



HIV ile Yaşayan Bireylerde İmmunolojik ve İnflamatuvar Belirteçler ile Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Tuba Damar Çakırca¹, Mehmet Göktepe², Tayibe Bal³

1 Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

2 Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

3 Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Geliş: 28.09.2022; Revizyon: 01.12.2022; Kabul Tarihi: 02.12.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde (HİYB) immünolojik belirteçler olan CD4, CD8, CD4/CD8; inflamatuvar parametrelerden C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin, D-dimer; hemogram sonuçlarından elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve CRP/lenfosit oranı (CLR) değerleri ile karotis arter intima-media kalınlığı (CMT) arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu kesitsel, tek merkezli çalışmaya Haziran 2020- Kasım 2021 tarihleri arasında merkezimizde takipli, 18-40 yaş aralığında olup ek hastalığı (obezite, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon) olmayan, antiretroviral tedavi (ART) alan, HIV-RNA'sı negatif olan (viral suprese) 49 HİYB dahil edildi. Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Her hastanın CMT ölçümü B-mode Ultrasonografi ile yapıldı. Subklinik ateroskleroz için CMT cut-off değeri 0.9 mm kabul edildi.

Bulgular: Olguların medyan ART kullanım süresi 19 (8-43) ay, medyan CD4 sayısı 605 (438-913) hücre/ μ L, sağ CMT ölçüm medyan değeri 0.48 mm (0.42-0.58) ve sol CMT medyan değeri 0.46 mm (0.41-0.58) olarak saptandı. Hiçbir hastada plak formasyonu gözlenmedi. Medyan CMT ile ART kullanım süresi arasında pozitif ve düşük orta düzeyde ($\rho=0.341$, $p=0.016$), medyan CMT ile yaş arasında ise pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($\rho=0.517$, $p<0.001$). Medyan CMT ile CD4, CD4/CD8 oranı, D-dimer, CRP, prokalsitonin, sedimentasyon, lökosit, NLR, PLR ve CLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın hepsinde CMT değeri normal sınırlarda saptanmış olup, hiçbir hastada plak formasyonu görülmedi. İmmünolojik ve inflamatuvar belirteçler ile CMT arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte ART kullanım süresi ve yaş arttıkça, CMT değerinin de arttığı bulundu.

Anahtar kelimeler: HIV, CMT, İnflamasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1220964

Yazışma Adresi / Correspondence: Tuba Damar Çakırca, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye e-mail: dr.tubadamar@gmail.com

Investigation of the Relationship Between Immunological and Inflammatory Markers and Carotid Artery Intima-Media Thickness in People Living with HIV

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to determine whether there is a relationship between carotid artery intima-media thickness (CIMT) with immunological (CD4, CD8, CD4/CD8) and inflammatory parameters [C-reactive protein (CRP), Erythrocyte sedimentation rate (ESH), procalcitonin, D dimer, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and CRP/lymphocyte ratio (CLR)] in young people living with HIV (PLWH).

Methods: This cross-sectional, single-center study included 49 PLWH who were followed up in our center between June 2020 and November 2021 and aged between 18-40 years, receiving antiretroviral therapy (ART), viral suppressed and without such comorbidities (obesity, cardiovascular disease, diabetes mellitus, hypertension). Demographic, anthropometric and laboratory data of the patients were recorded. CIMT measurement of each patient was performed by B-mode Ultrasonography. The CIMT cut-off value for subclinical atherosclerosis was accepted as 0.9 mm.

Results: The median duration of ART use of the cases was 19 (8-43) months, the median CD4 count was 605 (438-913) cells/ μ L, the median value of the right CIMT was 0.48 mm (0.42-0.58), and the median value of the left CIMT was 0.46 mm (0.41-0.58). No plaque formation was observed in the patients. There was a positive and low moderate correlation between median CIMT and duration of ART use ($\rho=0.341$, $p=0.016$), and a positive and moderate correlation between median CIMT and age ($\rho=0.517$, $p<0.001$). No significant correlation was found between median CIMT and CD4 count and CD4/CD8 ratio, or between median CIMT and D-dimer, CRP, procalcitonin, sedimentation, leukocytes, NLR, PLR, CLR.

