

## HIV pozitif hastalarda dislipidemi ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesi

### Dyslipidemia and cardiovascular risk assessment in HIV-positive patients

Dr. Serhat Uysal, Dr. Mürşide Tuncel Başoğlu,<sup>#</sup> Dr. Bahar Boydak,\* Dr. Deniz Gökengin<sup>†</sup>

Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Turkey

<sup>#</sup>İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

\*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

<sup>†</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

#### ÖZET

**Amaç:** Dislipidemi, antiretroviral tedavinin (ART) sık görülen komplikasyonlarından biridir. Bu çalışmanın amacı, HIV pozitif tanısı konmuş olan hastaların başlangıçtaki lipit düzeylerini ve kardiyovasküler hastalık gelişme risklerini belirlemek ve tedavi başladıktan sonra bu parametrelerde ortaya çıkan değişimi gözlemlemektir.

**Yöntemler:** Kliniğimize Nisan 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında başvuran HIV pozitif hastalar dâhil edildi. Çalışmaya 19 kadın (%22.1) ve 67 erkek (%77.9) hasta alındı (ortalama yaş: 39.5±10.3). Hastaların ilk başvuru ve son kontroldeki tıbbi kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi ve kan basıncı, sigara, alkol tüketimi, serum toplam kolesterol (TK), trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), glikoz düzeyleri kaydedildi. Başlangıça göre TK, TG, HDL, LDL ve Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin kardiyovasküler hastalık risk (KVHR) skoru hesaplandı. Takip ve tedavi ile olan ilişkisi irdelendi.

**Bulgular:** Başlangıçta 73 (%84.9) olgu hiç ART ilaç kullanmamış ya da ilaç kullanmaya başlamış, fakat en az 3 aydır kullanmamış, 13 olgu da (%15.1) ART kullanmakta idi. Çalışmaya alınmadan önceki son ziyaretlerinde ise 74 (%86) olgunun ART kullandığı, 12 (%14) olgunun hiç ART kullanmadığı saptandı. Başlangıçta ve son ziyarette TK düzeyleri sırasıyla 175.5 (dağılım: 90–346) mg/dL ve 196.5 (dağılım: 104–317) mg/dL (p=0.001), HDL düzeyleri 40 (dağılım: 21–81) mg/dL ve 35 (dağılım: 10–75) mg/dL (p=0.001), LDL düzeyleri 101.5 (dağılım: 32–191) mg/dL ve 120.5 (dağılım: 32–250) mg/dL (p<0.001) ve TG düzeyleri 145.5 (dağılım: 43–2580) mg/dL ve 152.5 (dağılım: 67–884) mg/dL (p=0.102) bulundu. Başlangıçta KVHR skoru %46 (dağılım: 5–69) iken son değerlendirmede %50 (dağılım: 5–69) bulundu (p<0.001).

**Sonuç:** HIV enfeksiyonunun, lipit profili ve kardiyovasküler risk üzerine olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle hastalar yaşam tarzı değişikliği ve lipit düşürücü tedavi için yakından izlenmelidir.

#### ABSTRACT

**Objective:** Dyslipidemia is a major complication of antiretroviral treatment. Aim of the present study was to screen baseline lipid levels and cardiovascular disease risk in HIV-positive patients and analyze change in those parameters after initiation of antiretroviral treatment (ART).

**Methods:** HIV-positive patients who presented at our clinic between April 2011 and August 2012 were included. Study included 19 female (22.1%) and 67 male (77.9%) patients (mean age 39.5±10.3 years). Blood pressure, smoking habit, alcohol consumption, serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), glucose level, and antiretroviral treatment status data were reviewed retrospectively. Changes in lipid profile and lifetime risk for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) according to the American College of Cardiology guidelines were compared with baseline data and analyzed.

