gösterici olabileceği kanaatine varılmıştır. Ancak daha uzun süren ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. ART başlanan HIV pozitif hastalarda HLA-DR⁺ T lenfosit oranında tedavi öncesi ile 3. ay ve 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı istatistiksel azalma saptanmıştır ($p<0,5$).
7. ART başlanan HIV pozitif hastalarda HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile HIV-RNA arasında çalışma süresince korelasyon bulunmamıştır ($p>0,5$).
8. ART başlanan HIV pozitif hastalarda HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasında tedavi öncesi korelasyon saptanmamıştır ($p=0,15$); ancak tedavinin 3. ayında ve 6. aydanegatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$).
9. ART başlanan HIV pozitif hastalarda HLA-DR⁺ T lenfosit oranı ile CD38⁺ T lenfosit oranı arasında ancak tedavinin 3. ayında korelasyon saptanmıştır ($p=0,034$).
10. Bu çalışma sonuçlarına dayanarak, HLA-DR⁺ T lenfosit oranının HIV pozitif hastaların ART etkinliğinin takibinde kullanılabileceği söylenebilir. Ancak, daha geniş hasta populasyonunda ve daha uzun vadede yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

11. ART başlanan hastalarda, 6. ayda HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml altına inen hastalar (Grup 1, n=35) ile HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml üzerinde kalan hastalar (Grup 2, n=24) kıyaslandığında, tedavi öncesindeki, 3. aydaki ve 6. aydaki ortalama HIV-RNA değerinin, Grup 1'deki hastalarda Grup 2'deki hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların $CD4^+$ T lenfosit sayıları karşılaştırıldığında $CD4^+$ T lenfosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tedavi öncesi $p=0,205$; 3.ay $p=0,184$; 6.ay $p=0,141$).
12. ART başlanan HIV pozitif hastalarda, 6. ayda HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml altına inen hastalar (Grup 1) ile HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml üzerinde kalan hastalar (Grup 2) kıyaslandığında, tedavi öncesindeki $CD38^+$ T lenfosit oranı Grup 2'de Grup 1'e göre daha yüksek bulunmuş, ama istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,589$). Tedavinin 3. ayında ve 6. ayında da bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,5$).
13. ART başlanan HIV pozitif hastalarda, 6. ayda HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml altına inen hastalar ile HIV-RNA düzeyi 50 kopya/ml üzerinde kalan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup için HLA-DR⁺ T lenfosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tedavi öncesi $p=0,485$; 3.ay $p=0,179$; 6.ay $p=0,339$).
14. ART başlanan HIV pozitif hastalarda, ilk altı ay içinde, “tedavi başarısızlığı” kriteri olarak HIV-RNA düzeyi > 50 kopya/ml olarak alındığında, HIV-RNA düzey takibinin tedavi başarısızlığının değerlendirilmesinde güvenilir bir gösterge olduğu bu çalışmada da gösterilmiş, ancak $CD4^+$ T lenfosit sayısı, $CD38^+$ T lenfosit oranı ve HLA-DR⁺ T lenfosit oranının, HIV-RNA eşik düzeyinin 50 kopya/ml olarak alındığında, ilk altı aydaki tedavi etkinliğini öngörmek açısından HIV-RNA kadar güvenilir olmadığı düşünülmüştür.
15. Günümüzdeki ART moleküllerinin viral replikasyonu hızlı baskılamasının bir sonucu olarak immün aktivasyonun da güçlü bir şekilde baskılanması, tedavinin erken döneminde, bu çalışma için 3. ayda $CD38^+$ T lenfosit oranının anlamlı düzeyde azalmasına yol açmış görünmektedir. Ancak 3. aydan itibaren ART'ye bağlı baskılayıcı etkinin ilk aylara göre belirgin bir fark ortaya koymadığı düşünülmektedir.

16. Lenfositler üzerinde CD38 ekspresyonunun artmasının NAD'in tükenmesine ve erken hücre yaşlanmasına neden olduğu önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır. Uzun süre (en az 2 yıl) tedavi alan HIV pozitif hastalarda CD38 ekspresyonu ile kronik hastalıklar arasındaki ilişki ve CD38 inhibitörleri ile erken yaşlanmanın ve kronik hastalıkların önlenmesi yönünde çalışmalar yapılabilir.