Conclusion: CIMT value was found within normal range and plaque formation was not observed in the patients included in this study. No relationship was found between immunological and inflammatory markers with CIMT. However, it was determined that the CIMT value increased as the duration of ART use and age increased.

Keywords: HIV, CIMT, Inflammation.

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) primer olarak bağışıklık sistemini hedef alan bir retrovirüstür. Etkin antiretroviral tedavilerin (ART) olmadığı dönemde hastalar, Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromuna (AIDS) ilerleyerek fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmekteydi. Ancak güncel ART' ler sayesinde HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış ve tedavi edilebilir kronik bir enfeksiyon haline gelmiştir¹. Bununla birlikte yaşam beklentisi artan HIV ile yaşayan bireyler (HİYB), artık AIDS ile ilişkili olmayan, bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir².

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) HIV ile enfekte bireyleri etkileyen en sık dört hastalıktan biri olup HİYB'de daha erken yaşta ortaya çıkabilmekte ve ART'ye rağmen mortalite oranlarını arttırmaktadır². Bu nedenle ileride gelişebilecek olası komplikasyon risklerinin önceden belirlenip, önlem alınması hasta takibinde hayati önem taşımaktadır. HİYB'de KVH riskini öngörmek için

Framingham ve D:A:D (Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs) skorlama sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. Bununla birlikte Framingham risk skoru verileri genel toplumdaki elde edilmiş olup, HIV hastalarında yetersiz kalabilmekte ve sadece 30 yaş üzeri hastalarda önerilmektedir. D:A:D skorlama sistemi HIV hasta kohortlarından elde edilmiş olup HİYB'ye spesifiktir ancak bu skorlamanın da genç hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Genç HİYB'lerde sublinik ateroskleroz oranları, HIV ile enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek saptanmış olup⁵, gençlerde sublinik aterosklerozu belirlemek ve KVH riskini öngörmek için hasta başı uygulanabilecek non-invaziv yöntemlerden karotis arterin intima-media kalınlığının ölçülmesi (CIMT) etkili bir yöntem olarak önerilmiştir⁶.

Kronik inflamasyon endotel disfonksiyonuna neden olarak, birçok kardiyovasküler hastalığın ortak altta yatan patolojisi olan ateroskleroz

gelişimine zemin hazırlamaktadır⁷. HİYB’de tedaviye rağmen kronik inflamasyon devam ettiği için, bu hasta grubunda klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik aterosklerozun geliştiği bildirilmektedir⁶. Ek olarak, bazı inflamatuvar belirteçlerin düzeyi HİYB’de yüksek oranda saptanmış olup, bu durum artmış KVH riski ile ilişkilendirilmiştir^{8,9}.

Cluster of differentiation (CD)4 ve CD8 sayımı ile CD4/CD8 oranı HIV hasta takibinde yaygın kullanılan immünolojik durum göstergeleridir. CD4/CD8 oranı ne kadar düşükse, immun aktivasyon yani devam eden kronik inflamasyon o kadar şiddetlidir. HİYB’de görülen bu immun aktivasyon aterosklerozu tetiklemekte olup, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hasta grubunda KVH riskini arttırmaktadır^{10,11}.

Bu bilgilerden yola çıkılarak HIV ile yaşayan genç bireylerde olası KVH riskini öngörmek için, uygulaması kolay, hızlı ve maliyet etkin yöntemlerin belirlenmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Literatürde immünolojik ve çeşitli inflamatuvar belirteçlerin KVH’ı öngörmede kullanımının etkili olduğuna dair çalışmalar mevcut olmakla beraber; HİYB’de prokalsitonin, NLR, PLR ve CLR belirteçlerinin CIMT ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada HIV ile yaşayan genç bireylerde immünolojik belirteçler olan CD4, CD8, CD4/CD8; inflamatuvar parametrelerden C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin, D-dimer; hemogram sonuçlarından elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve CRP/lenfosit oranı (CLR) değerleri ile CIMT arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu kesitsel, tek merkezli çalışmaya, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma hastanesinde Haziran 2020-Kasım 2021 tarihleri arasında takipli, 18-40 yaş aralığında olup ek hastalığı (obezite, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus,