**Results:** At baseline, 13 (15.1%) patients were already receiving ART and 73 (84.9%) patients were treatment-naïve or had stopped therapy ≥3 months prior to enrollment. At last visit, 73 (84.9%) patients were taking ART. Results of baseline and final visit TC levels were 175.5 mg/dL (range: 90–346 mg/dL) and 196.5 mg/dL (range: 104–317 mg/dL), respectively (p=0.001). HDL levels were 40 mg/dL (range: 21–81 mg/dL) and 35 mg/dL (range: 10–75 mg/dL; p=0.001), and LDL levels were 101.5 mg/dL (range: 32–191 mg/dL) and 120.5 mg/dL (range: 32–250 mg/dL; p<0.001). TG levels were 145.5 mg/dL (range: 43–2580 mg/dL) and 152.5 mg/dL (range: 67–884 mg/dL; p=0.102). Baseline ASCVD risk score was 46% (range: 5–69%) while last visit ASCVD risk score was 50% (range: 5–69%; p<0.001).

**Conclusion:** HIV infection has adverse effects on lipid profiles and cardiovascular risk of HIV-positive patients. Therefore, patients should be closely monitored for lifestyle interventions and lipid-lowering agents.

Geliş tarihi: 11.06.2016 Kabul tarihi: 09.12.2016

Yazışma adresi: Dr. Serhat Uysal, Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Buca, İzmir, Turkey.

Tel: +90 232 - 452 52 52 e-posta: drserhatuysal@gmail.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



**T**oplumumuzda, yanlış beslenme, sigara ve alkol gibi sağlıklı olmayan yaşam tarzı alışkanlıklarına sahip olanların oranı giderek artmaktadır.<sup>[1,2]</sup> HIV/AIDS ile yaşayan hastaların da birçoğunda, tanı anında lipit düzeylerinde bozukluk saptanmaktadır. Antiretroviral (ART) tedavinin en sık rastlanan yan etkilerinden birinin dislipidemi olması, zeminde zaten mevcut olan dislipidemi düzeyini ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskini artırmaktadır.<sup>[3]</sup> Ülkemizde HIV ile yaşayan bireylerin sayısının az ve dağınık olması nedeniyle, dislipidemi düzeyleri ve KVH geçirme riskleri bilinmemektedir.

Bu çalışmanın amacı, HIV pozitif tanısı konmuş olan hastaların başvuru sırasında lipit düzeylerini ve KVH gelişme risklerini belirlemek ve takipte bu parametrelerin değişimini ve varsa ART ile olan ilişkisini irdelemektir.

## YÖNTEMLER

### Etik ve katılımcı onayı

Çalışma için Etik Kurul'dan onay alındı (karar no: 16-4.1/24 Tarih: 26.04.2016). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı HIV/AIDS Polikliniği'ne Nisan 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu tanısı ile ilk kez ya da izlem kapsamında kontrol amacıyla başvuran tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgular, yazılı onamları alınarak çalışmaya alındı.

### Veri toplama ve kayıt

Hastaların polikliniğe ilk kez başvurduklarında ve çalışmaya dâhil edilmeden önceki son ziyaretlerinde saptanan total kolesterol (TK), yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein-HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein-LDL), trigliserit (TG) ve açlık plazma glikozu değerleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, hiperkolesterolemi öyküsü, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları, ailede KVH öyküsü, ART kullanma durumları ve kullandıkları antiretroviral rejimleri tıbbi kayıtları incelenerek kaydedildi. Her hastada, çalışmaya dâhil edildikleri gün elektrokardiyogram (EKG) kaydı alındı.

Daha önce hiç ART kullanmamış olgular ile son üç aydır ART kullanmayan olgular "ART kullanmayalar" diğer olgular ise "ART kullananlar" şeklinde tanımlandı. Bu tanımlamaya göre başvuruda ART kullanmayıp sonradan ART başlananlar "Grup 1",

ilk başvuruda ART kullanan ve son aşamada da kullanmaya devam eden hastalar "Grup 2" ve ilk başvuruda ve son değerlendirmede ART kullanmayanlar "Grup 3" olarak belirlendi.