17. ART başlanan HIV pozitif hastalarda tedavi etkinliğinin takibinde altın standartlar arasında yer alan HIV-RNA testi, maliyetinin yüksek olması nedeniyle gelir düzeyi düşük veya hasta sayısının çok fazla olduğu ülkelerde önemli bir maddi yük oluşturmaktadır. Ülkemizde de hasta sayısının her yıl arttığı göz önüne alındığında, ART etkinliğinin takibinde kullanılabilecek güvenilir ve ucuz yöntemlerin bulunması ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV.** Elevated CD38 antigen expression on CD38+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ T cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* **1997**;16:83-92.
2. **Bofill M, Mocroft A, Lipman M, Medina E, Borthwick NJ, Sabin CA, et al.** Increased number of primed activated CD8+CD38+CD45RO+ T-cells predict the decline of CD4+ T cells in HIV-1 infected patients. *AIDS***1996**; 10:827-834.
3. **Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, et al.** Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine receptor usage. *J Infect Dis***1999**; 179:859-70.
4. **Deeks SG, Kitchen CMR, Liu L, Guo H, Gascon Ron, Narváez AB, et al.** Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of Viral Load. *Blood***2004**;104: 942-947.
5. **Levacher M, Hulstaert F, Tallet S, Ullery S, Pocidalo JJ, Bach BA.** The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value. *Clin Exp Immunol***1992**;90:376–382.
6. **Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R.** Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol***2002**;2:251-262.
7. **Hua S, Lécuroux C, Sáez-Cirión A, Pancino G, Girault I, Vermisse P, et al.** Potential role for HIV-specific CD38-/HLA-DR+ CD8+ T cells in viral suppression and cytotoxicity in HIV controllers. *PLoS ONE***2014**;9: e101920.
8. **Resino S, Bellón JM, Gurbindo MD, Muñoz-Fernández MA.** CD38 expression in CD8+ T cells predicts virological failure in HIV Type 1-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis***2004**;38:412-417.
9. **Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Bredt B, Hagos E, Lampiris H, Deeks SG.** T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in Human Immunodeficiency Virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis***2003**;187:1534-43.
10. **Wellons MF, Ottinger JS, Weinhold KJ, Gryszowka V, Sanders LL, Edwards LJ, et al.** Immunological profile of Human Immunodeficiency Virus-infected patients during viral remissions and relapse on antiretroviral therapy. *J Infect Dis***2001**;183:1522-5.
11. **Carbone A, Dolcetti R, Gloghini A, et al.** Immunophenotypic and molecular analyses of acquired immune deficiency syndrome-related and Epstein-Barr virus-associated lymphomas: a comparative study. *Hum Pathol***1996**;27:133-46.
12. **Eggena MP, Barugahare B, Okello M, Mutyala S, Jones N, Ma Y, et al.** T cell activation in HIV-seropositive Ugandans: Differential associations with viral load, CD4+ T cell depletion, and coinfection. *J Infect Dis* **2005**;191: 694-701.
13. **Kallings LO.** The first postmodern pandemic: 25 years of HIV/AIDS. *Journal of Internal Medicine***2008** ; 4:182-67.

14. **Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Laurent AG, Dauguet C, Katlama C, Rouzioux C, et al.** Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* **1986**;233:343-6.
15. **WHO.** HIV/AIDS Fact sheets. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> . Erişim tarihi: 28.06.2021.
16. **T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.** HIV-AIDS istatistik. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html#:~:text=01%20Ocak%20%2D%2031%20Aral%C4%B1k%202020,%2C13'%C3%BC%20yabanc%C4%B1%20uyrukludur> . Erişim tarihi: 28.06.2021.
17. **Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, Klatzmann D, Champalimaud JL, Montagnier L.** Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* **1986**;233:343-6.
18. **Nayana AI, Purva PS, Supriya MP, Sameer DS, Sujata SL, Preeti RM.** HIV-2 Infection: Where Are We Today? *J Glob Infect Dis* **2013**;5: 110-113.
19. **Tang JW, Chan PKS.** HIV Manual 2007. Erişim adresi: <https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/01.htm> . Erişim tarihi: 28.06.2021.
