

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

Türkiye’de HIV enfeksiyonu prevalansı ve kardiyovasküler açıdan önemi

Prevalence of HIV infection in Turkey and importance of cardiovascular disease

Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ülkemizde 30 Haziran 2016 itibarı ile HIV tanısı alan hastaların sayısı 13.181’e ulaşmıştır.^[1] Daha önemlisi 2012 yılından itibaren her yıl yeni tanı alan hasta sayısı 1000’i aşmıştır.^[1] Gelişmiş ülkelerde tespit edilen hastaların toplumda var olanın %80’ine ulaştığı kabul edilmektedir. Epideminin daha yaygın olduğu ve daha az gelişmiş ülkelerde ise bu %20–25 olabilmektedir. Avrupa’nın ortalaması ise %50’ler civarındadır. Ülkemizle ilgili sağlıklı bir kestirme yapılamasa da, toplumda bulunan HIV ile enfekte hastaların 30–40 binlerde olduğu söylenebilir. Epideminin başlarında HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olarak algılanırken, 1996 yılından itibaren virüsü etkin olarak baskılayabilen kombine tedavilerin gelişmesi ile birlikte ölümler azalmıştır. Takiben yeni geliştirilen ilaçlarla birlikte doz sıklığı, hap adedi azalmış, kısa ve uzun dönem yan etkileri daha az olan ilaçlar geliştirilmiştir. Artık erken tanı alan ve fırsatçı hastalık gelişmeyen hastalarda etkin tedavi ile beklenen yaşam süresi gelişmiş ülkelerde normal popülasyona yakın olarak kestirilmektedir.^[2] Bu da tedaviye ulaşabilen tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de HIV ile yaşayan bireylerin giderek yaşlanmasını getirmektedir. Ülkemizde tanı anında hastaların %15’i 50 yaş ve üzerindedir.^[1] İzlenen popülasyon da giderek yaşlanmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar HIV ile yaşayan bireylerin aynı yaştaki popülasyona göre daha fazla sayıda komorbiditeye sahip olduğunu göstermektedir. Aynı sayıda komorbidite HIV ile enfekte kişilerde kabaca 10 yıl daha erken görülmektedir.^[3] Artık HIV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğunda tedavi hedefleri olan tam baskılanmış virüs (HIV RNA tespit eşliğinin altı)

ve immün düzelmeye (CD4 sayısının yükselmesi) ulaşabilmektedir. Hastaların izleminde komorbiditelerin yönetimi giderek daha önemli hale gelmekte ve değişik disiplinlerin birlikte çalışmasını gerektirmektedir. HIV ile ilişkili AIDS-dışı komorbiditelerin en önemlilerini enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kemik metabolizma bozuklukları (osteopeni ve osteoporoz), karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları ve nörokognitif bozukluklar oluşturmaktadır.^[3] Bunların içinde KVH’nın önemi giderek artmaktadır. Avrupa’da birçok ülkeyi içeren DAD kohortunda HIV hastalarının ölüm nedenleri içinde AIDS ile ilişkili ölümlerin azaldığı, buna karşılık başta AIDS-dışı kanserler olmak üzere komorbiditelerin daha fazla yer tuttuğu görülmektedir.^[4] Kardiyovasküler ölümler daha iyi izlem sonucu biraz azalsa da, tüm ölümlerin %11’ini oluşturmaktadır.^[4]

HIV’de KVH yükü

Son 10–15 yılda yapılmış çalışmalar HIV’de KVH riskinin %40–75 arasında arttığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma HIV ile enfekte hastalarda miyokart enfarktüsü (ME) ve inmenin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Çok iyi incelenmiş VACS kohortunda Framingham risk faktörleri, komorbidite-

Kisaltmalar:

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
EACS	European AIDS Clinical Society
HIV	Human Immunodeficiency Virus
KVH	Kardiyovasküler hastalık
ME	Miyokart enfarktüsü
NRTI	Nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitörleri
PI	Protease inhibitörleri



ler ve madde kullanımı ayarlandıktan sonra HIV pozitif hastalarda HIV ile enfekte olmayanlara göre ME risk artışı 1.48 kattır (HR 1.48, %95 CI 1.27–1.72).^[5] Bazı eski çalışmalarda perikardiyal effüzyona daha sık rastlanmıştır. Yakın çalışmalar ME ve inme dışında, atriyal fibrilasyon/flutter, pulmoner hipertansiyon, diyastolik işlev bozukluğuna da daha sık rastlandığına işaret etmektedir.^[6,7] Bir çalışma ani kardiyak ölümlerin dört misli fazla olduğunu göstermiştir.^[8]