hipertansiyon) olmayan, ART alan, HIV-RNA’sı negatif olan (viral suprese) hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), ART kullanım süreleri, antropometrik ölçüm verileri (boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi), klinik özellikleri, alışkanlıkları (sigara, alkol) ile laboratuvar bulguları (hemogram, CRP, ESH, prokalsitonin, D-Dimer, CD4, CD8, CD4/CD8) kaydedildi.

Hemogram ve CRP sonuçları kullanılarak, her hasta için NLR, PLR ve CLR oranları hesaplandı. Her hastanın CIMT ölçümü aynı radyolog tarafından yüksek çözünürlüklü B-mode Ultrasonografi ile yapıldı. Hastalar sırt üstü konumda iken, sağ ve sol arteria karotis communisin posterior duvarında longitudinal olarak ölçüm yapıldı. Ölçümler sağ ve sol arteria karotis communisin her biri için üç defa yapılarak toplamda elde edilen altı ölçümün ortalaması alınarak her hasta için tek bir CIMT sonucu kaydedildi. CIMT değeri 0.9 mm ve üzeri saptanan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olarak not edildi¹².

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından HRÜ/21.20.04 protokol numarası ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde IBM SPSS 25.0 paket programı (SPSS Inc, Chicago IL, USA) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk’s testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler, medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR, 25. ve 75. persentiller) olarak sunuldu ve bu değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki korelasyonları belirlemede Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Korelogramın oluşturulmasında R Studio versiyon 0.92.382 ve “corrplot versiyon 0.92” paketi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Analizlere 11 kadın ve 38 erkekten oluşan, medyan yaşı 31 (IQR: 25-34) yıl olan toplam 49 HİYB dahil edildi. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri (n=49)

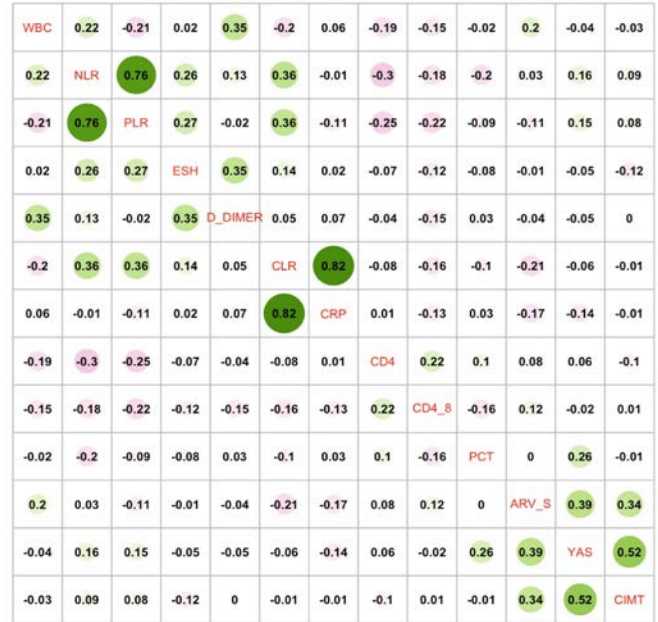
Değişken	Sıklığı/Medyan değeri
Yaş, yıl	31 (25-34)
Cinsiyet, (n, %)	
Erkek	38 (77.6)
Kadın	11 (22.4)
VKİ, kg/m²	23.6 (22.2-25.2)
Bel çevresi/kalça çevresi oranı	0.8 (0.8-0.9)
Alkol kullanımı (n, %)	
Hiç kullanmamış	39 (79.6)
Nadiren kullanıyor	10 (20.4)
Sigara kullanımı (n, %)	
Kullanmıyor	27 (55.1)
Kullanıyor	22 (44.9)
ART rejimi (n, %)	
TDF/FTC + DTG	17 (34.7)
BIC/FTC/TAF	25 (51.0)
DTG/3TC	3 (6.1)
ABC/3TC/DTG	4 (8.2)
ART kullanım süresi, ay	19 (8-43)
İmmünolojik profil	
CD4 T hücre sayısı, hücre/ μ L	605 (438-913)
CD8 T hücre sayısı, hücre/ μ L	918 (685-1191)
CD4/CD8 oranı	0.72 (0.40-1.06)
Lipid profili	
Total kolesterol, mg/dL	161.9 (138.4-183.7)
Trigliserit, mg/dL	128.3 (80.3-182.5)
LDL kolesterol, mg/dL	93.6 (77.7-115.0)
HDL kolesterol, mg/dL	41.8 (35.5-49.9)
D-dimer, μg/mL	0.17 (0.15-0.24)
C-reaktif protein, mg/L	1.19 (0.71-1.41)
Procalcitonin, μg/L	0.03 (0.02-0.04)
Sedimentasyon, mm/saat	14 (9-20)
Lökosit, 10⁹/L	7.23 (5.95-7.99)
Lenfosit, 10⁹/L	2.26 (1.72-2.71)
Hemoglobin, g/dl	15 (13.7-15.6)
Platelet, x10⁹/L	267 (231-306)
MPV, fl	9.35 (8.90-9.90)
NLR	1.65 (1.31-2.55)
PLR	118.0 (97.1-157.0)
CLR	0.47 (0.33-0.72)a
CIMT, mm	0.46 (0.40-0.58)
Plak	0 (0)

*Kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde, diğer tüm değişkenler ise medyan (IQR) şeklinde sunuldu.

VKİ: vücut kitle indeksi; ART: antiretroviral Tedavi; TDF: tenofovir disoproksil; FTC: emtrisitabin; DTG: dolutegravir; BIC: bicitegravir; TAF: tenofovir alafenamid; 3TC: lamivudin; ABC: abacavir; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; MPV: ortalama trombosit hacmi; NLR: nötrofil/lenfosit oranı; PLR: platelet/lenfosit oranı; CLR: C-reaktif protein/lenfosit oranı; CIMT: karotis intima-media kalınlığı;

Olguların medyan ART kullanım süresi 19 (8-43) ay, medyan CD4 sayısı 605 (438-913) hücre/ μ L, sağ CIMT ölçüm medyan değeri 0.48 mm (0.42-0.58) ve sol CIMT medyan değeri 0.46 mm (0.41-0.58) olarak saptandı. Olguların hiçbirinde aterom plağı saptanmadı.

CIMT ile immünolojik ve inflamatuvar parametreler arasında yapılan korelasyon analizi sonuçlarının sunulduğu Şekil 1'de de görüldüğü gibi çalışmamızda medyan CIMT ile ART kullanım süresi arasında pozitif ve düşük orta düzeyde bir korelasyon saptanırken ($\rho=0.341$, $p=0.016$), medyan CIMT ile yaş arasında ise pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon bulundu ($\rho=0.517$, $p<0.001$). Bununla birlikte, medyan CIMT ile immünolojik parametreler (CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı) arasında ve medyan CIMT ile inflamatuvar belirteçler (D-dimer, CRP, prokalsitonin, ESH, lökosit, NLR, PLR, CLR) arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Şekil 1).



Şekil 1. CIMT ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelogram grafiği (Spearman's rank korelasyon katsayısı kullanıldı). Yeşil renk pozitif korelasyonu, pembe renk ise negatif korelasyonu temsil eder ve renk ne kadar koyu olursa korelasyon o kadar güçlü olur. Dairenin boyutu, korelasyonun gücünü temsil eder ve daire ne kadar büyükse, korelasyon o kadar güçlü olur. Sunulan sayılan değerler ise korelasyon katsayılarını temsil etmektedir.