20. **Joseph MW, Kristen KD, Robert JG, Christopher WL, Julian WBJ, Swanstrom R, Burch CL, Kevin MW.** Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome. *Nature* **2009**; 460: 711-716.
21. **Gökengin D, Kurtaran B, Korten B, Tabak F, Ünal S.** *HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı*. Sürüm 1.0: 3. Erişim adresi: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2018/11/HIV_AIDS-El-Kitab%C4%B1.pdf . Erişim tarihi: 28.06.2021.
22. **Picchio GR, Gulizia RJ, Wehrly K, Chesebro B, Mosier DE.** The Cell Tropism of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Determines the Kinetics of Plasma Viremia in SCID Mice Reconstituted with Human Peripheral Blood Leukocytes. *J Virol* **1998**; 72: 7707.
23. **Hashemi FB, Barreto K, Bernhard W, Hashemi P, Lomness A, Sadowski I.** HIV Provirus Stably Reproduces Parental Latent and Induced Transcription Phenotypes Regardless of the Chromosomal Integration Site. *J. Virol* **2016**;90:5302-5314.
24. **Goto T, Nakai M, Ikuta K.** The life-cycle of human immunodeficiency virus type 1. *ScienceDirect* **1998**; 29: 123-138.
25. **Güven SG, Ünal S.** HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri, Sınıflandırılması ve Hastaların ilk Değerlendirmesi. *Flora Dergisi* **2001**; 8:2-4.
26. **Moir S, Connors M, Fauci AS.** The immunology of human immunodeficiency virus infection. In: **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Eds.** *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition*. Philadelphia: Elsevier, **2015**: 1526-1540.
27. **Deeks SG, Walker BD.** Human Immunodeficiency Virus Controllers: Mechanisms of Durable Virus Control in the Absence of Antiretroviral Therapy. *Immunity* **2007**;27:406-16
28. **Hoursburgh CR, Jason J, Longini IM, et al.** Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *The Lancet* **1989**;2:637-9.

29. **Centers for Disease Control and Prevention. AIDS defining conditions.** Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/livingwithhiv/opportunisticinfections.html>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
30. **EACS guidelines.** Version 10.1 Erişim adresi; <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
31. **Eckhardt BJ, Gulick RM. Infectious Diseases.** 4th Ed, Boston: Elsevier Ltd, 2017.
32. **Eggleston JS, Nagalli S.** Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *StatPearls Publishing*. Last Update: 07.04.2021. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
33. **Charles M.** AZT (Zidovudine) Just a Step Away From FDA Approval for AIDS Therapy. *JAMA* 1987;257:1281-1282.
34. **Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Günthard FH, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012;308(4):387-402.
35. **Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL.** Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018; 4: 72–79.
36. **Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Edward JM, Gray A, Wainberg M.** Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One* 2013; 8: e79981.
37. **Barbarino JM, Kroetz DL, Altman RB, Klein TE.** PharmGKB summary: abacavir pathway. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014. 24: 276–282.
38. **Thomas SA, Bye A, Segal MB.** Transport characteristics of the anti-human immunodeficiency virus nucleoside analog, abacavir, into brain and cerebrospinal fluid. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:947-53.
39. **De Clercq E.** Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int. J Antimicrob Agents* 2009;33:307-320.
40. **Jamois C, Riek M, Schmitt C.** Potential Hepatotoxicity of Efavirenz and Saquinavir/Ritonavir Coadministration in Healthy Volunteers. *Arch Drug Inf* 2009; 2: 1–7.
41. **Kumbasar Karaosmanoğlu H, Altuntaş Aydın Ö, Çevik E, Nazlıcan Ö.** HIV/AIDS Hastalarında Efavirenz Kullanımına Bağlı Gelişen Nöropsikiyatrik Yan Etkiler. *Flora Dergisi* 2010; 12-18.
42. **Matthew FC, Urban MF, Venter F, Wessels T, Krause A, Gray GE, Luchters S, Viljoen DL.** Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Res Ther* 2006; 3:11.
43. **Barlow ML, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, Fairlie L, Kabugho E, Kamthunzi P, Kinikar A, Mbengeranwa T, Msuya L, Sambo P, Patel K, Barr E, Jean PP, Violari A, Mofenson L, Palumbo P, Benjamin HC.** Nevirapine- Versus Lopinavir/Ritonavir-Based Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Infants and Young Children: Long-term Follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2016;63:1113-1121.
