

HIV/AIDS hastalarında kalp ve damar hastalıkları

Oğuz KARABAY¹, Meltem KARABAY²

Öz

AIDS hastalarında kalp ve damar hastalıkları normal topluma göre daha sıktır. Virüsün üremesi enflamasyonu arttırmakta, enflamasyonun tetiklediği olaylar da kalp ve damar hastalıkları arttırmaktadır. AIDS tedavisi hastalarda görülen kalp damar hastalıklarına sıklığını azaltsa da kardiyovasküler hastalık riski sürmektedir. Bu yazıda AIDS hastalarında ki kardiyovasküler hastalıklar özetlenmeye çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: HIV, AIDS, Kalp ve damar hastalıkları

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:10.08.2017

Kabul Tarihi:06.09.2017

Online Yayın Tarihi: 30.09.2017

DOI: 10.26453/otjhs.333883

Sorumlu Yazar

Oğuz KARABAY

Cardiovascular diseases of HIV/AIDS patients

Oğuz KARABAY¹, Meltem KARABAY²

Abstract

Heart diseases in AIDS patients are more frequent than in normal population. Viral replication increases inflammation, and events triggered by inflammation increase cardiovascular disease. Although AIDS treatment reduces the incidence of cardiovascular disease in patients, the risk of cardiovascular disease continues. In this article, the pathophysiology of cardiovascular diseases in AIDS patients will be summarized.

Keywords: HIV, AIDS, Cardiovascular diseases

Article Info

Received:10.08.2017

Accepted:06.08.2017

Online Published: 30.09.2017

DOI: 10.26453/otjhs.333883

Corresponding Author

Oğuz KARABAY

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Neonatoloji Bilim Dalı

GİRİŞ

Human immunodeficiency virus / Erişkin immun yetmezlik sendromu (HIV/AIDS) hastalarında saptanan kardiyovasküler hastalıkları iki başlık altında inceleyeceğiz. Bunlar; Kalp ve Damar Hastalıklarının fizyopatolojisi ve saptanan başlıca kalp ve damar hastalıkları şeklinde özetlenecektir.

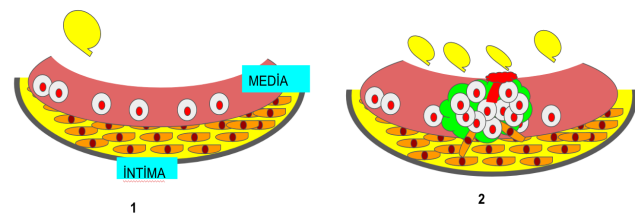
1. HIV ve AIDS hastalarında fizyopatolojik süreçler

1.1.HIV virüs replikasyonu ve inflamasyon

HIV enfeksiyonu, ciddi viremi, belirgin immun yetmezlik, ilaçlara bağlı toksisite ve damar endotelinde hasar ve karotid arter intimasında kalınlaşma gibi olumsuzluklara neden olabilmektedir. AIDS tedavisi alanlarda tedavi başarısını gösteren en önemli kriterler HIV-RNA düzeyi ve CD4 sayısıdır. AIDS hastalarında tedavi ile birlikte RNA düzeyinin azalması immun sistemi düzenlemekte ve immun geri dönüş sağlanmaktadır. Ancak tedavi başarılarımıza rağmen bu grupta halen hastalanma ve ölüm riski devam etmektedir. AIDS hastalarında ölüm ve hastalanmanın en önemli nedenleri: kanser, karaciğer ve böbrek hastalıkları, nöropsikiyatrik hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları ve kemik hastalıklarıdır.¹ AIDS'liler tedavi almalarına rağmen, benzer yaşta kontrol grubuna göre daha fazla kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz riskine sahiptir.² Yine bu hastalarda kalp krizi, kalp

yetmezliği ve diğer kalp hastalıkları riski normal toplumdan fazladır.³

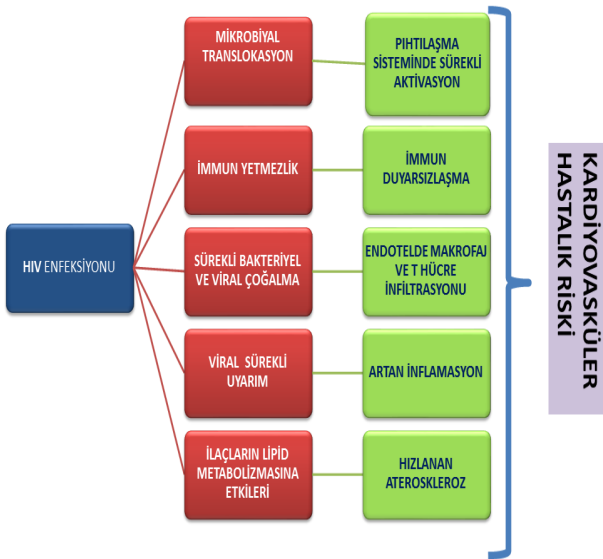
Ateroskleroz için inflamasyon olmaz ise olmaz basamaktır. Endotelde oluşan hasarlanma etkisi inflamasyonu beraberinde getirir. Enflamasyona sekonder düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altında birikimi ile birlikte bir takım sitokinler salınır. Oluşan enflamasyon süreci, enflamatuvar hücrelerin damar intimasında toplanmasına neden olur. Damar intimasında oksitlenmiş LDL'yi fagosite eden makrofajlar (ki bunlara köpük hücreleri denir) zamanla damar intimasının aşağı kısmında kahverengi-sarı renkli çizgi oluşturur. Tüm bu hasarlar sonucu damarın orta katmanından iç tabakaya hareket eden düz adale hücrelerinin proliferasyonu sonucu lipid çekirdek etrafında, dış kapsül oluşur. Daha sonra bu bölgeye T hücreleri göç edecektir. Bu yağlanan kısım genişledikçe bunu saran katman inceler ve iltihabi hücrelerin çoğalması ile birlikte **unstable plak** oluşur. Plak kapsülünün yırtılmasıyla birlikte fibrin ve trombüslü komplike lezyon oluşur (Şekil 1).⁴