Hastaların kardiyovasküler olay geçirme risklerini belirlemek amacıyla, on yıllık ve ömür boyu KVH riskini (KVHR) hesaplayan Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) 2013 rehberi puanlaması kullanıldı.<sup>[4,5]</sup> ACC-KVHR puanı hem başvuru hem de son inceleme için hesaplandı.<sup>[4,5]</sup> Katılımcıların risk skorlarındaki değişim ile serum lipit değişimleri ile ART Grup 1, 2 ve 3 arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Olguların HDL, LDL, TG ve TK düzeylerinin değerlendirildiği ölçütler ile sistolik ve diyastolik kan basıncı için kullanılan ölçütler Tablo 1'de sunulmuştur.<sup>[6]</sup> Varsa, sigara bırakma eğitimi, diyet, egzersiz, lipit düşürücü tedavi (LDT) önerileri kaydedildi. Sigara kullanımını bırakan olgular kaydedildi. Son ölçüm ile ilk ölçüm değerleri farkı alınarak oluşturulan yeni değerlerin ART kullanımına göre ilişkisi irdelendi.

### İstatistiksel analiz

Kalitatif veriler için ortalama ile standart sapma, kategorik veriler için sayı ile yüzde değerleri kullanıldı. Kalitatif veriler, Kolmogorov-Smirnov testi, histogram eğrisi, ortalama-Standart Sapma oranı ve her bir alt gruplar için çarpıklık ve basıklık katsayılarının -1 ile 1 arasında olması açısından incelenerek değerlendirildi. Bu kriterlerden 2 ve daha fazlasını karşılamayan süregelen verilerin normal dağılıma uymadıkları kararlaştırıldı.

Normallik ayırımı yapıldıktan sonra Mann-Whitney U-testi kullanılarak gruplar arasında ortalama ve standart sapma farklılıkları araştırıldı. Ardışık ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İki denli bağımsız grup arasında sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Burada anlamlılık bulunan verilerin post-hoc testi yerine Mann-Whitney U-ile ART grupları arasında ikili karşılaştırmaları yapıldı. Kategorik ve bağımlı

#### Kısaltmalar:

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ART	Antiretroviral
EKG	Elektrokardiyogram
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVHR	Kardiyovasküler hastalık riski
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
NRTI	Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri
PI	Proteaz inhibitörü
TG	Trigliserit
TK	Total kolesterol

**Tablo 1. Kan lipid düzeyleri ve kan basıncı değerlendirme kriterleri**

Parametre	Sınır değerler	Kural	Sonuç
Toplam kolesterol	≤199 mg/dL	–	Normal grup
	200–249 mg/dL	–	Diyet-egzersiz önerilen grup
	>200 mg/dL	KAH, ME, DM varsa	Antihiperlipidemik ilaç gerektiren grup
	≥250 mg/dL	–	Antihiperlipidemik ilaç gerektiren grup
Trigliserit	≤134 mg/dL	–	Normal grup
	135–249 mg/dL		Diyet-egzersiz önerilen grup
	≥250 mg/dL		Antihiperlipidemik ilaç gerektiren grup
HDL	>55 mg/dL	Erkek veya menopoz sonrası kadın	Normal
	>65 mg/dL	Menopoz öncesi kadında	Normal
LDL	<100 mg/dL	KAH, ME, DM varsa	Normal
	<130 mg/dL	KAH, ME, DM yoksa	Normal
Diastolik kan basıncı	<80 mmHg		Normalden düşük
	80–84 mmHg		Normal
	85–89 mmHg		Yüksek normal
	≥90 mm Hg		Hipertansiyon
Sistolik kan basıncı	<120 mmHg		Normalden düşük
	120–129 mmHg		Normal
	130–139 mmHg		Yüksek normal
	≥140 mmHg		Hipertansiyon

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; KAH: Koroner arter hastalığı; ME: Miyokart enfarktüsü; DM: Diyabetes mellitus.