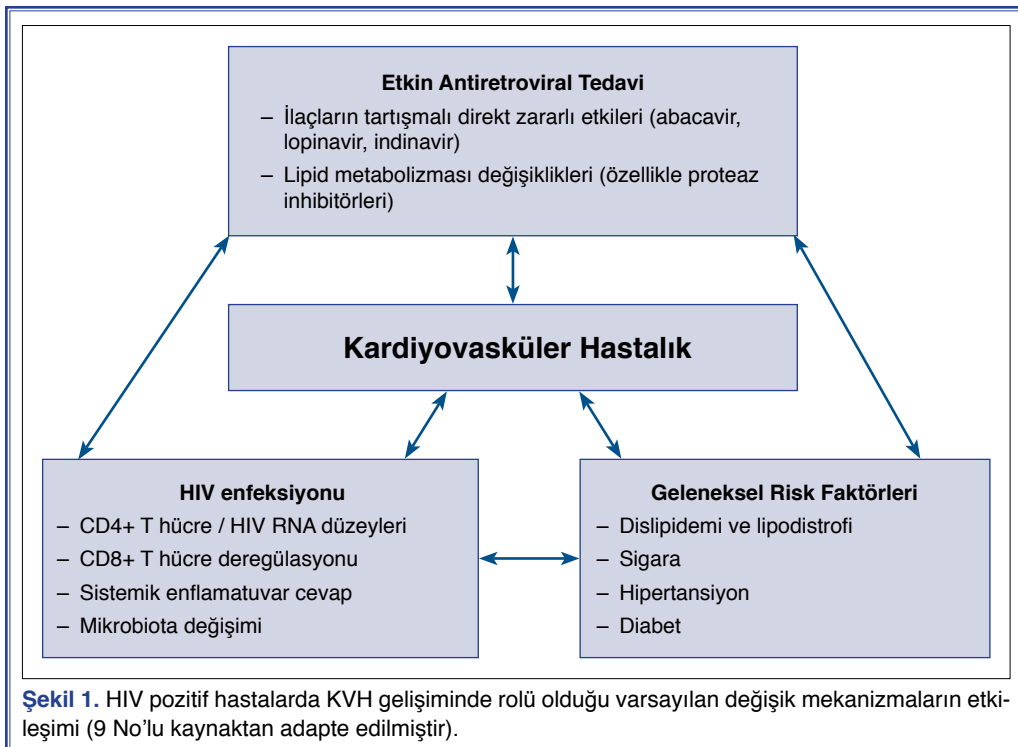
Patofizyoloji

Birçok komorbiditede olduğu gibi KVH'daki artışa HIV enfeksiyonunun kendisi, tedavide kullanılan ilaçlar ve geleneksel risk faktörlerindeki artış katkıda bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda artışa yol açan faktörler Şekil 1'de özetlenmiştir.^[9]

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar HIV pozitif hastalarda tütün, alkol, enjeksiyonla veya enjeksiyon dışı madde kullanımının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar HIV pozitif hastalarda sigara içme sıklığının olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğunu belirlemiştir.^[10] Amerika'daki MACS kohortunda antiretroviral tedavi alan HIV ile enfekte hastalarda diyabet sıklığı HIV negatif popülasyona göre dört kat fazla bulunmuştur.^[11] HIV tedavisinde kullanılan birçok ilaç dislipidemiye yol açmaktadır.

HIV ile enfekte hastalarda hipertansiyonun daha sık görülüp görülmediği ise tartışmalıdır. Bu genellikle bölgesel popülasyondaki risklerle paralel seyretmektedir.

Artmış KVH riskinin HIV'in direkt etkisi ve kronik HIV enfeksiyonunun yol açtığı immünolojik düzensizliklere bağlı olduğunu gösteren birçok gözlemsel çalışma bulunmaktadır.^[12] Tedavi almamış düşük CD4 sayısına sahip ve yüksek viral yükü olan hastalarda ME riski yüksektir. HIV çoğalmasının baskılanması ve CD4 sayısının iyi seviyelerde sürdürülebilmesi kardiyovasküler olaylar için koruyucudur. Gp120, Tat ve Nef gibi viral proteinlerin değişik mekanizmalarla vasküler entotel hücresi üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir. Sadece humoral etkiler değil hücrel immün aktivasyon da artmış kardiyovasküler olay insidansında rol oynar. HIV ile enfekte monositler, artmış monosit aktivasyon ürünleri sublinik koroner arter ateroskleroza ile ilişkili bulunmuştur. Akut HIV enfeksiyonu gastrointestinal sistemde bulunan CD4+ T hücrelerinde belirgin azalmaya yol açarak, bağırsaktan dolaşıma mikrobiyal translokasyona yol açar. Bu da immün aktivasyon ve enflamasyona yol açabilir. Bunun dışında tedavi almakta olan ve viral yükleri baskılanmış hastalarda bile düşük düzeyde viral replikasyon devam edebilmektedir. Bu olay veya