Şekil 1. Aterom plağının oluşumu

AIDS hastalarında enflamasyonun ne kadar önemli olduğu ortaya konulmuştur.⁵

Araştırmaların sonuçlarına göre, CD4 sayısı az olan hastalara başlanan tedavi, erken kalp kaynaklı hastalık riskini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Yine AIDS hastalarında D dimer ya da IL 6 düzeyi yüksek olanlarda mortalite daha yüksektir.⁶ Benzer çalışmalarda VCAM ve ICAM-1 gibi moleküllerin normale göre yüksek saptanmış olması bu hasta grubunda enflamasyonun patogenezdaki önemine işaret etmektedir.⁷ Bu bilgiler ışığında sistemik enflamasyon azaltıcı ilaçlarla beraber enflamasyonun azaltılabileceğine yönelik hipotezler kurulmuş, ancak pentoksifilin ve salsalat ile yapılan çalışmalar hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır.^{8,9} (Şekil 2).¹⁰



Şekil 2. HIV ve immün sistem

1.2. Vireminin getirdiği kardiyovasküler risk

HIV viremi bazı olumsuz sonuçları da beraberinde getirmektedir. Örneğin yüksek HIV viral yükü, yüksek IL-6 seviyesini doğurmakta bu durumda sürekli akut faz yanıtına ve artmış kalp ve damar sistemi mortalitesine neden olmaktadır. Yine monositlerde ki artmış CD16 ve azalan CD14 seviyeleri mortalite ile

ilgili bulunmuştur. HIV viral yükü fazla olanlarda fibrin yıkım ürünleri (D-Dimer) artmıştır. Ayrıca bu insanlarda VCAM, ICAM-1 molekülleri de artmış olarak saptanmaktadır. Kontrolsüz viral replikasyon, enflamasyon sürecini, bu da hızlanan endotel hasarını ve nihayet kalp damar hastalığını beraberinde getirmektedir.¹¹ SMART çalışmasında devamlı tedaviye başlanan ve sürekli HIV viremi baskılanan grupta kardiyovasküler ölüm sıklığı, aralıklı tedavi edilen gruba göre çok daha azdı. Bu durum da viral baskılanmanın ne kadar önemli olduğunu ortaya koyma açısından önemlidir.¹²

1.3. CD4 T hücreleri ve kardiyovasküler hastalık

AIDS'li hastalarda CD4 T hücre sayısının azalması artan kalp hastalığı ile ilişkilidir.¹³ Bir araştırmada 2005 hasta incelenmiş ve bunlardan 148'inde kalp damar hastalığı bulguları saptanmıştır. Bu hastalar üzerinde yapılan alt analizlerde ise CD4+ T hücreleri 350 hücreden az olanlarda kalp damar hastalığı riski 1.58 [%95 CI, 1.09–2.30] kat daha risklidir. CD4 T hücre sayısının düşüklüğü kalp ve damar hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.¹³ Başka bir çalışmada ise 6517 AIDS hastası değerlendirilmiş ve CD4 T hücre sayısı düşük (<200 mm³) olanların kalp krizi açısından daha riskli (1.74 kat) olduğu saptanmıştır.¹⁴ Bir başka araştırmada CD4 T hücre sayısı düşük (<200 mm³) olanların karotis arterinde intima kalınlığının fazla bulunmuştur.¹⁵ Ancak CD4 T hücreleri azalan hastalarda, tedaviyle CD4 T hücre sayısının

arttırılarak kalp damar hastalığı riskini azaltılabileceği gösterilememiştir.¹⁶

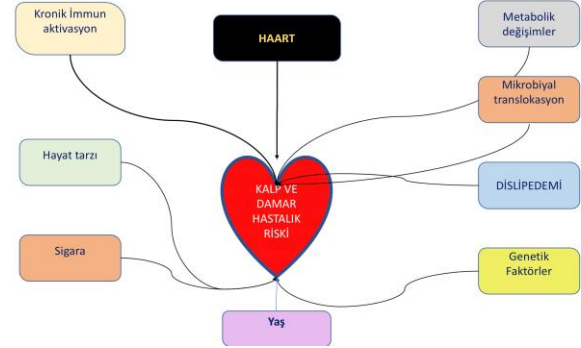
1.4. Ko-infeksiyon kaynaklı proinflamatuar yanıt