TARTIŞMA

Viral suprese genç hastalarda CIMT ile immünolojik ve inflamatuvar belirteçler arasında ilişkinin incelendiği bu çalışmada CIMT ile CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı arasında ya da medyan CIMT ile D-dimer, CRP, prokalsitonin, sedimentasyon, lökosit, NLR, PLR, CLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte çalışmamız, HİYB’de prokalsitonin, NLR, PLR ve CLR belirteçlerinin CIMT ile ilişkisinin irdelendiği ilk çalışmadır.

Güncel ART’ ler sayesinde HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınabilir olması, HİYB’de mortalite ve morbidite nedenlerinde değişime neden olmuştur. Eskiden hastalar fırsatçı enfeksiyonlar ve AIDS ile ilişkili nedenlerle kaybedilirken, artık AIDS ile ilişkili olmayan komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir². KVH, en önemli mortalite nedenlerinden biri olup, Avrupa ve Kuzey Amerika’ daki HİYB’de KVH oranlarının %6,5-15’ e ulaştığı bildirilmiştir¹³. Bu nedenle KVH’nın majör risk faktörü olan aterosklerozun genç hastalarda erken tespit edilmesi hasta takibi için çok önemlidir. Semptomatik olmayan olgularda CIMT ölçümü, aterosklerozun belirlenmesinde kullanılan basit, ucuz ve güvenilir bir yöntem olup^{14,15}, HİYB’de CIMT değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^{14,16,17}. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada düşük KVH riskli olup ART altında viral suprese olan HİYB ile HIV enfekte olmayan kontrol grubunun, CIMT düzeyleri benzer saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁸. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinde CIMT değeri normal sınırlarda saptanmış olup, hiçbir hastada plak formasyonu görülmemiştir. Bu durum çalışma popülasyonumuza sadece genç bireylerin dahil edilmesi ile açıklanabilir.

HİYB’de immün statusu gösteren CD4 ve CD8 sayısı hasta takibinde en önemli parametrelerden olup Serrano-Villar ve ark. yaptığı bir çalışmada CD4/CD8 oranının HIV

enfeksiyonunda inflamasyonun, immün yaşlanmanın ve mortalitenin bir prediktörü olabileceğini bildirmiştir¹⁹. İmmunolojik parametreler ile KVH arasında ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalarda CD4/CD8 oranı ile CIMT arasında negatif korelasyon saptanmıştır^{11,19,20}. Ek olarak 50 yaş üzeri viral suprese HİYB’de yapılan bir diğer çalışmada düşük CD4 sayısının karotid plak oluşumu ve artmış CIMT değeri ile ilişkili olduğu bulunmuştur²¹. Hsue ve ark. ise, yaptıkları çalışmada CD4 sayısının 200’ün altında olmasını, CIMT artışının prediktörlerinden biri olarak bildirmiştir²². Çalışmamızda ise CIMT ile CD4 ve CD8 sayısı ve CD4/CD8 oranı arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu durum, çalışmamıza sadece KVH riski olmayan viral suprese genç hastalar dahil edildiği için tüm hastalarda CIMT değerinin normal saptanmış olması ile açıklanabilir.

Kronik immün aktivasyonun ateroskleroz patogenezinde rol aldığı belirlendikten sonra HİYB’de yapılan çalışmalarda da altta yatan immün aktivasyonun, bu hasta grubunda aterosklerozu tetiklediği birçok çalışmada gösterilmiştir^{5,7,23}. KVH ve CIMT ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi birçok çalışmanın konusu olmakla beraber, bu belirteçlerden CRP, D-dimer ve IL-6 çoğunlukla değerlendirilmiştir²⁴. Her üç belirteç de KVH gelişimi ile pozitif korele bulunurken, CIMT progresyonu ile ilişkili bulunmamıştır²⁴. Benzer şekilde yapılan bir diğer çalışmada düşük KVH riskli olup ART altında viral suprese olan HİYB ile HIV enfekte olmayan kontrol grubunun, CIMT düzeyleri ve inflamatuvar parametrelerden CRP ve IL-6 düzeyleri benzer saptanmış olup iki grup arasında fark saptanmamıştır¹⁸. Bununla birlikte Ross ve ark. yaptığı çalışmada hem HİYB’de hem de kontrol grubunda hs-CRP değerini her iki grupta da CIMT ile pozitif korele bulmuşlardır²⁵. Benzer şekilde ART tedavisi alan hastalarda CIMT progresyonunun araştırıldığı bir çalışmada CIMT ile hs-CRP bazal

değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır²⁰. D-dimer ve CIMT ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır²⁶. Bizim çalışmamızda da CIMT ile CRP ve D-dimer arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yeni inflamatuvar indekslerden olan NLR ve prokalsitonin ile CIMT arasında ilişki daha önce HIV ile enfekte olmayan popülasyonda araştırılmakla beraber^{27,28}, HİYB’de bugüne kadar yapılmış çalışma bulunmamaktadır. HİYB’de prokalsitonin, NLR, PLR ve CLR’nin CIMT ile ilişkisinin ilk defa araştırıldığı çalışmamızda bu parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

İleri yaş, ateroskleroz gelişimi ve CIMT artışı için bilinen en iyi risk faktörlerindedir. Yapılan birçok çalışmada normal popülasyonda olduğu gibi HİYB’de de yaşın CIMT artışına sebep olan bağımsız risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmiştir^{5,11,16,18,20,21,29}. Çalışmamıza sadece 40 yaş altı bireyler dahil edilmesine rağmen, yaş ile CIMT arasında ilişki gözlemlenebilmiş; bu iki parametre arasında pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. CIMT’i etkileyen bir diğer faktör olarak ART kullanım süresi birçok çalışmada araştırılmış ve ART kullanım süresi arttıkça, CIMT değerinin de arttığı saptanmıştır^{5,16,30}. HIV maruziyet süresi ve buna bağlı olarak da ART kullanım süresi arttıkça bazal inflamasyonun süresi artacağı için bu sonuç şaşırtıcı değildir. Benzer şekilde, medyan ART kullanım süresi 19 ay olan hasta popülasyonumuzda medyan CIMT ile ART kullanım süresi arasında pozitif ve düşük orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı tek merkezli kesitsel bir çalışma olması, hasta sayısının düşük olması ve çalışmada HIV ile enfekte olmayan bir kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca hastalarımızda CIMT değerlerinin normal saptanması ve plak formasyonunun bulunmaması nedeniyle çalışmada kullanılan inflamatuvar ve immünolojik parametreler ile

CIMT arasında ilişki bulunamamış olabilir. Bu nedenle çalışmamıza sadece genç bireylerin dahil edilmiş olması bir diğer kısıtlılığımızdır.

Sonuç olarak HİYB’de KVH’ı öngörmede CIMT ile birlikte kullanılacak inflamatuvar ve immünolojik parametrelerin araştırıldığı bu çalışmamızda CIMT ile CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı arasında ve medyan CIMT ile D-dimer, CRP, ESH, lökosit, arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte ART kullanım süresi ve yaş arttıkça, CIMT değerinin de arttığı saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma HİYB’de prokalsitonin, NLR, PLR ve CLR belirteçlerinin CIMT ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Genç bireylerde KVH gelişme riski düşük olduğu için, inflamatuvar ve immünolojik parametreler ile CIMT arasında ilişkinin daha iyi ortaya konulması için her yaş grubundan hastanın ve kontrol grubunun dahil edildiği, daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalar yararlı olabilir.

Açıklamalar: Bu çalışma 24-27 Kasım tarihleri arasında Ulusal HIV/AIDS Kongresi 2022’de PS-041 numarası ile poster olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından HRÜ/21.20.04 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Zheng C, Meng J, Xiao X, et al. Polypharmacy, Medication-Related Burden and Antiretroviral Therapy Adherence in People Living with HIV Aged 50 and Above: A Cross-Sectional Study in Hunan, China. Patient Prefer Adherence. 2022; 16: 41-9.