örnekler arasında ki farklar McNemar Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 16.0 (Chicago, ABD) programı kullanıldı. Tüm testlerde  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 19'u (%22.1) kadın, 67'si (%77.9) erkek toplam 86 olgu alındı. Yaş ortalaması  $39.5 \pm 10.3$  yıl (ortanca: 38.5 aralık: 19–63 yıl) bulundu. Özgeçmişleri incelendiğinde, 14 olguda KVH, dokuz olguda hipertansiyon, dört olguda ateroskleroz, bir olguda geçirilmiş miyokart enfarktüsü öyküsü, dört (%4.7) olguda önceden hiperkolesterolemi tanısı ve 27 (%31.4) olguda ailede KVH öyküsü bulunduğu belirlendi. Hastaların ortanca takip süresi 27.4 ay (en az 2 ay, en fazla 80 ay) idi.

Olguların kliniğe ilk başvurusu sırasında 73 (%84.9) olgunun hiç antiretroviral ilaç kullanmamış olduğu ya da ilaç kullanmaya başlamış, fakat en az üç aydır kullanmadığı, 13 olgunun da (%15.1) ART kullanmakta olduğu tespit edildi. Çalışmaya dâhil edil-

meden önceki son ziyaretlerinde ise 74 (%86) olgunun ART kullanmakta olduğu, 12 (%14) olgunun hiç ART kullanmadığı saptandı. Buna göre başlangıçta ART kullanmayıp, son kontrolde ART kullanmaya başlamış olan olgu sayısı 61 (%70.9) idi. Antiretroviral kullanan olgularda ortanca tedavi süresi 22.2 ay (en az 3 ay, en çok 129 ay) bulundu.

Son kontrolde ART kullanan 74 olgunun 42'sinde (%56.8) tenofovir/emtrisitabin omurgasına ilaveten non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), 25'inde (%33.8) yine aynı omurgaya ek olarak proteaz inhibitörü (PI) başlanmış olduğu tespit edilmiştir. Olguların 7'sinde (%9.5) ise diğer ilaç rejimleri kullanıldı.

Tüm hastaların ilk ve son ziyaretlerine ait ölçümler karşılaştırıldığında, TG ve kan şekeri düzeyi hariç diğer tüm lipid profili ve kan basıncı düzeylerinde anlamlı değişim olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2). Bu değişimlerin ART gruplarına göre değerlendirilmesine bakıldığında, ART kullanan grupta TK ve LDL değerlerinin ART kullanmayan gruptakilere kıyasla

**Tablo 2. İlk ve son ziyarette tespit edilen değerlerin karşılaştırmaları**

	Bulgular normal aralık dışında	Bulgular normal aralıkta	McNemar testi p değeri	Ortanca	En az	En çok	Wilcoxon testi p değeri
TK (mg/dL)							
Son	38 (%44.2)	48 (%55.6)	0.036*	197	104	317	<0.001*
İlk	26 (%30.2)	60 (%69.8)		176	90	346	
Trigliserit (mg/dL)							
Son	55 (%64)	31 (%36)	0.169	153	67	884	0.102
İlk	47 (%54.7)	39 (%45.3)		146	43	2580	
HDL (mg/dL)							
Son	81 (%94.2)	5 (%5.8)	0.070	35	10	75	<0.001*
İlk	75 (%87.2)	11 (%12.8)		40	21	81	
LDL (mg/dL)							
Son	35 (%40.7)	51 (%59.3)	0.029*	121	32	250	<0.001*
İlk	23 (%26.7)	63 (%73.3)		102	32	191	
Glikoz (mg/dL)							
Son	5 (%5.8)	81 (%94.2)	0.070	91	67	238	0.384
İlk	11 (%12.8)	75 (%87.2)		90	69	303	
Sistolik KB (mmHg)							
Son	7 (%8.1)	79 (%91.9)	0.500	110	90	170	0.153
İlk	5 (%5.8)	81 (%94.2)		110	90	160	
Diyastolik KB (mmHg)							
Son	17 (%19.8)	69 (%80.2)	0.125	80	50	110	0.278
İlk	12 (%14)	74 (%86)		71	55	110	

\*Anlamli bulunan değerler. TK: Total kolesterol; HDL: High density lipoprotein, KB: Kan basıncı; LDL: low density lipoprotein.