44. **Clotet B, Van DVM, Negredo E, Reiss P.** Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:79-84.

45. **Sax PE.** FDA Approval: Etravirine. *AIDS Clin Care* **2008**; 20:17-8
46. **Geretti AM.** editor. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. Chapter 3. Resistance to protease inhibitors. London: Mediscript; **2006**; 18-21. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249765/>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
47. **Rathbun RC, Chief Editor: Bartlett J.** What are the adverse effects of protease inhibitors in antiretroviral therapy of HIV infection? *Medscape* **2019**; 8-12
48. **Sax PE.** FDA approval: darunavir. *AIDS Clin Care* **2006**; 18:71.
49. **Tsibris AMN, Hirsch MS.** Antiretroviral therapy for Human Immunodeficiency Virus infection. In: **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.** Eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition*. Philadelphia: Elsevier, **2015**; 1622-1641.
50. **Metifiot M, Marchant C, Pommier Y.** HIV integrase inhibitors: 20-year landmark and challenges. *Adv Pharmacol*: Elsevier Ltd. **2013**; 67:75-105
51. **Robert AS, Dana NR, Vincent HW, Christopher GZ, Song J, Khardiata MD, Seydi M, Geoffrey SG.** Comparison of the Antiviral Activity of Bictegravir against HIV-1 and HIV-2 Isolates and Integrase Inhibitor-Resistant HIV-2 Mutants. *Antimicrob Agents Chemother* **2019**; 12:28-36.
52. **Jacobson K, Ogbuagu O.** Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients compared to nonnucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting A retrospective cohort study. *Medicine* **2018**; 97:43-48.
53. **De Clercq E.** Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents* **2009**; 33:307-320.
54. **Zeuli J, Rizza S, Bhatia R, Temesgen Z.** Bictegravir, a novel integrase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Drugs of Today* **2019**; 11:669-682.
55. **Erkekoğlu P.** İnsan İmmünoyetmezlik Virüsü-1 (HIV-1) Tedavisinde Giriş İnhibitörleri ve Toksik Etkileri. *FABAD J Pharm. Sci* **2018**; 43:41-58.
56. **Bernardino JI, Arribas JR.** Antiviral Therapy. In: **Cohan J, Powderly WG, Opal SM.** Eds. *Infectious Diseases, 4th edition*. Philadelphia: Elsevier, **2017**; 918-926. e1.
57. **Shilpa S, Homayoon K.** Maraviroc: a new CCR5 antagonist. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **2014**; 7:9-19.
58. **Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA.** The use of plasma HIV-RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS* **1999**; 13:797-804
59. **Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR.** Plasma viral load and CD4⁺ T lymphocytes as prognostic markers of hiv-1 infection. *Annals of Internal Medicine* **1997**; 126: 946-54.
60. **HHS Adult ART Guidelines, 2021.** Erişim adresi: <https://aidsetc.org/resource/hhs-adult-art-guidelines-initial-therapy>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
61. **Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al.** CD4⁺ T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* **2003**; 163:2187-2195.
62. **Moore RD, Keruly JC.** CD4⁺ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:441-446.

63. **Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al.** Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS* **2010**;24:2469-2479.
64. **Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G, Levey RH, Schlossman SF.** Discrete stages of human intrathymic differentiation: analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* **1980**; 77:1588 –1592.
65. **Liqi L, Jie W, Qian Y, Xiuqiao X, Yuanshuai H.** The role of CD38 in HIV infection. *AIDS Research and Therapy* **2021**; 18: 11-14
66. **Mehta K, Shahid U, Malavasi F.** Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J* **1996**; 10:1408 –1417.
67. **Howard M, Grimaldi JC, Bazan JF et al.** Formation and hydrolysis of cyclic ADP-ribose catalyzed by lymphocyte antigen CD38. *Science* **1993**; 262:1056 –1059.
68. **Murray MF, Nghiem M, Srinivasan A.** HIV infection decreases intracellular nicotinamide adenine dinucleotide. *BiochemBiophys Res Commun* **1995**; 212:126 –131.