AIDS'li hastalarda toksoplazma, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ve sitomegalovirüs (CMV) gibi enfeksiyonlara yatkınlık fazladır. Aktiflenen CMV enfeksiyonu T hücrelerinde artan miktarda cevaba ve IL-2 salgılanmasına neden olur. CD8 hücrelerinin neredeyse 1/10'u sadece CMV enfeksiyonunu durdurmak için çalışır.¹⁷ Ayrıca belli yaşın üzerindeki AIDS'li hastalarda timik cevabın bozulması da yanıtı olumsuz etkiler.² CMV gibi reaktif olan mikroorganizmalar, proinflamatuar sitokinlerin (IL1,IL6, IL8,IL12, IFN-G) salınmasına ve bu durumda artmış enflamasyona neden olmaktadır. Ayrıca, viral etkenlerin neden olduğu enflamatuar cevap uygun spesifik tedavi ile azaltılabilir.^{2,18}

Enflamasyonla beraber bazı mediatörlerin seviyesi artmaktadır. Bu hasta grubunda; h-CRP, IL-6, D-Dimer, LPS, LDL, CD163, CD14, CD16, Soluble VCAM artmıştır.

Benzer bulgular HIV enfekte olmayan kalp transplantasyonu geçiren hastalar için de söz konusudur. Bu hastalarda, CMV enfeksiyonu aktivasyonu ile birlikte allograft reddi gözlenmektedir. Yine yüksek IFN-G seviyeleri de artmış aterosklerozla beraber olabilmektedir.¹⁹ Başka bir çalışmada da HIV viral yükü saptanamayacak kadar düşük olan

hastalarda karotis arter lezyonlarının ciddi oranda büyümediği gösterilmiştir.²⁰



Şekil 3. HIV/AIDS hastaların kalp damar hastalıklarını etkileyen faktörler

Başka bir çalışmada ise, hepatit C'li HIV pozitif hastalarda daha sık kalp damar hastalığı olduğu bildirilmiştir.²¹ Ancak bu araştırmanın kuşku yanları da vardır. Örneğin uyuşturucu bağımlılarında hepatit C virüs (HCV) ve HIV koinfeksiyonu normal toplumdan daha yüksektir. Uyuşturucu bağımlılarında kalp damar hastalığı sıklığı da normal popülasyondan fazladır.²² Dolayısıyla HCV&HIV koinfeksiyonlu grupta kalp hastalığının fazla olduğunu söylemeden önce karıştırıcı faktörlerin varlığına dikkat edilmelidir. Başka bir çalışmada HBV ve HCV koinfeksiyonlulara daha fazla kalp krizi riski olasılığı gösterilememiştir.²³

1.5. Tedavi ilişkili hiperlipidemi

Yükselen LDL, arter intimasında birikir ve oksitlenir. Arter intimasında oksitlenmiş LDL'yi içine alan makrofajlar köpük hücresi haline dönüşür. Bu bölgeye göç edecek T lenfositleri ve makrofajlardan bölgeye salınacak olan sitokinler de enflamasyonu arttırıcı etki yapar.

Yine damar endotel altında biriken lipidler türbülansa ve kan akımında bozulmaya, bu da daha fazla endotel hasarına ve daha fazla enflamasyona neden olur. Protez inhibitörleri (PI) başta olmak üzere tedavi amacıyla alınan ilaçlarda LDL birikimini olumsuz etkilemektedir (Tablo 2).^{27,28}

Bugün kanda lipid seviyesini düşüren statinlerin, enflamasyonu ve kardiyovasküler sistem kaynaklı ölümleri de azaltabileceğini gösteren bazı verilere ulaşılmıştır.²⁹ Toplam 1538 HIV enfekte hastanın alındığı büyük bir çalışmada 238 (%15,5) hasta bir statin ile tedavi görüyor idi. Çalışma döneminde 85 ölüm gözlemlendi (7 si statin kullananlar, 78'i kullanmayanlar). Yapılan düzeltilmiş istatistiklerden sonra statin kullanımı %66 oranında koruyucu olabileceği sonucuna varıldı. Ayrıca bu çalışmada statin kullananlardaki kanser, enfeksiyon ve kardiyovasküler kaynaklı ölüm sıklığı kullanmayanlara göre belirgin derecede azdı. Statin tedavisi ile T hücre kaynaklı enflamasyonun da azaltılabileceği bir başka çalışmada gösterilmiştir.^{2,30}

HIV/AIDS hastalarında genellikle total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol seviyeleri düşük saptanır iken trigliserit seviyeleri genellikle yüksektir.³¹ Ancak tedavi başlanması ile birlikte bir çok hastada, kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri yükselirken HDL seviyeleri halen düşüktür. Trigliserit düzeyinde artma en sık rastlanan olumsuz etkilerden biridir.