diğer viral koenfeksiyonlar (CMV, hepatit B veya C gibi) enflamasyonun devamına katkıda bulunabilirler. PET-CT kullanılarak arter duvar enflamasyonunu inceleyen bazı pilot çalışmalarda HIV ile enfekte hastalarda eşleştirilmiş enfekte olmayan hastalara göre daha fazla enflamasyon gözlenmiştir. Bütün bunlar KVH riskinde devam eden enflamasyonun potansiyel rolünü desteklemektedir.

HIV tedavisinde kullanılan bazı nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitörleri (NRTI) ve protease inhibitörleri (PI) grubuna dahil ilaçlara yakın zamanlı veya kümülatif maruziyetin artmış ME riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DAD kohortunda yapılan gözlemsel çalışmalar PI grubundan lopinavir ve indinavir, NRTI grubundan ise abacavir ile böyle bir riske işaret etmektedir.^[13] Abacavir ile risk halen tartışmalıdır. DAD dahil birçok kohort çalışmalarında artmış risk gösterilmekle birlikte, bazı çalışmalar bunu desteklememektedir.^[14] Birçok tedavi rehberi ve HIV uzmanı yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda özellikle zararlı olabileceği düşüncesi ile mümkünse bu ilaçlardan kaçınılması yönünde görüş bildirmektedir.^[15]

HIV ile enfekte hastada KVH riskinin değerlendirilmesi

HIV ile enfekte hastalarda hem klinik, hem de subklinik KVH’ın arttığı gösterilmesi, bu hastalarda kardiyovasküler riskin en iyi nasıl değerlendirilmesi gerektiği sorusuna yol açmaktadır. Bu alanda birçok çalışma yapılmış olup çalışmaların büyük çoğunluğu genel popülasyonda kullanılan risk değerlendirme algoritmalarının HIV ile enfekte popülasyondaki riski var olandan düşük kestirdiği sonucuna varmıştır.^[16] Risk skorlarının performansı geliştirildikleri bölge veya popülasyona göre de değişmektedir. Avrupa’da DAD kohortu kullanılarak geliştirilen model geleneksel risk faktörleri yanında antiretroviral ilaç maruziyetini de içermektedir.^[17] Bu model riski Avrupa’da Framingham risk skorundan daha iyi kestirmiştir. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 risk kestirme algoritması (https://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp. Accessed on January 30, 2017) Framingham ile karşılaştırıldığında daha fazla oranda HIV hastasını yüksek risk grubuna sokmuş (%25’e karşılık %10), ancak her iki skor da gerçek KVH riskini düşük kestirmişlerdir.^[18] Buna

karşılık yakın zamanda Amerika’da yapılan HOPS çalışması ACC/AHA (ASCVD) ve DAD riski düşürdüğü sonucuna varmıştır.^[19] Bu sonuçlar risk kestirme algoritmalarının hangi toplulukta geliştirildikleri ve o topluluğa iyi adapte edilip edilmedikleri ile ilişkili gibi görülmektedir. Birçok çalışma skorların yüksek riskli grupları kestirmede birbiri ile pek uyumlu olmadıklarını belirtirken,^[20] bazı çalışmalar ise benzer olduğunu bildirmiştir.^[19] DAD skoru da HIV popülasyonunda geliştirilmesine rağmen, ilaç risklerinin şu anda pek kullanılmayan eski ilaçları içermesi nedeni ile eleştirilmektedir. Bu arada unutulmaması gereken bir husus 2013 ACC/AHA algoritmasınının 40 yaş üzerinde geçerli olduğudur. Daha genç hastalarda DAD skoru kullanılması daha uygun bulunmaktadır. Bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır. Yaygın kullanılan risk skorlarının HIV ile enfekte hastalarda geçerliliği doğrulanmamış olsa da, güncel European AIDS Clinical Society (EACS) kılavuzu bu amaçla Framingham veya DAD skorlarından birinin kullanılmasını önermektedir.^[21] Ülkemizde şu anda yürümekte olan çok merkezli bir çalışmanın ön sonuçları da 40 yaş üzeri HIV ile enfekte hastaların yaklaşık %20’sinde klinik KVH veya %20’den büyük 10 yıllık Framingham skoru olduğuna işaret etmektedir (Korten V - yayınlanmamış bilgi).