2. https://www.unaids.org/sites/default/files/mediasset/responding-to-the-challenge-of-non-communicable-diseases_en.pdf
3. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 33-50.
4. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids.* 2003; 17: 1179- 93
5. Lin H, Ding Y, Ning C, et al. Age-specific associations between HIV infection and carotid artery intima-media thickness in China: a cross-sectional evaluation of baseline data from the CHART cohort. *Lancet HIV.* 2019; 6: 860-8.
6. Pirš M, Jug B, Eržen B, et al. Cardiovascular risk assessment in HIV-infected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014; 23: 43-7.
7. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022; 22: 251-65.
8. Muswe R, Oktedalen O, Zhou DT, et al. Inflammatory Markers and Plasma Lipids in HIV Patients: A Correlation Analysis Study. *Open Biochem J.* 2017; 11: 105-18.
9. Mocumbi AO, Dobe I, Cândido S, Kim N. Cardiovascular risk and D-dimer levels in HIV-infected ART-naïve Africans. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020; 10: 526-33.
10. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, et al. French Hospital Database on HIV (FHDH)-ANRS CO4. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 600-7.
11. Utama S, Patriawan P, Dewi A. Correlation of CD4/CD8 Ratio with Carotid Intima-Media Layer Thickness in HIV/AIDS Patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7: 1803-7.
12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 1-68.
13. Boccarda F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 511-23.
14. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115: 459-67.
15. Tekin S, Gözü Piriñçioğlu A, Ünal E, Akın A, Türe M. Adölesan Obezlerde Kan Lipid Profilinin Karotis İntima Media Kalınlığına Etkisi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2022; 49: 477-85.
16. Krikke M, Arends JE, Van Lelyveld S, Hoepelman A, Visseren F. Greater carotid intima media thickness at a younger age in HIV-infected patients compared with reference values for an uninfected cohort. *HIV Med.* 2017; 18: 275-83.
17. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *Aids.* 2009; 23: 1841-9.
18. Leite KME, Santos Júnior GG, Godoi ETAM, et al. Inflammatory Biomarkers and Carotid Thickness in HIV Infected Patients under Antiretroviral Therapy, Undetectable HIV-1 Viral Load, and Low Cardiovascular Risk. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 11. 4: 90-7.
19. Serrano-VillarS, Pérez-Elías MJ, Dronda F, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. *PloS one.* 2014; 9: e85798.
20. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016; 32: 648-53.

21. Siwamogsatham S, Chutinet A, Vongsayan P, et al. Low CD4 Cell Counts Are Associated with Carotid Plaque and Intima-Media Thickness in Virologically Suppressed HIV-Infected Asians Older Than 50 Years. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019; 35: 1160-9.
22. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid int. ima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109: 1603-8.
23. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*. 2012; 7: e44454.
24. Vos AG, Idris NS, Barth RE, Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE. Pro-Inflammatory Markers in Relation to Cardiovascular Disease in HIV Infection. A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11: e0147484.
25. Ross AC, Rizk N, O'Riordan MA, et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1119-27.
26. Carvalho PVDC, Caporali JFM, Vieira ÉLM, et al. Evaluation of inflammatory biomarkers, carotid intima-media thickness and cardiovascular risk in HIV-1 treatment-naive patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51: 277-83.
27. Mannarino MR, Bianconi V, Gigante B, et al. IMPROVE study group. Neutrophil to lymphocyte ratio is not related to carotid atherosclerosis progression and cardiovascular events in the primary prevention of cardiovascular disease: Results from the IMPROVE study. *Biofactors*. 2022; 48: 100-10.
28. Topsakal S, Akin F, Turgut S, Yaylali GF, Herek D, Ayada C. Relationship of apelin, procalcitonin, and fetuin-A concentrations with carotid intima-media thickness in acromegaly. *Ann Clin Biochem*. 2015; 52: 456-61.
29. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014; 15: 40-9.
30. Gupta PK, Gupta M, Lal AK, et al. Markers of subclinical atherosclerotic disease in HIV-infected individuals. *J Virus Erad*. 2018; 4: 21-5.