Efavirenz ise özellikle LDL düzeylerinde belirgin yükselmeye neden olur.^{19,31,32}

HIV/AIDS hastalarında tedavinin körüklediği hiperlipidemi, glukoz intoleransı, endotel bozukluğu, lökosit adherensinde bozukluk (örn:efavirenz), trombosit reaktivasyonu (örn: abacavir) gibi nedenlerle kalp ve damar sistemi kaynaklı morbidite ve mortalite olumsuz etkilenmektedir (Şekil 3). Lipid düzeyini yükseltmekle suçlanan ilaçlar; proteaz inhibitörleri (PI) ve bir kısım non nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleridir (NNRTI). Bunu düzeltmek amacıyla statinler yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatta tedaviyle birlikte lipidleri yükselen hastalarda mevcut tedaviye lipid düşürücü eklemek mi yoksa lipid etkileri daha az olan bir ilaca geçmek mi tartışılmakta ve araştırılmaktadır.^{24,25} Bir araştırmada lopinavirli kombinasyonu alırken kan lipidleri yükselen grupta raltegravire geçmek ya da aynı ilaca devam ederek izlemecek araştırıldı. Çalışmada raltegravir bazlı tedaviye geçilen grupta anlamlı derecede lipid profili düzeldi, 24. haftanın sonunda virolojik cevap lopinavir grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu için çalışma erkende sonlandırıldı.²⁵ Sonuç olarak düşen lipid seviyesi ile birlikte ilaçların etkinliği de beraber değerlendirilmelidir.

1.6. Mikrobiyal translokasyon

Bütün viral enfeksiyonlarda olduğu gibi HIV pozitif hastalarda da enfekte hücreler yok edilmektedir ki bu nedenle CD4 T hücreleri ve virüsle enfekte olan epitel hücreleri öldürülerek

yok edilir. Sonuç olarak barsaklarımız başta olmak üzere mukozal korumada ciddi yetersizlikler oluşur. Asla sızma yapmaması gereken barsaklarımız artık sızmaya neden olur.²⁶ Barsaktan sızan içerik içinde bulunan Enterobacteriaceae ve *Bacteriodes*'ler makrofaj yüzeyinde bulunan CD14 ve Toll like reseptör (TLR) bileşmelerine alınmasından sonra, IL1, 6, 8,12, TNF-A, Nitrik oksid gibi sitokinler salınacaktır. Peki, bu süreç nasıl durdurulmaya çalışılacaktır? Tabi ki enflamatuvar hücrelerle. Sonuç olarak yine enflamasyon artacak ve yine endotel hasarı ve artmış kardiyovasküler risk oluşacaktır.

2. HIV/AIDS hastalarında görülen kalp ve damar hastalıkları

Bugün, AIDS'lilerin yaşam süresi uzamıştır. Dolayısıyla AIDS'li hasta da yaşlanmaktadır. Yaşlanabilen her kişide görüldüğü gibi kalp ve damar hastalıkları bu grupta daha fazla rastlanmaktadır. Ancak erkenden başlanan antiretroviral tedavinin kalp ve damar hastaları üzerine olan etkileri karmaşıktır. Bu karmaşa nereden gelmektedir? Tedavi ile enflamasyon azaltılmakta, mikrobiyal translokasyon azaltılmakta ve ateroskleroza götüren süreç olumlu etkilenmektedir. Bunlar tedavinin iyi taraflarıdır. Ancak yine tedavi ile birlikte kan yağları dengesi bozulmakta, diyabetojenik ve ateroklerotik zemin oluşturulmaktadır. Bunlar da tedaviye bağlı olumsuz etkilerdir. İşte bu

olumlu ve olumsuz etkilerin aynı vücut içinde harmanlanması tedavi ile ilgili farklı verileri ortaya koymaktadır. Ancak günümüzde eskiye oranla kalp ve damar hastalıklarına neden olmayan birçok yeni molekül geliştirilmektedir. AIDS'lilere erken başlanan tedavi hastalarda kolesterol ve trigliseritlerde geçici yükselmelere neden olsa da, uzun dönem de tansiyon ilacı ihtiyacının daha az olduğu gösterilmiştir.³³ Dolayısıyla bu hasta grubunda tedaviye erkenden başlanmalıdır.

HIV/AIDS hastalarında kalp damar sisteminde görülen başlıca hastalıklar;

2.1. Perikardit

AIDS'in ilk tanımlandığı yıllardan beri perikardit önemli bir komplikasyon olarak tanımlanmış olup sıklığı yaklaşık %11'dir. Asemptomatik enfeksiyondan bazen kalp tamponadına kadar tablolar bildirilmiştir . AIDS'lilerde gelişen perikardit enfeksiyon ajanlarıyla oluşabildiği gibi bazen tümörler sonucu da olabilmektedir. Perikardit gelişen hastalarda yaşam beklentisi azalmaktadır.²

2.2. Endokardit

Bu grupta nonbakteriyel trombotik endokardit ve enfektif endokardit saptanabilir. Ancak HIV/AIDS hastalarında endokardite yatkınlık oluşturabilecek farklı durumlar söz konusudur. Örneğin uyuşturucu bağımlılığı bu grupta daha siktir ki bu neden tek başına endokardit sıklığını arttırmaktadır. AIDS hastalarında ortalama

endokardit sıklığı %4-10 arasında bildirilmektedir. AIDS'lilerde endokardit sıklığını arttırabilecek bazı durumlar (IV uyuşturucu bağımlılığı grupta sık) nedeniyle sağ kalp tutulumu daha sıktır.

