

TC
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİMDALI



HIV/AIDS TANISI İLE TAKİPLİ VAKALARDA
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE ADVERS OLAYLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aysun MELİKOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU, TEMMUZ 2025

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



HIV/AIDS TANISI İLE TAKİPLİ VAKALARDA
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE ADVERS OLAYLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYSUN MELİKOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN

BOLU, TEMMUZ 2025

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2024/07 karar numarası ile etik izin alınmıştır.

.....
Dr. Aysun MELİKOĞLU

KABUL VE ONAY SAYFASI

Aysun Melikoğlu tarafından hazırlanan “**HIV/AIDS Tanısı ile Takipli Vakalarda Antiretroviral Tedavi ve Advers Olayların Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 2/07/2025

Jüri Üyeleri

Danışman

Dr Öğr. Üyesi Ahmet DOĞAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İmza

.....

Üye

Doç Dr. Hasan Tahsin GÖZDAŞ

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Doç Dr. Tayibe BAL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

TEŞEKKÜR

Bu zorlu ve anlamlı yolculukta yanımda olan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen başta canım eşim Kamil Melikoğlu'na ve hayatımın en kıymetlisi, varlığıyla bana güç veren oğlum Hasan Melikoğlu'na en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Akademik hayatım boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, sabrıyla her adımda destek olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Doğan'a; katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hasan Tahsin Gözdaş ve Doç. Dr. Tayibe Bal'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni koşulsuz seven ve her zaman yanımda olan aileme, özellikle desteğini her daim hissettiren sevgili kardeşim Büşra Sağsöz'e şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca bu süreçte manevi desteğiyle yanımda olan ve dostluğuyla bana güç veren canım arkadaşım Tuğçe Damarsoy Bolluk'a gönülden teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, sabrıyla ve sevgisiyle beni besleyen tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	Error! Bookmark not defined.
ETİK BEYAN.....	Error! Bookmark not defined.
KABUL VE ONAY SAYFASI	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR.....	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET	Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
1. GİRİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HIV Enfeksiyonunun Tarihi	2
2.2. Epidemiyoloji.....	Error! Bookmark not defined.
2.3. Bulaş Yolları	4
2.3.1. Cinsel Yolla Bulaşma	5
2.3.2. Kan ve Kan Transfüzyonu ile Bulaşma	5
2.3.3. Vertikal Geçiş.....	5
2.4. Virusun Genel Özellikleri.....	6
2.5. HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	9
2.6. HIV Enfeksiyonunun Evreleri	9
2.7. HIV Enfeksiyonunun Tanısı	11
2.8. HIV Enfeksiyonunun Tedavisi	16
2.8.1. Antiretroviral Tedavi.....	16
2.9. HIV ve Koenfeksiyonlar	26
2.10. HIV ve Komorbiditeler	26
2.10.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus	27
2.10.2. Hiperlipidemi	27
2.10.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	27

2.10.4. Böbrek Hastalıkları	28
2.10.5. Kemik Hastalıkları	28
2.10.6. Neoplastik Hastalıklar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Etik İzin.....	30
3.2. Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....	30
3.3. Yöntem.....	30
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	Error! Bookmark not defined.
7. KAYNAKLAR.....	60



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Antiretroviral ilaç listesi (38).....	16
Tablo 2.2: Antiretroviral ilaç listesi devamı (38).....	18
Tablo 4.1: Hastaların cinsiyet, komorbidite ve tedavi rejimlerinin dağılımları	32
Tablo 4.2: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HIV-RNA, CD4, CD8 ve CD4/CD8 düzeylerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.3: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.4: Hastaların HIV ilişkili klinik, PAAG, PPD, TİT proteinüri	36
Tablo 4.5: Başlangıç CD4 düzeyi ile başlangıç ve tedavi sonrası ölçülen laboratuvar değerlerinin ilişkisi	39
Tablo 4.6: Başlangıç HIV RNA düzeyi ile başlangıç ve tedavi sonrası ölçülen laboratuvar değerlerinin ilişkisi	40
Tablo 4.7: Yaş ve Framingham skoru ile başlangıç ve tedavi sonrası ölçülen HIV-RNA, CD4, CD8 ve CD4/CD8 değerlerinin ilişkisi	41
Tablo 4.8: Framingham skoru ile başlangıç ve tedavi sonrası ölçülen lipid değerlerinin ilişkisi	42
Tablo 4.9: Tedavi kombinasyonlarının tedavi değişim sebeplerine göre dağılımı	43
Tablo 4.10: HIV ilişkili klinik, PAAG bulgusu ve SVO varlığına göre başlangıç CD4 düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.11: HIV ilişkili klinik, PAAG bulgusu ve SVO varlığına göre başlangıç HIV-RNA düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.12: Komorbidite durumuna göre Framingham skorunun karşılaştırılması	44
Tablo 4.13: Tedavi kombinasyonlarına göre son ölçülen HIV-RNA düzeylerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.14: Tedavi kombinasyonlarına göre son laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1: 15-49 yaş arası yetişkinlerde HIV prevalansı (23)	3
Şekil 2. 2: HIV ile yaşayan insanların ülkelere göre tahmini sayısı (23)	4
Şekil 2. 3: Anahtar popülasyonlar ve partnerleri arasında yeni HIV enfeksiyonlarının küresel dağılımı 2022 (25)	5
Şekil 2. 4: HIV virionunun yapısını gösteren şema (36)	Error! Bookmark not defined.
Şekil 2. 5: HIV'in yaşam döngüsü (38)	8
Şekil 2. 6: HIV ilerlemesi (45).....	11
Şekil 4. 1: Geçilen ART Rejimlerinin Dağılımı	37
Şekil 4. 2: ART Değiştirme Nedenlerinin Dağılımı (n=17)	38