anlamli ölçüde artmış, HDL değerinin ise azalmış olduğu görülmektedir (Tablo 3). Grup 1 ile 2 kıyaslandığında, TK ve LDL değerlerinin ART'ye yeni başlamış grupta, önceden ART kullanmakta olanlar göre daha yüksek olduğu, buna karşılık HDL değerinde anlamli farka rastlanmadığı saptandı (Tablo 3). Önceden ART kullanmakta olan grup ile ART kullanmayan grup arasında ise sadece HDL değerleri anlamli bir fark sergilemiştir (Tablo 3). Hiperlipidemi tespit edilen olguların tamamına diyetisyen değerlendirmesi ve düzenli egzersiz önerisinde bulunuldu. İlk anti hiperlipidemik tedavisi taramalarımız esnasında başlanan 15 olgu vardı.

Sigara kullanan olgu sayısı irdelendiğinde başvuru anında sigara kullanan toplam 41 (%47.7) olgu varken, son değerlendirmede sigara kullanan 33 (%38.4) olgu vardı (Mc Nemar; p=0.008). Sigara bırakma eğitimi verilen toplam 35 olgu vardı. Bu olgulardan 7'si

(%20) sigara kullanımını bıraktı, 1 olgu da kendiliğinden sigara kullanımını bıraktı.

Olguların başvuru sırasında hesaplanan KVHR skoru (ortanca %46; en az %5 - en çok %69) ve son değerlendirmede hesaplanan KVHR skoru (ortanca %50; en az %5 - en fazla %69) karşılaştırıldığında, KVHR skorlarının 40 (%46.5) olguda aynı kaldığı, 11 (%12.8) olguda azaldığı ve 35 (%40.7) olguda arttığı saptandı (Wilcoxon, p<0.001). Sonda hesaplanan ömür boyu KVHR skoru, ART gruplarına göre irdelendiğinde grup 1, 2 ve 3 arasında farka rastlanmadı (Kruskal Wallis, p=0.599).

Toplam dört olguda EKG bozukluğu saptandı. Bunlar, bir geçirilmiş iskemik olayla ilgili bulgu ve üç adet ikinci derece atriyoventriküler blok olarak değerlendirildi. Antiretroviral kullanıp kullanmama durumu ile EKG'de patoloji tespit edilmesi arasında istatistiksel olarak anlamli birliktelik saptanmadı (p=0.625).

**Tablo 3. Antiretroviral tedavi gruplarına göre ilk ve son ziyaret arası farkların karşılaştırılması**

	Antiretroviral tedavi grupları ölçüm sonuçları			Kruskal-Wallis Testi p
	Ortanca (en az/en çok)			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Total kolesterol (mg/dL)				
İlk	173 (90/287)	203 (126/346)	188 (127/260)	<0.001 <sup>#</sup>
Son	200 (110/317)	197 (149/310)	184 (104/259)	
Fark*	27 (-128/170)	-2 (-36/51)	-4 (-61/38)	
HDL (mg/dL)				
İlk	35 (25/75)	34 (26/54)	35 (10/65)	0.007 <sup>a</sup>
Son	34 (21/53)	36 (27/60)	40 (23/81)	
Fark*	-3 (-30/6)	0 (-7/13)	6 (-16/50)	
LDL (mg/dL)				
İlk	101 (32/191)	123 (63/168)	94 (54/147)	0.014 <sup>s</sup>
Son	127 (32/250)	108 (78/173)	96 (61/147)	
Fark*	20 (-57/218)	9 (-43/32)	-11 (-43/47)	
Trigliserit (mg/dL)				
İlk	136 (60/786)	148 (43/910)	174 (106/2580)	0.651
Son	150 (68-469)	135 (67/884)	176 (76/770)	
Fark*	10 (-619/301)	15 (-183/132)	-7 (-850/411)	
Sistolik KB (mmHg)				
İlk	110 (90/160)	100 (90/130)	110 (90/140)	0.133
Son	110 (90/170)	100 (90/139)	110 (95/140)	
Fark*	0 (-10/60)	0 (0-30)	0 (-5/10)	
Diyastolik KB (mmHg)				
İlk	70 (55/110)	75 (60/100)	77 (60/110)	0.488
Son	80 (50/110)	80 (60/100)	80 (65/110)	
Fark*	0 (-30/40)	0 (-5/20)	0 (-8/10)	
Glikoz (mg/dL)				
İlk	94 (71/238)	93 (67/110)	87 (67/102)	0.578
Son	93 (9/195)	91 (81/117)	87 (70/97)	
Fark*	-1 (-152/114)	2 (-32/46)	1 (-15/41)	