69. **Murray MF, Srinivasan A.** Nicotinamide inhibits HIV-1 in both acute and chronic in vitro infection. *BiochemBiophys Res Commun* **1995**; 210:954 –959.
70. **Savarino A, Bottarel F, Malavasi F, Dianzani U.** Role of CD38 in HIV-1 infection: an epiphenomenon of T-cell activation or an active player in virus/host interactions? *AIDS* **2000**;14:1079-1089.
71. **Dianzani U, Malavasi F.** Lymphocyte adhesion to endothelium. *Crit Rev Immunol* **1995**; 15:167 –200.
72. **Malavasi F, Funaro A, Roggero S, Horenstein A, Calosso L, Mehta K.** Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today* **1994**;15:95-7.
73. **Zupo S, Rugari E, Dono M, Tadorelli G, Malavasi F, Ferrarini M.** CD38 signaling by agonistic monoclonal antibody prevents apoptosis of human germinal center B cells. *Eur J Immunol* **1994**;24:1218-22.
74. **Ausiello CM, La Sala A, Ramoni C, Urbani F, Funaro A, Malavasi F.** Secretion of IFN-gamma, IL-6, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and IL-10 cytokines after activation of human purified T lymphocytes upon CD38 ligation. *Cell Immunol* **1996**; 173:192 –197.
75. **Giorgi JV, Detels R.** T-cell subset alterations on HIV-infected homosexual men: NIAID multicenter AIDS cohort study. *Clin Immunol Immunopathol* **1989**; 52:10-18
76. **Giorgi JV, Ho HN, Hirji K, Chou CC, Hultin LE, Rourke SO, Park L, Margolick JB, Ferbas J, Phair JP.** CD8+ lymphocyte activation at human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: development of HLA-DR+ CD38- CD8+ cells is associated with subsequent stable CD4+ cell levels. *J Infect Dis* **1994**;17:775-81.
77. **Mocroft A, Bofill M, Lipman M, Medina E, Borthwick N, Timms A, Batista L, Winter M, Sabin CA, Johnson M, Lee CA, Phillips A, Janossy G.** CD8+, CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *AIDS* **1997**;14:158-62.
78. **Bürgisser P, Hammann C, Kaufmann D, Battegay M, Rutschmann OT.** Expression of CD28 and CD38 by CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Exp Immunol* **1999**;115:458-63.

79. **Hultin LE, Matud JL, Giorgi JV.** Quantitation of CD38 activation antigen expression on CD8⁺ T cells in HIV-1 infection using CD4 expression on CD4⁺ T lymphocytes as a biological calibrator. *Cytometry* **1998**; 33:123-32.
80. **Hua S, Lécureux C, Sáez-Cirión A, Pancino G, Girault I, Versmisse P, Boufassa F, Taulera O, Sinet M, Lambotte O, Venet A.** Potential Role for HIV-Specific CD38⁺/HLA-DR⁺ CD8⁺ T Cells in Viral Suppression and Cytotoxicity in HIV Controllers. *PLoS ONE* **2014**; 9: e101920.
81. **Savarino A, Bottarel F, Calosso L, Feito MJ, Bensi T, Bragardo M, Rojo JM, Pughese A, Abbate I, Capobianchi MR, Dianzani F, Malavasi F, Dianzani U.** Effects of the human CD38 glycoprotein on the early stages of the HIV-1 replication cycle. *FASEB J* **1999**; 13:2265–2276.
82. **Bajnok A, Ivanova M, Rigó J, Toldi G.** The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Cells* **2020**; 9:228-23668.
83. **Kestens L, Vanham G, Vereecken C, Vandenbruaene M, Vercauteren G, Colebunders RL, Gigase PL.** Selective increase of activation antigens HLA-DR and CD38 on CD4⁺ CD45RO⁺ T lymphocytes during HIV-1 infection. *Clin Exp Immunol* **1994**; 95:436-41.
84. **Kestens L, Vanham G, Gigase P, Young G, Hannet I, Vanlangendonck F, Hulstaert F, Bach BA.** Expression of activation antigens, HLA-DR and CD38, on CD8 lymphocytes during HIV-1 infection. *AIDS* **1992**; 6:793-7.