2.3. Miyokard hastalıkları

AIDS hastalarında kardiyomiyopati asemptomatik olabileceği gibi kalp yetmezliği ile beraber de olabilir. HIV virüsü dilate kardiyomiyopatinin önemli bir nedenidir. Bir çalışmada 71 hasta incelenmiş ve miyokardit gelişen olguların %50'sinde sol ventrikülde dilate miyopati ve bunların da %10'unda biventriküler miyopati saptanmıştır. ART öncesi EKO yapılanlarda global sol ventriküler büyüme %15 idi. Çocuklarda bile, artmış sol ventriküler hipertrofisi, azalmış sol ventriküler duvar kalınlığı mortalite için anlamlıdır.³⁴ Otopsilerde fokal miyokardit saptanabilir. ART öncesi otopsilerde fokal miyokardit sıklığı %33 olarak raporlanmıştır. Bu hastalarda mononükleer hücre infiltrasyonu vardır ve neredeyse tamamı asemptomatiktir.³⁵

HIV virüsünün doğrudan etkilerinin dışında, tedavide kullanılan ilaçlar da miyokard hasarına ve miyokardiyal disfonksiyona neden olabilmektedir. İlaçlardan, NRTI grubu mitokondriyal miyopati yapabilir. Miyokard disfonksiyon sıralamasında zalcitabine (ddC) > didanosine > stavudine (d4T) >> lamivudine (3TC) > tenofovir > zidovudine (AZT) > Abacavir (ABC) şeklinde bir sıralama

mümkündür.³⁶

AIDS hastalarında topluma göre çok daha fazla miyokard enfarktüsü görülmektedir. Çünkü bu hasta grubunda dislipidemi, yüksek tansiyon, diyabetes ve ateroskleroz normal popülasyona göre daha fazladır.^{3,36} Uganda'da yapılan bir çalışmada ateroskleroz sıklığı %18-%28 arasında bildirilmiştir.³⁷ Hastaya ait bazı özellikler de miyokard infarktüsü riskini arttırmaktadır.³⁸ Bunlar [tablo 1](#)'de özetlenmiştir.

Tablo 1. AIDS hastalarında infarktüs olasılığını arttıran nedenler

Erkek
Yaşlı
Sigara içmek
Aile hikayesi
Diyabet
Hipertansiyon
> 6 ay abakavir ya da didanozin ya da proteaz
Lipid profili bozuk olan hasta

2.4. Tedavi için kullanılan ilaçların (ART) olumsuz etkileri.

Tedavi için kullanılan ilaçların bizzat kendileri de kalp hastalığını tetiklemektedir. Tedavide kullanılan PI kan lipid seviyelerinde belirgin bir artışa neden olurken, bazıları belirgin lipodistrofiye neden olmakta ve diyabetojen karakteri gözlenmektedir. Ayrıca benzer etkiler nonnükleozit RT inhibitörleri ve bazı nükleozid

RT inhibitörleri için de geçerlidir. İlaçlara bağlı başlıca kardiyovasküler yan etkiler **tablo 2** de gözden geçirilmiştir.

Tablo 2. ART ilaçları ve olası kardiyovasküler yan etkileri

Etki yeri	Nükleozid Reverse Transcriptaz (RT) inhibitörleri	Non Nükleozid RT inhibitörleri	Proteaz inhibitörleri
Kalp Damar Hastalıkları	Abacavir ve didanosin Miyokard infarktüsü (MI) için artmış risk (bazı çalışmalarda var ancak bazılarında yok)		Atazanavir, Darunavir, ve Tipranavir MI ve inme ile ilişkili
PR aralığı uzaması			Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir + Ritonavir ve Lopinavir + Ritonavir
QT aralığı uzaması			Saquinavir + Ritonavir
Diabetes mellitus/ insulin Direnci		Didanosin, Stavudin, Zidovudin	
Dislipidemi	Stavudine, Zidovudine, Abacavir ↑Trigliserid ↑ LDL ↑ HDL	Efavirenz: ↑Trigliserid ↑ LDL	Ritonavirle güçlendirilmiş PI'ların tümü. ↑ LDL, ↑Trigliserid

2.5. Hipertansiyon

AIDS'lilerde hipertansiyon sıklığının normal toplumdan daha fazla olduğunu bildiren yayınlar kadar, normal popülasyondan farklı olmadığını bildirenler de bulunmaktadır. Büyük bir kohortta (D:A:D çalışması) hipertansiyon sıklığı %8,5 olarak bildirilmiştir (Tablo 3).³² Ancak yeni yapılan bir çalışmada HIV için antiretroviral tedavi alan hastalarda hipertansiyon sıklığı fazla bulunmuştur.^{37,39,40}