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; KB: Kan basıncı. Grup 1: Başvuruda antiretroviral tedavi kullanmayıp sonradan antiretroviral tedavi başlananlar. Grup 2: Başvuruda Antiretroviral tedavi kullanan ve son aşamada da kullanmaya devam edenler. Grup 3: Başvuruda ve son değerlendirmede Antiretroviral tedavi kullanmayan olgular. \*Parametreler her bir olgu için ilk ve son ölçümler arası fark alınarak hesaplanmıştır; p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. \*\*P değerleri. İkili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sadece anlamlı bulunanları aşağıda verilmiştir.

<sup>#</sup>Grup 1 ile 2 arasında p=0.017 Grup 1 ile 3 arasında p<0.001. <sup>a</sup>Grup 1 ile 3 arasında p=0.003. <sup>s</sup>Grup 1 ile 2 arasında p=0.022 Grup 1 ile 3 arasında p=0.029.

## TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi, HIV/AIDS hastalarında dislipidemi riskinin ve kardiyovasküler riskin zaman içinde yükseldiğini göstermektedir. En büyük değişikliğin TK, HDL ve LDL düzeylerinde olduğu belirlenmiştir.

Türk toplumunda kötü beslenme alışkanlıkları, hareketsiz yaşam ve sigara kullanımı günümüzde yaygın bir sorun haline gelmiştir ve bu duruma bağlı olarak lipit metabolizmasında bozukluklar ve KVH'larda artış göze çarpmaktadır.<sup>[7]</sup> HIV enfeksiyonunun, süregiden antijenik uyarının neden olduğu yangısal yanıtın etkisiyle KVH'ların gelişmesinde önemli bir faktör



olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[8-10]</sup> Çalışmada, ilk başvuru anında alınan kan örneklerinde, olguların büyük çoğunluğu henüz ART'ye başlamamışken üçte birinde TK ve LDL düzeylerinin, yarısından fazlasında TG düzeylerinin ve büyük çoğunluğunda da HDL düzeylerinin normal sınırlar dışında bulunmuş olması, yukarıdaki bulguları destekler niteliktedir.

Öte yandan, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların da lipit metabolizması üzerinde olumsuz etkileri bulunduğu bilinmektedir.<sup>[8-10]</sup> En sık ve derin dislipidemi, ritonavir ile güçlendirilsin ya da güçlendirilmesin PI içeren ART rejimlerinde görülür.<sup>[11]</sup> Daha düşük oranda olmak üzere, NNRTI içeren rejimlerin, özellikle de efavirenzin kullanıldığı rejimlerin de dislipidemiye yol açtığı,<sup>[12,13]</sup> hatta PI kesilip efavirenze geçildiğinde dislipideminin sebat edebildiği bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Ayrıca günümüzde kullanılmayan veya seçenek olarak kullanılan stavudin, didanozin ve zidovudin gibi nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) ile de dislipidemi görülebilmektedir.<sup>[15,16]</sup> Nitekim çalışmada elde edilen bulgular, ART'ye çalışmaya alındıktan sonra başlanan olgularda lipit parametrelerinin tamamında bozulma olduğunu ortaya koymuştur. Hasta sayısının az olması nedeniyle, lipit parametrelerindeki değişikliğin, kullanılan ART rejimi ile olan ilişkisini incelemek mümkün olmamıştır.