HIV ile enfekte hastalarda yapılan görüntüleme çalışmaları genel popülasyonla karşılaştırıldığında bu hastaların çok daha fazla yüksek riskli yumuşak plak içerdiğini göstermiştir. Zanni ve ark.,^[22] yaptıkları çalışmada 2013 ACC/AHA önerilerininin 2004 ATP III’e göre belirgin olarak daha fazla statin başlanması önerisi yapmasına rağmen, yüksek riskli koroner plak içeren HIV pozitif hastaların %74’ünün statin önerisi almadığını tespit etmişlerdir. Bütün bu faktörler şu anda genel popülasyondan farklı bir tanısal yaklaşım önerisi olmamasına rağmen, orta-yüksek KVH riski taşıyan HIV ile enfekte hastaların miyokart perfüzyon sintigrafisi veya BT koroner anjiyografi gibi daha ileri incelemelerle taranmasının gerekip gerekmediğinin kardiyologlar arasında da tartışılmaya başlanmasına yol açmıştır.^[16]

HIV ile enfekte hastada KVH riskinin yönetimi

HIV ve KVH’a yaklaşım egzersiz ve diyet önerilerini, sigara bırakma, hiperlipidemi yönetimi, diyabet yönetimi ve hipertansiyon kontrolünü içermektedir. Kişisel KVH riskinin hastaya iyi iletilmesi gereklidir.

İzleyen hekim HIV'e özgü risk faktörlerini de (örn. en düşük CD4 sayısı) risk hesaplamasında göz önüne almalıdır. Yüksek KVH riski olanlarda ART seçimi veya modifikasyonu irdelenmelidir.

Dislipideminin yönetiminde farklı kuruluşların rehberleri kullanılabilir. AHA/ACC 2013 rehberinin 10 yıllık risk kestirmesine bağlı olarak orta ve yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılabilir.^[23] Genel toplumda lipit hedeflerini belirlerken kullanılan risk faktörlerine ek olarak HIV durumunun da bir risk faktörü sayılmasının göz önüne alınması önerilmektedir.^[24] EACS rehberinde de bu konuda bir algoritma bulunmaktadır.^[21] Statinlerin enflamasyon üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile HIV ile enfekte hastalarda daha yaygın kullanılıp kullanılmaması henüz açıklığa kavuşmamış bir alandır. Yüksek yoğunluklu tedavide önerilen atorvastatin ve rosuvastatinin, proteaz inhibitörleri ile etkileşimi ve glukoz artırıcı etkileri bulunmaktadır. Statinlerin transaminaz ve CPK üzerine etkileri HIV pozitif hastalarda negatif hastalara göre biraz daha fazla olmasına rağmen, emindirler ve genellikle iyi tolere edilirler.^[25,26] European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) 2016 rehberi bir uzman görüşü olarak HIV ile enfekte hastaların yüksek riskli hastalardaki LDL düzeyleri hedef alınarak lipit düşürücü tedavinin düşünülmesini önerse de, birçok uzman bu alanda yeterli delil bulunmadığını, yaş ve diğer riskler gözetilmeksizin böyle bir uygulamanın pek de doğru olmadığını düşünmektedir.^[27] Bu sorulara cevap olabilecek bir çalışma halen devam etmektedir. REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV) çalışması (<https://clinicaltrials.gov>, NCT02344290), KVH öyküsü olmayan semptomsuz HIV ile enfekte hastalarda pitavastatinin kardiyovasküler olayları önlemedeki etkisini araştırmaktadır. Bu çalışmada antiretroviral ilaçlarla etkileşimi bulunmayan ve artmış diyabet riski bulunmadığı düşünülen pitavastatin kullanılmaktadır. Çalışmanın 2020 yılında sonuçlanması planlanmaktadır.