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABH	: Akut böbrek hasarı
AIDS	: Edinilmiş immün yetmezliği sendromu
ANC	: Mutlak nötrofil sayısı
ART	: Antiretroviral tedavi
CCR5	: CC-kemokin reseptörü 5
CMV	: Sitomegalovirus
CXCR4	: CXC-kemokin reseptörü 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virusu
ESE	:Erkeklerle seks yapan erkekler
ESRD	: Son evre böbrek hastalığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HAART	: Yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi
Hb	: Hemoglobin
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCT	: Hematokrit
HIV	: İnsan immün yetmezliği virusu
INSTI	: İntegraz zincir transfer inhibitörü
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KS	: Kaposi sarkomu
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi

NASH	: Non- Alkolik Steatohepatit
NAT	: Nükleik asit testleri
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NNRTI	: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI	: Nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
PCP	: <i>Pneumocystis carini</i> pnömonisi
PI	: Proteaz inhibitörü
RBC	: Kırmızı kan hücresi
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
RNA	: Ribonükleik asit
SIV	: Simian immün yetmezlik virusleri
SNAE	: Ciddi AIDS-dışı olaylar
TAF	: Tenofovir alafenamid fumarat
TLC	: Toplam lenfosit sayımı
WBC	: Beyaz kan hücresi

ÖZET

HIV/AIDS TANISI İLE TAKİPLİ VAKALARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE ADVERS OLAYLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AYSUN MELİKOĞLU

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ AHMET DOĞAN)

BOLU, AĞUSTOS - 2025

XVII + 73

Amaç: Bu çalışmada, antiretroviral tedavi uygulanan HIV ile yaşayan bireylerde tedavi öncesi ve sonrası dönemde gelişen komorbiditeler ile biyokimyasal, hematolojik ve metabolik parametrelerdeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Farklı antiretroviral tedavi rejimlerinin biyolojik parametreler üzerindeki etkileri karşılaştırılarak tedavi güvenliği açısından bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan çalışmaya, 01 Haziran 2022 ile 2024 tarihleri arasında izlenen, 18 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireyler taranmış, kriterlere uygun bireyler dahil edilmiştir. Tanı ve takip süreçlerine ait fizik muayene, laboratuvar verileri, antropometrik ölçümler, antiretroviral tedavi rejimleri ve tedaviye uyum kayıtları değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 26.0 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışma için HIV ile yaşayan 84 birey taranmış ve çalışma kriterlerini karşılayan HIV ile yaşayan 61 birey analize dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı incelendiğinde, 55'inin (%90,2) erkek, 6'sının (%9,8) ise kadın olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin yaş ortalaması $41,13 \pm 12,56$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların 17'sinin (%27,9) en az bir komorbidite tespit edilmiştir. Antiretroviral tedavi sonrası HIV-RNA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, CD4 ve CD4/CD8 oranlarında ise anlamlı artış gözlenmiştir. Tedavi sonrası biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Özellikle,

- TAF/FTC/EVG/c tedavisi uygulananlarda üre düzeyi ($p = 0,047$)
- TAF/FTC/BIC tedavisi uygulananlarda ise total ve direkt bilirubin düzeyleri ($p = 0,015$)
- TDF/FTC + LPV/r tedavisi alanlarda fosfor düzeyi ($p = 0,009$)
- DTG+3TC tedavisi uygulananlarda ise kalsiyum düzeyi, diğer tedavi kombinasyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p = 0,001$).

Sonuç: Antiretroviral tedavi sürecinde özellikle TAF/FTC/EVG/c tedavisi uygulanan hastalarda üre düzeyi , TAF/FTC/BIC tedavisi uygulananlarda ise total ve direkt bilirubin düzeyleri , TDF/FTC + LPV/r tedavisi alan hastalarda fosfor, DTG + 3TC tedavisi alanlarda ise kalsiyum düzeylerinin düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Bu hasta grubunda renal fonksiyonların dikkatli şekilde takip edilmesi, olası komplikasyonların erken dönemde saptanması açısından önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Advers olaylar, Antiretroviral tedavi, ART rejimleri, CD4, HIV/AIDS, Komorbidite

ABSTRACT
EVALUATION OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT AND ADVERSE EVENTS IN
FOLLOW-UP CASES DIAGNOSED WITH HIV/AIDS
THESIS IN MEDICINE
AYSUN MELİKOĞLU
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY
(THESIS SUPERVISOR: ASSIST. PROF. AHMET DOĞAN)
BOLU, APR, 2025
XVII+73

Aim : This study aimed to evaluate the development of comorbidities and changes in biochemical, hematological, and metabolic parameters in people living with HIV before and after the initiation of antiretroviral therapy. It also sought to provide insights into treatment safety by comparing the effects of different antiretroviral therapy regimens on biological parameters.

Materials and Methods: In this retrospectively designed study, individuals aged 18 years and older living with HIV who were followed between June 1, 2022, and 2024 were screened, and those meeting the inclusion criteria were enrolled. Data regarding physical examination findings, laboratory results, anthropometric measurements, antiretroviral therapy regimens, and treatment adherence during the diagnosis and follow-up periods were evaluated. The data were analyzed using SPSS version 26.0.