85. **Rosso R, Fenoglio D, Terranova MP, Lantieri F, Risso D, Pontali E, et al.** Relevance of CD38 expression on CD8 T cells to evaluate antiretroviral therapy response in HIV-1-infected youths. *Scand J Immunol* **2010**; 71:45-51.
86. **GBD 2015 HIV Collaborators.** Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* **2016**; 3: e361–87.
87. **García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, et al.** Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* **1999**; 13:F79-F86
88. **Njuguna AN, Juma KK, Waihenya RK, Mpoke S, Mbuchi M, Muthami L, Mathaai R, Otieno P and Nyakundi P.** Research Article Open Access CD38 as Surrogate Marker for HIV Infection in Antiretroviral Naïve and Antiretroviral Experienced Patients in Kenya. *Advances in Molecular Diagnostics* **2016**; 12: 6-11
89. **Farhadian M, Mohammadi Y, Mirzaei M, Shirmohammadi KN.** Factors related to baseline CD4⁺ cell counts in HIV/AIDS patients: comparison of poisson, generalized poisson and negative binomial regression models. *BMC Res Notes* **2021**; 14: 110-114
90. **Onlamoon N, Tabprasit S, Suwanagoolb S, Louisirirotchanakul S, Ansarid AA, Pattanapanyasat K.** Studies on the potential use of CD38 expression as a marker for the efficacy of anti-retroviral therapy in HIV-1-infected patients in Thailand. *Virology* **2005**; 341: 238 – 247
91. **Coetzee LM, Tay SS, Lawrie D, Janossy G, Glencross DK.** From Research Tool to Routine Test: CD38 Monitoring in HIV Patients. *Clinical Cytometry* **2009**; 76B: 375–384
92. **Sağlık Uygulama Tebliği.** Erişim adresi; <https://www.saglikaktuel.com/haber/28-nisan-2021-degisiklik-tebligleri-islenmis-guncel-2013-sut-sgk-71760.htm>. Erişim tarihi: 28.06.2021.
93. **Glencross DK, Janossy G, Coetzee LM, Lawrie D, Scott LE, Sanne I, McIntyre JA, Steven W.** CD8/CD38 Activation Yields Important Clinical Information of Effective Antiretroviral Therapy: Findings from the First Year of the CIPRA-SA Cohort. *Clinical Cytometry* **2008**; 74:131-40.

94. Perfetto SP, John DM, Hawkes C, McCrary G, August B, Zhou S, Garner R, Matthew JD, Brown AE. CD38 expression on cryopreserved CD8⁺ T cells predicts HIV disease progression. *Clinical Cytometry* **1998**; 33: 133-137.
95. Almeida M, Cordero M, Almeida J, López A, Orfao A. CD38 on peripheral blood cells: The value of measuring CD38 expression on CD38⁺ T-cells in patients receiving highly-active anti-retroviral therapy. *Clin Appl Immunol Rev* **2002**; 2:307-320.
96. Almeida M, Cordero M, Almeida J, Orfao A. Relationship between CD38 expression on peripheral blood T-cells and monocytes, and response to antiretroviral therapy: A one year longitudinal study of a cohort of chronically infected ART-naive HIV-1 + patients. *Cytometry B Clin Cytom* **2007**; 72B: 22-33.
97. Beran O, Holub M, Spala J, Kalanin J, Stankova M. CD38 expression on CD8⁺ T cells in human immunodeficiency virus 1-positive adults treated with HAART. *Acta Virologica* **2003**; 47: 121 – 124.
98. Kestens L, Vanham G, Gigase P, Young G, Hanne I, Vanlangendonck F, Hulstaert F, Bach BA. Expression of activation antigens, HLA-DR and CD38, on CD8 lymphocytes during HIV-1 infection. *AIDS* **1992**;6:793-7.
99. Aldous LJ, Haubrich RH. Defining Treatment Failure in Resource-Rich Settings. *Current Opinion in HIV and AIDS* **2009**;4: 459–466.
100. Yishak L, Marcel M, Shahista J, Omololu A, Peter SN. Factors associated with antiretroviral treatment failure among people living with HIV on antiretroviral therapy in resource-poor settings: a systematic review and metaanalysis. *BMC* **2020**; 9: 292-298.