HIV enfeksiyonunda etkin ART morbiditeyi ve mortaliteyi belirgin ölçüde azaltmıştır. Buna karşılık hem hastalığın kendisinden kaynaklanan faktörlerle, hem de ART nedeni ile HIV ile enfekte hastalarda dislipidemi, disglisemi, lipodistrofi ve artmış kardiyovasküler risk söz konusudur. Ülkemizde bu alanda yapılmış çalışmalar çok sınırlı olup henüz başlangıç düzeyindedir. Uysal ve ark.nın^[28] çalışmasında da

hastaların yaş ortalaması genç olsa da yeni ART başlanan grupta belirgin total kolesterol ve LDL artışı olduğunu göstermektedir. Çalışma süresince kullanılan rejimlerin büyük ölçüde PI ve NNRTI kombinasyonlarından oluşması nedeni ile bu beklenen bir sonuçtur. HIV ile enfekte hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve her kontrolde gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmada sigara kullanımına yönelik uygulanan ve kısmen başarılı olan sistematik yaklaşım, buna iyi bir örnek teşkil etmektedir. Genel popülasyonda kullanılan kardiyovasküler risk algoritmalarının HIV ile enfekte hastalarda geçerliliği gösterilememiştir ve skorlar riski genelde düşük kestirmektedir. Avrupa AIDS Klinik Derneği bu amaçla Framingham veya DAD algoritmalarını önermektedir. ACC/AHA 2013 algoritması 40–75 yaş arası geçerli iken, HIV bilgilerini de içeren DAD daha genç hastalarda da kullanılabilir. Çalışmada halen ART almakta olan hastalarda önemli ölçüde kan basıncı, glisemi ve hiperlipidemi kontrolü sağlandığı anlaşılmaktadır. Bu da yazarların belirttiği gibi HIV ile enfekte hastalarda multidisipliner bütüncül izlemin önemini desteklemektedir.

Sonuç

Belirgin artmış KVH riski taşıyan HIV ile enfekte hastaların daha iyi klinik sonuçlara ulaşması, ilgili disiplinlerin koordineli olarak çalışmasını gerektirmektedir.

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

KAYNAKLAR

1. Türkiye'de bildirilen HIV/AIDS vakalarının yıllara göre dağılımı. Available at: <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler/Haziran2016web.pdf> Published June 2016. Accessed January 30, 2017.
2. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. HIV Med 2016 Aug 31.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. Clin Infect Dis 2011;53:1120–6.
4. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. Lancet 2014;384:241–8.
5. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E,

- Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013;173:614–22.
6. Hsu JC, Li Y, Marcus GM, Hsue PY, Scherzer R, Grunfeld C, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2288–95.
 7. Barnett CF, Hsue PY. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:283–92.
 8. Tseng ZH, Secemsky EA, Dowdy D, Vittinghoff E, Moyers B, Wong JK, et al. Sudden cardiac death in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1891–6.
 9. Ballocca F, Gili S, D’Ascenzo F, Marra WG, Cannillo M, Calcagno A, et al. HIV infection and primary prevention of cardiovascular disease: Lights and shadows in the HAART era. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:565–76.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral and Clinical Characteristics of Persons Receiving Medical Care for HIV Infection—Medical Monitoring Project, United States, 2013 Cycle (June 2013–May 2014). HIV Surveillance Special Report 16. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/#panel2>. Published January 2016. Accessed January 30, 2017.
 11. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165:1179–84.
 12. Shahbaz S, Manicardi M, Guaraldi G, Raggi P. Cardiovascular disease in human immunodeficiency virus infected patients: A true or perceived risk? *World J Cardiol* 2015;7:633–44.
 13. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med* 2016;14:61.
 14. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *JAIDS* 2012;61:441–7.
 15. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. *Top Antivir Med* 2016 Dec/ 2017;24:127–31.
 16. Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med* 2016 Aug 24.
 17. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:491–501.
 18. Crane HM, Nance RM, Feinstein M, Drozd D, Heckbert S, Budoff M, et al. Comparing cardiovascular disease risk scores for use in HIV-Infected individuals 2016 conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI 2016). Boston February 22–25, 2016. Abstract 42.
 19. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, Palella FJ, Skarbinski J, Chmiel JS, et al. Cardiovascular disease risk prediction in the hiv outpatient study. *Clin Infect Dis* 2016;63:1508–16.
 20. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, 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.
 21. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 8.1 Available at: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf Published October 2016. Accessed January 30, 2017.
 22. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, Han A, Lee H, Lu MT, et al. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. *AIDS* 2014;28:2061–70.
 23. Stein JH. Management of lipid levels and cardiovascular disease in HIV-infected individuals: Just give them a statin? *Top Antivir Med* 2015 Dec-2016 Jan 2016;23:169–73.
 24. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129–69.
 25. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2011;52:387–95.
 26. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol* 2015;115:1760–6.
 27. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
 28. Uysal S, Tuncel Başoğlu M, Boydak B, Gökengin D. HIV pozitif hastalarda dislipidemi ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesi. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;45:145–52.