Results: A total of 84 individuals living with HIV were screened for the study, and 61 individuals who met the inclusion criteria were included in the analysis. Among the participants, 55 (90.2%) were male and 6 (9.8%) were female. The mean age of the included individuals was calculated as 41.13 ± 12.56 years. At least one comorbidity was identified in 17 participants (27.9%). Following antiretroviral therapy, a statistically significant decrease in HIV-RNA levels and a significant increase in CD4 count and CD4/CD8 ratio were observed. Statistically significant changes were also detected in biochemical and hematological parameters after treatment. In particular:

- Urea levels in those receiving TAF/FTC/EVG/c therapy ($p = 0.047$)
- Total and direct bilirubin levels in those receiving TAF/FTC/BIC therapy ($p = 0.015$)
- Phosphorus levels in those receiving TDF/FTC + LPV/r therapy ($p = 0.009$)
- Calcium levels in those receiving DTG + 3TC therapy were found to be significantly different compared to other treatment combinations ($p = 0.001$).

Conclusion: During the course of antiretroviral therapy, it is essential to monitor urea levels in patients receiving TAF/FTC/EVG/c, total and direct bilirubin levels in those receiving TAF/FTC/BIC, phosphorus levels in those treated with TDF/FTC + LPV/r, and calcium levels in those on DTG + 3TC at regular intervals. Careful monitoring of renal function in this patient group is also crucial for the early detection of potential complications.

KEYWORDS: Adverse events, Antiretroviral therapy, ART regimens, CD4, Comorbidity, HIV/AIDS

1. GİRİŞ

1981 yılında, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında nadir görülen Kaposi sarkomu (KS) ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) vakalarındaki artışla birlikte Edinilmiş İmmün Yetmezliği Sendromu (AIDS) tanımlanmıştır. 1983 yılında keşfedilen ve 1986 yılında İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virusu (HIV) olarak adlandırılan bu virusun, dünya genelinde bugüne kadar yaklaşık 84,2 milyon kişiyi enfekte ettiği ve 40,1 milyon kişinin HIV enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (1). Antiretroviral tedavi (ART), 1996 yılından bu yana kullanılmakta olup, HIV'e bağlı ölüm oranlarında %80'den fazla bir azalmaya ve ortalama yaşam süresinde artışa neden olmuştur (2). Antiretroviral tedavi ile birlikte, HIV ile yaşayan bireylerin beklenen yaşam süresinde artış sağlanmasına rağmen, sistemik ve metabolik komplikasyonlar daha sık görülmeye başlamıştır. Bu nedenle, ART ve HIV ile ilişkili komplikasyonların etkili bir şekilde yönetimi ve izlenmesi giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır. HIV ile yaşayan bireylerde, metabolik sendromun bir parçası olan lipodistrofi, dislipidemi, insülin direnci, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik bozukluklar sıkça görülmektedir. Çok merkezli kohort çalışmalarında, ART alan HIV ile yaşayan bireylerde metabolik sendrom prevalansının %11 ile %48 arasında olduğu tespit edilmiştir (3).

Yeni antiretroviral ilaçların, eski ilaçlara kıyasla kısa vadeli metabolik bozulmalara daha az yol açtığına dair bir inanç bulunsa da, bu ilaçların uzun vadeli etkileri henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Ayrıca, HIV ile yaşayan bireyler, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik hastalıklar açısından yüksek risk altında olmaya devam etmektedir (4). Bu konuda alınabilecek önlemlerle ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ülkemizde, HIV ile yaşayan bireylerin takibi sırasında gelişebilecek yan etkilerin izlenmesine yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, ART alan HIV ile yaşayan bireylerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası komorbidite gelişimini değerlendirmek ve bu süreçte hastaların sağlık durumlarındaki değişiklikleri incelemek amaçlanmıştır. Ayrıca, tedavi sürecinin HIV ile ilişkili komplikasyonların yönetimi üzerindeki etkilerini analiz ederek, tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkilerin izlenmesi ve yönetimine yönelik önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV ENFEKSİYONUNUN TARİHİ

Edinilmiş İmmün Yetmezliği Sendromu, ilk olarak 1981 yılında genç eşcinsel erkeklerin sıra dışı fırsatçı enfeksiyonlar ve nadir görülen malignitelere yakalanmasıyla yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır (5, 6). Daha sonra insan immün yetmezlik virusu olarak adlandırılan bir retrovirus, yakın tarihte ortaya çıkan en yıkıcı bulaşıcı hastalıklardan birinin etkeni olarak tanımlanmıştır (7-9). Yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmış olan HIV-1'in pandemik formu, en az 60 milyon kişiyi enfekte etmiş ve 25 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur (10). HIV/AIDS, Sahra Altı Afrika'da özellikle genç yetişkinler arasında yüksek prevelans oranlarıyla görülmekte olup, bu yaş grubu hastalığa bağlı morbidite ve mortalite açısından en çok etkilenen kesimi oluşturmaktadır (11). Antiretroviral tedavi, AIDS' e bağlı ölümleri azaltmış olsa da, tedaviye küresel erişim henüz sağlanamamıştır ve hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi ya da etkili bir aşı mevcut değildir. Bu nedenle AIDS, önümüzdeki yıllarda da önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam edecektir (12, 13).