Antiretroviral ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan dislipidemi, HDL veya TG gibi kan lipit parametrelerinden birine özgül olmamakla birlikte, bazı lipit formlarının daha fazla etkilendiği gözlemlenmiştir.<sup>[17]</sup> Özellikle etkilenen iki grup HDL ve TG'dir<sup>[17]</sup> ve genellikle HDL değerinde azalma ve/veya TG düzeyinde artış şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>[17,18]</sup> Bu çalışmada, ART'nin TK ve LDL düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğu ve HDL düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak TG ve glikoz düzeylerinde değişim gözlenmediği dikkat çekicidir. Hastaların yarısından fazlasında TG düzeyinin başlangıçtan itibaren zaten yüksek olması bunun nedeni olabilir.

Diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin ART'nin dislipidemik yan etkilerine karşı olumlu sonuçlar sağlayabileceği gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Buna karşılık, tek başına Akdeniz diyetinin bir yıllık izlem boyunca kan lipit düzeyine olumlu etki sağlamadığını ortaya koyan yayınlar da bulunmaktadır.<sup>[19]</sup> Merkezimize başvuran olgular için sunulan bütüncül yaklaşım kapsamında tüm olgulara sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, alkol ve

sigara tüketiminin azaltılması veya bırakılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin önemi anlatılmakta ve bu konuya özen göstermeleri talep edilmektedir. Ayrıca kardiyovasküler risk oluşturan parametrelerde bozukluk saptanan olgular iç hastalıkları anabilim dalına yönlendirilmektedir. Ancak yaşam tarzı değişikliği uygulanması ve ölçülmesi zor olan, devamlılık gerektiren ve kısa sürede sonuç elde edilmesi mümkün olmayan bir süreçtir. Nitekim bütüncül klinik yaklaşım nedeniyle, sigara gibi riskli davranışlarda anlamlı azalmalar olmasına rağmen hastalarımızda dislipidemi oranı ve KVHR skoru anlamlı ölçüde artış sergilemiştir.

Kardiyovasküler risk faktörleri, dünya genelinde, HIV ile yaşayanlarda, HIV ile enfekte olmayan olgulara göre belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur.<sup>[20-23]</sup> Özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi gelişmiş bölgelerde yaşayan HIV ile enfekte bireylerde, diğer bölgelerde yaşayanlara görece risk faktörlerinin çok daha fazla olduğu dikkati çekmektedir.<sup>[20]</sup> Ayrıca bazı antiretroviral rejimlerin kardiyovasküler olay geçirme riskini artırdığına dair yayınlar da bulunmaktadır.<sup>[24]</sup> D:A:D çalışmasında, özellikle PI ve NNRTI alan olgularda kardiyovasküler olay geçirme riskinin lipit profilindeki bozulmayla birlikte, belirgin ölçüde arttığı bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Ayrıca ART kullanan ve kullanmayan HIV pozitif olguları irdeleyen İsviçre kohortu-2006 çalışması sonuçlarına göre, ART kullanan olgularda, daha önce hiç kullanmamış olanlara göre dislipidemi bulgularının ve kardiyovasküler riskin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>[25]</sup> Ek olarak 2013 yılında aynı kohortta, PI veya üçlü NRTI içerikli tedavi kullanan olgularda kardiyovasküler riskin ve hipertansiyonun daha belirgin olduğu bir kez daha doğrulanmıştır.<sup>[26]</sup> Kardiyovasküler riskteki bu artışa neden olan mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılammış olsa da, antiretroviral ilaçların metabolik ve dislipidemik etkilerinin, HIV'in neden olduğu kronik yangının ve süregiden immün aktivasyonun bu durumu tetiklediği düşünülmektedir.<sup>[21,27]</sup>

Çalışmamızda, kardiyovasküler risk skorunun, antiretroviral kullanma durumu ve süresinden bağımsız olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir. Bu durum olgu sayısının az ve izlem süresinin kısa olması gibi nedenlerden ötürü olabilir. Framingham skorunun genç olgularda kestirim gücünün az olduğu bilinmektedir.<sup>[28]</sup> Bu nedenle olgularımızda ACC tarafından 2013 yılında hazırlanmış KVHR skoru kullanılmıştır.