Tablo 3. Yaklaşık 33000 olguluk araştırmadaki AIDS hastalarının özellikleri

Parametre	Sonuç
İzlem yapılan yıllar	1999-2008
Hasta sayısı	33.380
İzlem süresi	10 yıl
Ölüm	2482
DM	4,2 / 1000hasta
Kardiyovasküler sistem	289
Kardiyovasküler kaynaklı	1,60 / 1000 hasta
Karaciğer kaynaklı	341
Karaciğer kaynaklı hasta yılı	1,89 / 1000 hasta
Non AIDS kanser	286
Hipertansiyon sıklığı	%8,5
Sigara içme sıklığı	%52

Sonuç olarak, bugün AIDS hastalarında, kardiyovasküler riskler açısından 20 yıl öncesine göre daha fazla bilgi birikimiz vardır. Kullanılan ilaçlar kalp ve damar hastalıkları yönünden önceki ilaçlara göre daha az risklidir. Ancak halen bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski fazladır ve bu konuda yapılması gereken bir çok araştırma ve alınması gereken çok yol bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

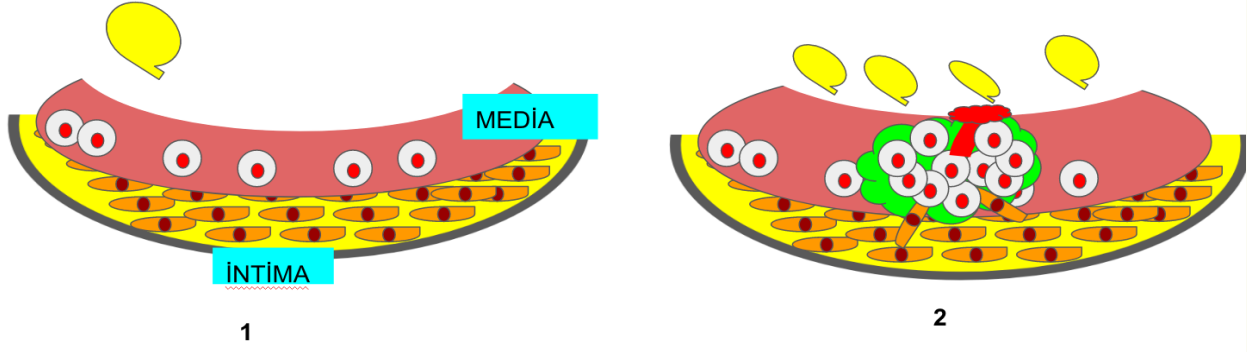
1. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. AIDS 2008;22(18):2409–18.

2. Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2012;205 Suppl 3:S375–82.
3. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2506–12.
4. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685–95.
5. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4 Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* 2006;355(22):2283–96.
6. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5(10):e203.
7. Ford ES, Greenwald JH, Richerman AG, et al. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection. *AIDS* 2010;24(10):1509–17.
8. Gupta SK, Mi D, Dubé MP, et al. Pentoxifylline, inflammation, and endothelial function in HIV-infected persons: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013;8(4):e60852.
9. Gupta SK, Johnson RM, Saha C, et al. Improvement in HIV-related endothelial dysfunction using the anti-inflammatory agent salsalate: a pilot study. *AIDS* 2008;22(5):653–5.
10. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23(9):1059–67.
11. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):569–76.
12. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Inferior Clinical Outcome of the CD4 Cell Count–Guided Antiretroviral Treatment Interruption Strategy in the SMART Study: Role of CD4 Cell Counts and HIV RNA Levels during Follow-up. *J Infect Dis* 2008;197(8):1145–55.
13. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4 T Cell Count Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease Events in the