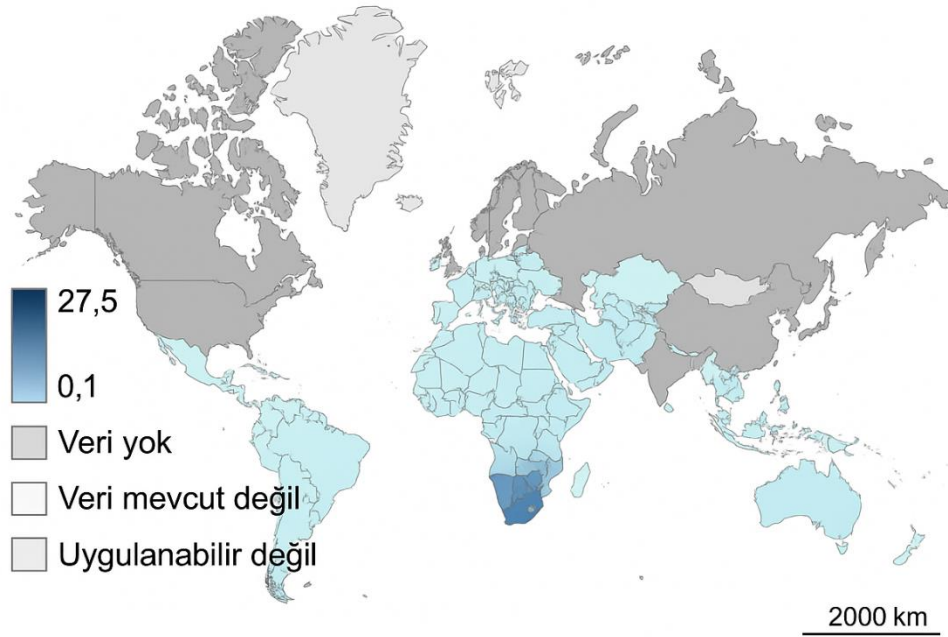
İnsan İmmün Yetmezliği Virusu-1 (HIV-1) keşfedildiğinden beri, virusun ani ortaya çıkışı, salgının yayılımı ve benzersiz patojenitesi yoğun bir şekilde araştırılmıştır. İlk önemli ipucu, 1986 yılında Batı Afrika'daki hastalarda AIDS'e neden olan; morfolojik olarak HIV-1'e benzer ancak antijenik olarak farklı bir virusun tanımlanmasıyla elde edilmiştir. Bu yeni virus, HIV-2 olarak adlandırılmıştır (14). İnsan İmmün Yetmezliği Virusu-1 ile sadece uzak bir akrabalığı bulunan HIV-2, kafeslerdeki makaklarda immün yetmezliğe neden olan bir simian virusle yakından ilişkiliydi (15, 16). Kısa süre sonra, Afrika'nın Sahra Altı bölgesindeki çeşitli primatlarda, Afrika yeşil maymunları, isli mangabeyler, mandriller, şempanzeler dahil olmak üzere, türlerine göre adlandırılan simian immün yetmezlik virusleri (SIV) keşfedilmiştir. Bu virusler, şaşırtıcı bir şekilde doğal konaklarında büyük ölçüde patojenik görünmüyordu; ancak lentiviruslerin yayılımı içinde, insan ve simian AIDS virusleriyle tek bir filogenetik soyda yer aldılar. İlginç bir şekilde, HIV-1 ve HIV-2'nin yakın simian akrabaları sırasıyla şempanzelerde (17) ve isli mangabeylerde (18) bulundu. Bu ilişkiler, AIDS'in hem insanlarda hem de makaklarda, farklı primat türlerinden lentiviruslerle gerçekleşen türler arası enfeksiyonlar sonucu ortaya çıktığına dair ilk kanıtları sağladı (19). Gerçekten de, sonraki çalışmalar SIVmac (Makak maymunu suşuna ait Maymun İmmün Yetmezlik Virusu) makakların (Asyalı primatlar) doğal bir patojeni olmadığını doğruladı; bunun yerine, ABD'deki primat merkezlerinde yanlışlıkla, doğal olarak enfekte isli mangabeylerden alınan kan ve/veya

dokuların enjekte edilmesiyle üretildiği anlaşıldı (20, 21). Benzer şekilde, HIV-1 ve HIV-2'nin Afrika'daki primatları enfekte eden viruslerin zoonotik geçişlerinin sonucu olduğu açıkça ortaya çıktı (22).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