Çalışmanın geriye dönük yapılmış olması, hastalarda yaşam tarzı değişikliği, diyet gibi ölçüm sonuçlarına etki eden girişimlerin standardize edilememesi, hasta sayısının az ve izlem süresinin kısa olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir.

Antiretroviralın gelecekteki kardiyovasküler risk üzerindeki etkisi halen tartışmalı olsa da, özellikle bazı antiretroviral ilaçların lipit metabolizması üzerinde olumsuz etki yaptıkları iyi bilinmektedir. İzlem için başvuran olgularda hastanın kardiyovasküler risk oluşturabilecek faktörler açısından iyi incelenmesi ve risk yaratabilecek faktörlerin bulunması durumunda ART'nin buna göre seçilmesi, ayrıca olguların, riski azaltacak bir yaşam biçimi benimsemeleri açısından gereken önerilerin yapılması ve sonuçlarının takip edilmesi, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için en çok önem taşıyan yaklaşımlardır.

### Fonlama kaynakları

Çalışmaya fon veya destek sağlanmamıştır.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

### KAYNAKLAR

- Kavas AB. Self-esteem and health-risk behaviors among Turkish late adolescents. *Adolescence* 2009;44:187–98.
- Arsilan HN, Terzi Ö, Dabak Ş, Pekşen Y. Substance, Cigarette and Alcohol Use Among High School Students in the Provincial Center of Samsun, Turkey. *Erciyes Med J* 2012;34:79–84.
- Salami AK, Akande AA, Olokoba AB. Serum lipids and glucose abnormalities in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapies. *West Afr J Med* 2009;28:10–5.
- American Heart Association-American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator: 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. 2014.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):49–73.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818.
- Abacı A. The current status of cardiovascular risk factors in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:1–5.
- da Cunha J, Maselli LM, Stern AC, Spada C, Bydlowski SP. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol* 2015;4:56–77.
- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:51–8.
- Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726–35.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–8.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179–93.
- Calza L, Colangeli V, Manfredi R, Bon I, Re MC, Viale P. Clinical management of dyslipidaemia associated with combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1451–65.
- Doser N, Sudre P, Telenti A, Wietlisbach V, Nicod P, Darioli R, et al. Persistent dyslipidemia in HIV-infected individuals switched from a protease inhibitor-containing to an efavirenz-containing regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:389–90.
- Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, Jackson A, Mandalia S, Stebbing J, et al. Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med* 2005;6:396–402.
- Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev* 2015;17:21–36.
- Grunfeld C. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. *Top HIV Med* 2010;18:112–8.
- Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–52.
- Turcinov D, Stanley C, Canchola JA, Rutherford GW, Novotny TE, Begovac J. Dyslipidemia and adherence to the Mediterranean diet in Croatian HIV-infected patients during the first year of highly active antiretroviral therapy. *Coll Antropol* 2009;33:423–30.
- Soliman EZ, Sharma S, Arastéh K, Wohl D, Achhra A, Tambussi G, et al. Baseline cardiovascular risk in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015;16 Suppl 1:46–54.
- Zhou DT, Kodogo V, Chokuona KF, Gomo E, Oektedalen O, Stray-Pedersen B. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk profiles of patients attending an HIV treatment clinic in

- Harare, Zimbabwe. HIV AIDS (Auckl) 2015;7:145–55.
22. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506–12.
  23. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625–31.
  24. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman AI, Visseren FL, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med* 2016;17:289–97.
  25. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006;7:404–10.
  26. Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavasini M, et al. Risk of cardiovascular events and blood pressure control in hypertensive HIV-infected patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:396–404.
  27. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M, Costagliola D, et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511–23.
  28. Redon J. Global Cardiovascular Risk Assessment: Strengths and Limitations. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;18:18.
- 
- Anahtar sözcükler:** Antiretroviral tedavi; dislipidemi; HIV; kardiyovasküler risk.
- Keywords:** Antiretroviral therapy; dyslipidemia; HIV; cardiovascular risk.