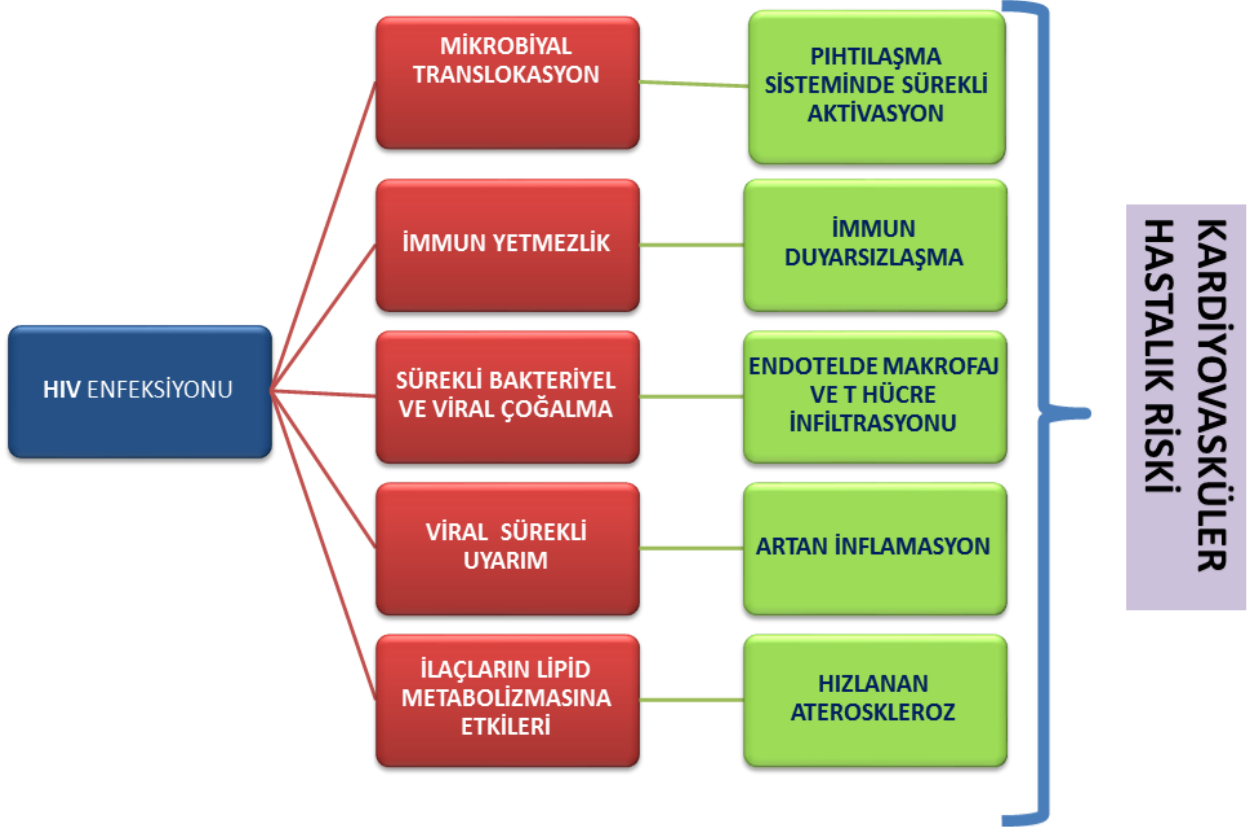
- HIV Outpatient Study. *Clin Infect Dis* 2010;51(4):435–47.
14. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of Immunologic and Virologic Factors With Myocardial Infarction Rates in a US Healthcare System. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2010;55(5):615–9.
 15. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004;109(13):1603–8.
 16. Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 Therapy in Patients with HIV Infection. *N Engl J Med* 2009;361(16):1548–59.
 17. Cohen J. Faculty of 1000 evaluation for Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T cells dominate the memory compartments of exposed subjects [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2005;Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.1027932.335868>
 18. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4 T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2011;203(10):1474–83.
 19. Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS* 2006;20(18):2275–83.
 20. Parrinello CM, Sinclair E, Landay AL, et al. Cytomegalovirus Immunoglobulin G Antibody Is Associated With Subclinical Carotid Artery Disease Among HIV-Infected Women. *J Infect Dis* 2012;205(12):1788–96.
 21. Bedimo R, Westfall AO, Mugavero M, Drechsler H, Khanna N, Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *HIV Med* [Internet] 2010;Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00815.x>
 22. Slim AM, Thomas H, Parish R, Mansi I. Comparison of outcomes of illicit drug users and nonusers hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110(4):558–61.
 23. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group. HBV or HCV coinfections and risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals: the D:A:D Cohort Study. *Antivir Ther* 2010;15(8):1077–86.
 24. Eckard AR, McComsey GA. The role of statins in the setting of HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12(3):305–12.
 25. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and

- 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375(9712):396–407.
26. Pedersen KK, Pedersen M, Trøseid M, et al. Microbial Translocation in HIV Infection Is Associated With Dyslipidemia, Insulin Resistance, and Risk of Myocardial Infarction. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2014;66(3):e71.
27. Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004;18(4):641–9.
28. Arathoon E, Schneider S, Baraldi E, et al. Effects of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir on metabolic parameters in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 96: ARTEMIS. *Int J STD AIDS* 2013;24(1):12–7.
29. Moore RD, Bartlett JG, Gallant JE. Association between use of HMG CoA reductase inhibitors and mortality in HIV-infected patients. *PLoS One* 2011;6(7):e21843.
30. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis* 2011;203(6):756–64.
31. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289(22):2978–82.
32. Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 2010;24(10):1537–48.
33. Baker JV, Sharma S, Achhra AC, et al. Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors With Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy Initiation Among HIV-Positive Participants in the START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment) Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet] 2017;6(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004987>
34. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Cardiac dysfunction and mortality in HIV-infected children: The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. *Circulation* 2000;102(13):1542–8.
35. Lanjewar DN, Katdare GA, Jain PP, Hira SK. Pathology of the heart in acquired immunodeficiency syndrome. *Indian Heart J* 1998;50(3):321–5.
36. Lee H, Hanes J, Johnson KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA

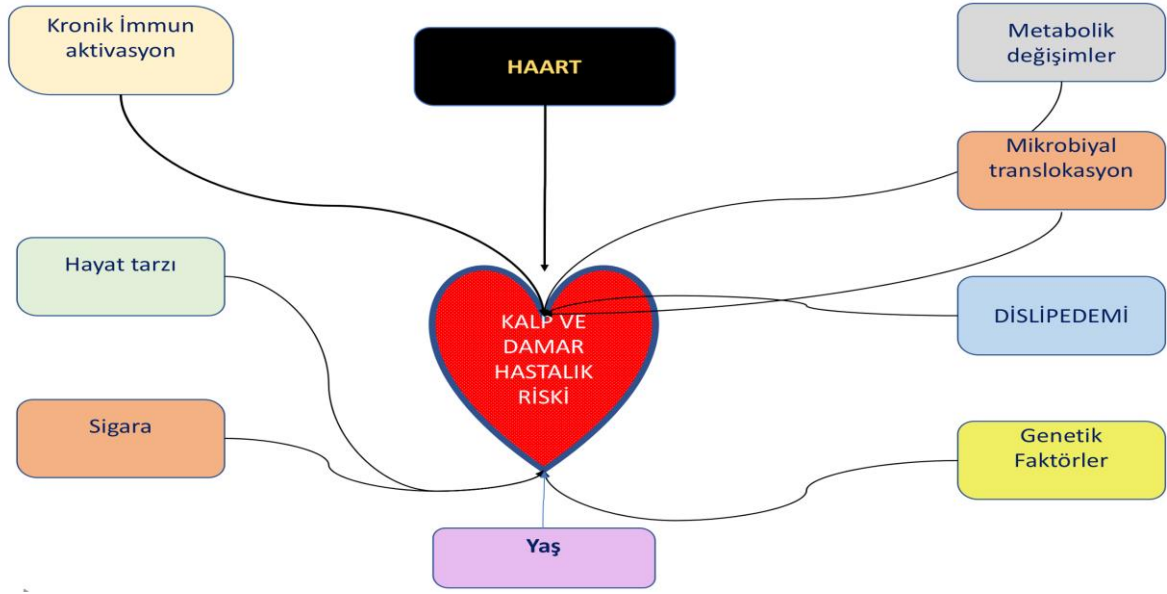
- polymerase. *Biochemistry* 2003;42(50):14711–9.
37. Mateen FJ, Kanters S, Kalyesubula R, et al. Hypertension prevalence and Framingham risk score stratification in a large HIV-positive cohort in Uganda. *J Hypertens* 2013;31(7):1372–8.
38. Ssinabulya I, Kayima J, Longenecker C, et al. Subclinical atherosclerosis among HIV-infected adults attending HIV/AIDS care at two large ambulatory HIV clinics in Uganda. *PLoS One* 2014;9(2):e89537.
39. Dimala CA, Atashili J, Mbuagbaw JC, Wilfred A, Monekosso GL. Prevalence of Hypertension in HIV/AIDS Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Compared with HAART-Naïve Patients at the Limbe Regional Hospital, Cameroon. *PLoS One* 2016;11(2):e0148100.
40. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012;13(8):453–68.



Şekil 4. Aterom plağının oluşumu



Şekil 5. HIV ve immün sistem



Şekil 6. HIV/AIDS hastaların kalp damar hastalıklarını etkileyen faktörler

Tablo 1. AIDS hastalarında infarktüs olasılığını arttıran nedenler

Erkek
Yaşlı
Sigara içmek
Aile hikayesi
Diyabet
Hipertansiyon
> 6 ay abakavir ya da didanozin ya da proteaz inhibitörü kullanmak.
Lipid profili bozuk olan hasta

Tablo 2: ART ilaçları ve olası kardiyovasküler yan etkileri

Etki yeri	Nukleozid Reverse Transcriptaz (RT) inhibitörleri	Non Nüklozid RT inhibitörleri	Proteaz inhibitörleri
PR aralığı uzaması			Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir + Ritonavir, ve Lopinavir + Ritonavir
QT aralığı uzaması			Saquinavir + Ritonavir
Diabetes mellitus/insulin Direnci		Didanosin, Stavudin, Zidovudin	
Dislipidemi	Stavudine, Zidovudine, Abacavir ↑Trigliserid ↑ LDL ↑ HDL	Efavirenz: ↑Trigliserid ↑ LDL	Ritonavirle güçlendirilmiş PI'ların tümü. ↑ LDL, ↑Trigliserid

Tablo 3. Yaklaşık 33000 olguluk araştırmadaki AIDS hastalarının özellikleri

Parametre	Sonuç
İzlem yapılan yıllar	1999-2008
Hasta sayısı	33.380
İzlem süresi	10 yıl
Ölüm	2482
DM	4,2 / 1000hasta yılı
Kardiyovasküler sistem kaynaklı ölüm sayısı	289
Kardiyovasküler kaynaklı hasta yılı	1,60 / 1000 hasta yılı
Karaciğer kaynaklı	341
Karaciğer kaynaklı hasta yılı	1,89 / 1000 hasta yılı
Non AIDS kanser	286
Hipertansiyon sıklığı	%8,5
Sigara içme sıklığı	%52