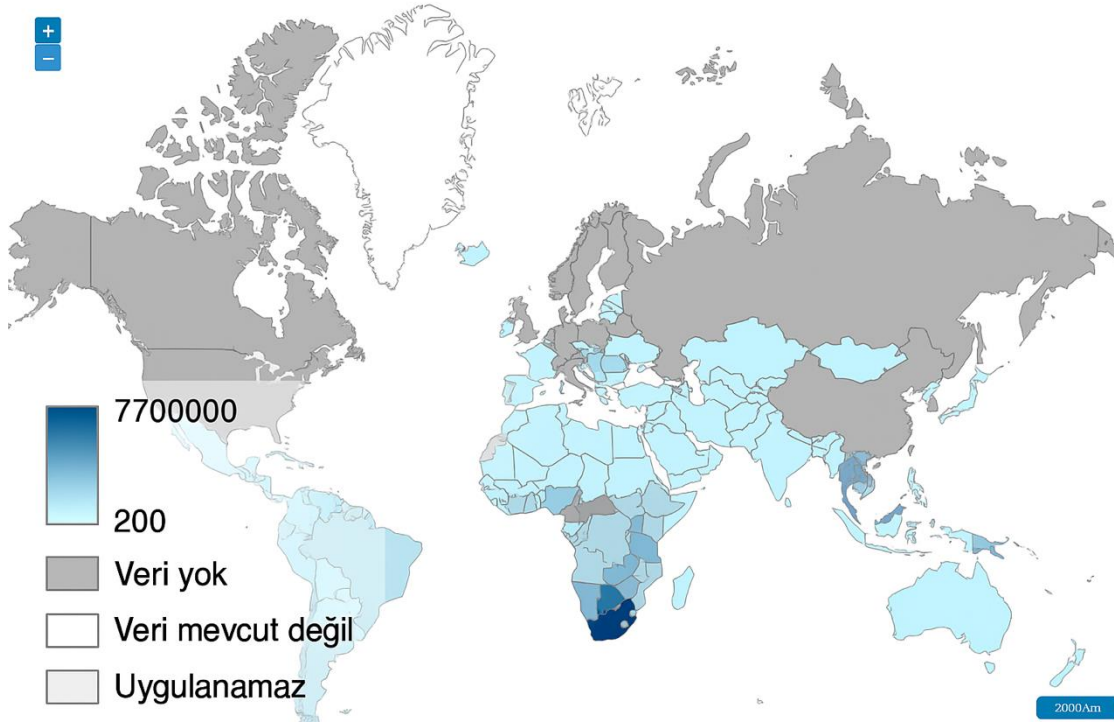
Salgının başlangıcından bu yana, HIV ile enfekte olduğu tahmin edilen kişi sayısı yaklaşık 88,4 milyon olup, bu değerin 71,3 ila 112,8 milyon arasında değiştiği bildirilmektedir. Aynı dönemde HIV ile ilişkili nedenlerle yaşamını yitiren kişi sayısının ise yaklaşık 42,3 milyon olduğu ve bu sayının 35,7 ila 51,1 milyon arasında değiştiği tahmin edilmektedir (23).

2023 yılı sonu itibarıyla dünya genelinde HIV ile yaşayan kişi sayısının yaklaşık 39,9 milyon olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının 36,1 ila 44,6 milyon arasında değiştiği bildirilmektedir. On beş ile kırk dokuz yaş aralığındaki yetişkinlerin tahmini %0,6'sı (0,6–0,7%) HIV ile enfekte olup, salgının küresel yükü ülkeler ve bölgeler arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermeye devam etmektedir (23) (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: 15-49 yaş arası yetişkinlerde HIV prevalansı (23)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, Afrika Bölgesi en ciddi şekilde etkilenmeye devam etmektedir. Her 30 yetişkinden biri (%3,4) HIV ile yaşamakta ve bu da dünya genelinde HIV ile yaşayan insanların üçte ikisinden fazlasını oluşturmaktadır (23) (Şekil 2.2).



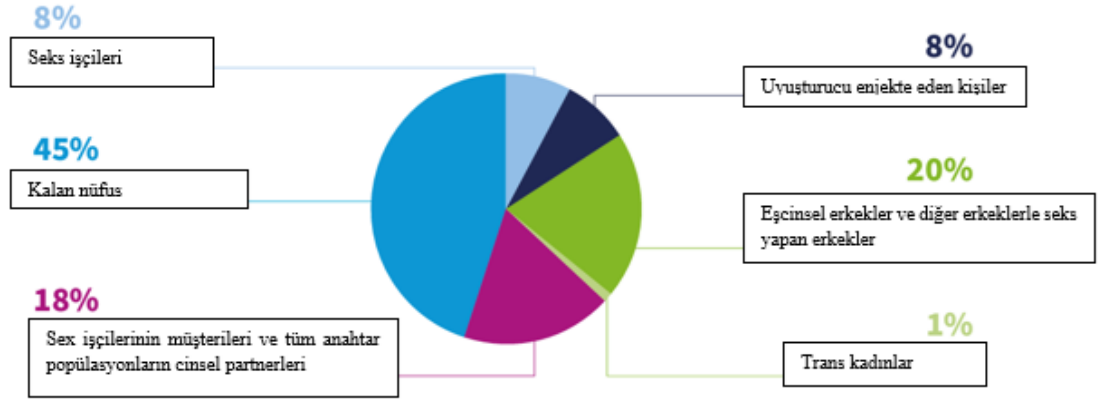
Şekil 2. 2: HIV ile yaşayan insanların ülkelere göre tahmini sayısı (23)

2023 yılında dünya çapında HIV ile ilişkili hastalıklardan dolayı ölen kişi sayısı tahminen 630.000 (500.000-820.000) olarak bildirilmiştir. Antiretroviral tedaviye erişimin kolaylaşması ile HIV enfeksiyonlarının insidansındaki azalma, dünya genelinde HIV ile ilişkili ölümlerin sayısında büyük bir düşüşe yol açmıştır. İnsan immün yetmezlik virusu prevalansının yüksek olduğu birçok ülkede nüfus artışına rağmen, 2023 yılında HIV nedeniyle yaşamını yitiren kişi sayısı, 2004 yılına kıyasla %69, 2010 yılına kıyasla ise %51 oranında azalmıştır. Ülkelerin, Birleşmiş Milletler Genel Kurulu tarafından Eylül 2015'te kabul edilen Sürdürülebilir Kalkınma için 2030 Gündemi çerçevesinde, AIDS salgınına 2030 yılına kadar bir halk sağlığı tehdidi olarak sona erdirmeye hedefini yerine getirmeleri gerekmektedir. İnsan immün yetmezlik virusu ile ilişkili ölüm oranındaki düşüş, özellikle HIV enfeksiyonunun en yoğun olduğu bölgelerde belirgin bir şekilde gözlenmektedir. 2023 yılında, HIV ile ilişkili nedenlerden ölen kişilerin %60'ından fazlasının yaşadığı Afrika Bölgesi'nde, DSÖ'ye göre tahminen 390.000 (310.000-490.000) kişi hayatını kaybetmiştir. Bu durum, 2010 yılından bu yana ölüm oranlarının neredeyse %56 oranında azaldığını göstermektedir (24).

2.3.BULAŞ YOLLARI

İnsan İmmün Yetmezliği Virus enfeksiyonunun bulaş yolları incelendiğinde küresel düzeyde belirgin eğilimler gözlenmektedir (Şekil 2.3). Seks işçileri arasında küresel HIV yaygınlığı ortalama %2,5 seviyesindedir, ancak bu oran Doğu ve Güney Afrika ülkelerinde

%30'a yaklaşmaktadır. Bazı ülkelerden elde edilen veriler, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) arasında yeni enfeksiyon risklerinin arttığını göstermektedir. Örneğin, Asya ve Pasifik'te, ESE'ler arasında HIV enfeksiyonu yaygınlığı 2011-2022 yılları arasında yapılan tekrarlanan anketlere göre Endonezya'da iki kattan fazla, Malezya ve Vietnam'da ise neredeyse üç katına çıkmıştır. (25, 26).



Şekil 2. 3: Anahtar popülasyonlar ve partnerleri arasında yeni HIV enfeksiyonlarının küresel dağılımı 2022 (25)

2.3.1. Cinsel yolla bulaşma

İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü, en yaygın olarak enfekte bir partnerle cinsel temas yoluyla bulaşmaktadır. Virus, cinsel ilişki sırasında vajina, vulva, penis, rektum veya ağız mukozası yoluyla vücuda girmektedir (27).

2.3.2. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşma

İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü, enfekte kanla temas yoluyla da bulaşabilir. Ancak, kanın HIV enfeksiyonu açısından taranması sayesinde, kan transfüzyonu yoluyla HIV edinme riski son derece düşüktür (27).

İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü, sıklıkla enfekte bir kişiyle iğne, şırınga veya uyuşturucu kullanma ekipmanlarının paylaşılmasıyla yayılır. Ayrıca, kontamine iğnelerin veya diğer tıbbi aletlerin kazara batması yoluyla hastadan sağlık çalışanına ya da tam tersi yönde bulaşması da nadiren görülebilmektedir (27).

2.3.3. Vertikal geçiş

İnsan İmmün Yetmezliği Virüsü, virusle enfekte olmuş annelerden doğan bebeklere ya da anne sütüyle beslenen bebeklere de bulaşabilir (27).

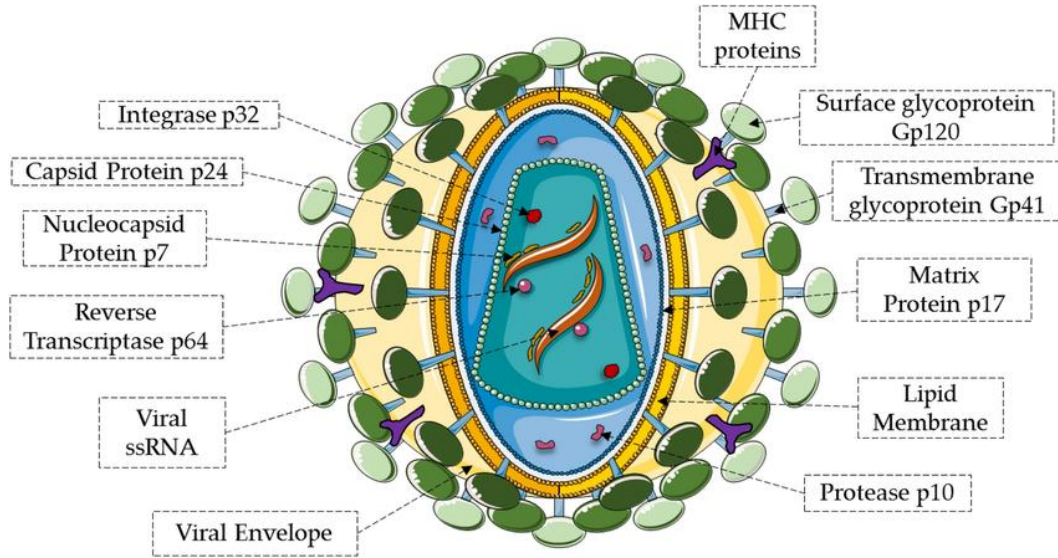
2.4. VİRUSUN GENEL ÖZELLİKLERİ

İnsan immün yetmezliği virusu ve alt tipleri, AIDS'in etiyolojik ajanları olan retroviruslerdendir. Hayvan retrovirusleri, örneğin kedi lösemi virusu, daha önce tespit edilmiş olmasına rağmen, insan retrovirusleri 1980'lere kadar keşfedilmemiştir. İnsan İmmün Yetmezliği Virus, geniş bir ribonükleik asit (RNA) içeren lentivirus ailesine aittir (28). Bu virusler, immünosupresyon veya merkezi sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilidir ve enfeksiyondan sonra, hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından önce uzun inkübasyon süreleri ile karakterizedir (29, 30).

İnsan bağışıklık yetmezliği virusune benzer lentivirusler, çeşitli primat türlerinde tespit edilmiş olup, bazıları “maymun AIDS'i” olarak adlandırılan bir hastalık süreci ile ilişkilidir. Diğer retroviruslerden farklı olarak, primat lentivirusleri germ hattı yoluyla bulaşmaz ve hassas türlerin genomunda virusun endojen kopyaları bulunmaz (31). Moleküler epidemiyolojik veriler, insanlarda en yaygın görülen HIV alt tipi olan HIV 1'in (HIV-1), Pan troglodytes troglodytes alt türü olan şempanzelerde bulunan SIVipz adlı maymun bağışıklık yetmezliği virusundan türediğini göstermektedir. Bu lentivirus suşu, HIV-1 ile yüksek derecede homolojiktir (32).

İnsan immün yetmezliği virusu -1'in M, N, O ve P olmak üzere dört alt tipi vardır ve bu grupların her biri, bağımsız bir türler arası geçiş olayından kaynaklanmış gibi görünmektedir. M grubu, dünya genelinde milyonlarca kişiyi enfekte eden pandemik HIV-1 formudur (33).

Olgun virus, virus genomunu içeren, her biri 9200 nükleotid baz uzunluğunda olan iki kısa RNA ipliği ile kaplanmış, çubuk şeklinde bir elektron yoğun çekirdekten oluşur. Bu çekirdek, revers transkriptaz, proteaz, ribonükleaz ve integrase enzimleri ile birlikte, bir konak hücreden türetilmiş dış lipid zar içerisinde yer alır. Lipid zar, CD4 reseptörlerine sahip hedef hücrelere bağlanmada rol oynayan gp120 antijenini içeren 72 yüzey çıkıntısı barındırır. İkinci bir gp41 glikoproteini ise gp120'yi lipid zarına bağlar (30, 34, 35) (Şekil 2.4).

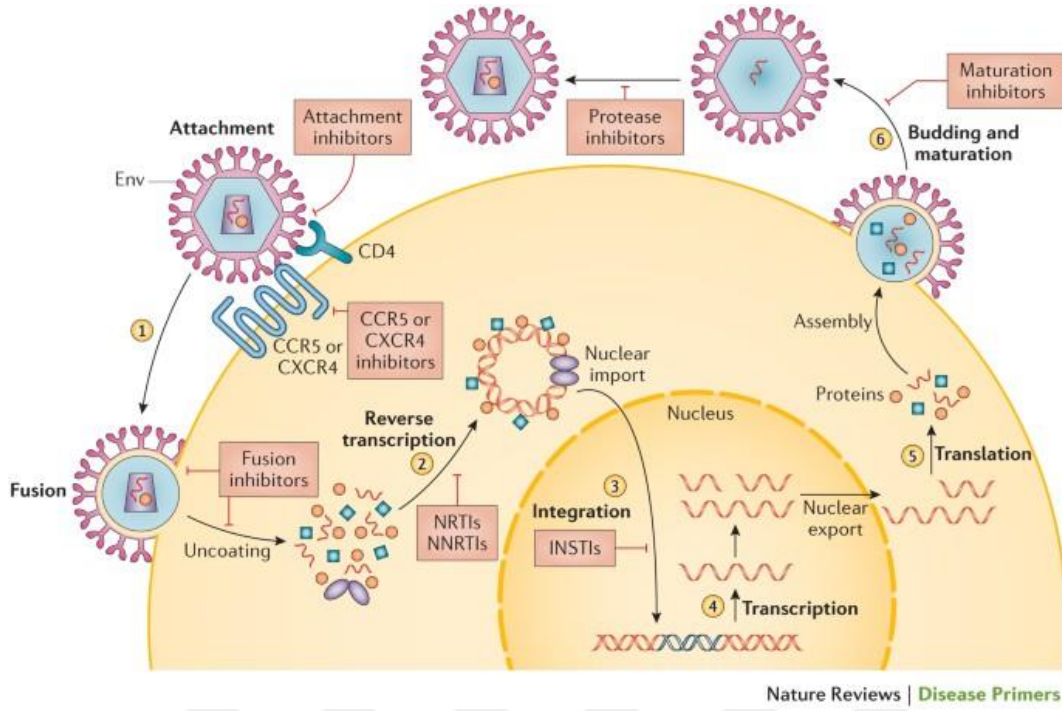


Şekil 2. 4: HIV virionunun yapısını gösteren şema (36)

Elektron mikroskobu ile incelendiğinde, enfekte olmuş $CD4^+$ lenfositlerin plazma membranında, yaklaşık 100 nanometre çapında tomurcuklanan virus parçacıkları görülür. Virion, geniş elektron yoğun bir tabana ve boş konik bir uca sahip olan geometrik “fulleren konisi” şeklinde asimetrik bir çekirdekten oluşur. Virionlar, enfekte olmuş konak hücrelerin plazma zarlarından veya sitoplazmik vakuollerinden tomurcuklanarak oluşur. Yüzey çıkıntıları, gelişmekte olan virionun zarına yerleşir ve tomurcuklanarak tam bir küre şeklini alır. Anormal virion oluşumları yaygın olup, çift tomurcuklanma, dev virionlar, boş nükleoidler ve yanlış yerleştirilmiş elektron yoğun materyal gibi şekillerde kendini gösterir. Lentivirusler gibi replikasyon sırasında hata düzeltme mekanizmalarından yoksun olan basit organizmalar, bu yetersizliği yüksek oranda virus partikülü üretimiyle dengelemektedir (35, 37).

Virusun yaşam döngüsü

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV-1), retroviruslara özgü ters transkripsiyon adımı sayesinde proviral DNA’sını konak genomuna entegre edip kalıcı rezervuarlar oluşturur (38). Enfekte hücrede viral tek zincirli RNA, revers transkriptaz aracılığıyla çift zincirli DNA’ya dönüştürülür; entegrasyonun ardından konak polimerazları, viral transkripsiyon ve protein sentezini sürdürür. Yaşam döngüsünün giriş, ters transkripsiyon, entegrasyon ve olgunlaşma basamakları günümüzde giriş inhibitörleri, nükleozid/nükleozid-olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI/NNRTI), integrase zincir transfer inhibitörleri (INSTI) ve proteaz inhibitörleri (PI) ile hedeflenebilmektedir (38, 39). Bu süreçteki adımlar, artık ticari olarak temin edilebilen çeşitli inhibitörlerle terapötik ortamda hedeflenmektedir (Şekil 2.5) (40).



Şekil 2. 5: HIV'in yaşam döngüsü (40).

INSTI, integraz zincir transfer inhibitörü; NNRTI, nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü; NRTI, nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

Hücre girişi ve koreseptör kullanımı. HIV-1'in primer reseptörü CD4'tür; ancak virus konak hücreye girmek için çoğunlukla CCR5 veya CXCR4 kemokin reseptörlerinden birini — ya da her ikisini — yardımcı reseptör olarak kullanır. CCR5, hafıza CD4⁺ T lenfositlerinde yüksek, naif T hücrelerinde ise düşük düzeyde eksprese edilirken CXCR4 her iki alt grupta da bulunur (41, 42). Bu farklı ekspresyon desenleri, R5, X4 ve R5X4 tropik virusların doku trofizmini ve hastalık seyir hızını belirler

Dendritik ve foliküler dendritik hücre etkileşimleri. HIV-1'in dendritik hücreleri (DC) verimli biçimde enfekte etmesi zor olmakla birlikte, DC'ler virüsü yakalayarak komşu T lenfositlere “trans-enfeksiyon” yoluyla aktarırlar (39). Ayrıca foliküler dendritik hücreler lenf nodu germinal merkezlerinde büyük miktarda infeksiyöz virionu uzun süre tutabilir; bu rezidans, hem tedavi edilen hem de edilmeyen olgularda kalıcı viral replikasyona katkıda bulunur (39).

Lenfoid doku fibrozu. Kronik HIV replikasyonu, T düzenleyici hücre artışı ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) salınımı yoluyla lenfoid dokularda kollajen birikimine ve fibroza neden olur. Bu patolojik süreç, etkili antiretroviral tedavi (ART) altında dahi tamamen gerilemeyebilir (43).

Genetik varyasyon. HIV-1, yüksek replikasyon hızı ve hatalı revers transkripsiyon nedeniyle olağanüstü genetik çeşitlilik gösterir. Env geninin tek bir hastada yılda $\approx 0,6-1$ oranında değiştiği, farklı alt tipler arasında ise env dizilerinin ortalama %25–35 kadar farklılaştığı gösterilmiştir (44, 45). Bu çeşitlilik, konak bağışıklığı ve ART tarafından uygulanan seçici baskılarla şekillenmekte ve evrensel bir HIV aşısı geliştirilmesini güçleştirmektedir (44, 45).

2.5. HIV ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun doğal seyri, bireysel düzeyde ayrıntılı biçimde araştırılmıştır (46). İnsan immün yetmezlik virusu öncelikle $CD4^+$ T hücrelerini hedef alır. Bulaş sonrası, HIV mukozal dokulara yerleşir ve birkaç gün içinde lenfoid organlara yayılır (47). Yaklaşık onuncu günde, virus kanda tespit edilebilir hale gelir ve sonraki birkaç hafta boyunca katlanarak yayılmaya devam eder. Genellikle HIV antikor seviyelerinin tespit edilebilir hale geldiği yaklaşık otuzuncu günde virus yükü zirveye ulaşır. Bireyler muhtemelen bu dönemde en bulaştırıcıdır. Zamanla bağışıklık sistemi belirli bir düzeyde kontrol sağlar ve HIV replikasyon düzeyi, yıllar boyunca görece sabit kalan bir 'ayar noktası' etrafında dengelenir (48). Muhtemelen çok boyutlu ve hala tam olarak tanımlanmamış mekanizmalar yoluyla HIV, $CD4^+$ T hücrelerinin ilerleyici kaybına ve bir dizi immünolojik anormalliğe neden olur (46, 49). Birkaç yılın ardından ileri düzeyde bağışıklık yetmezliği gelişir ve bireylerde karakteristik enfeksiyöz ya da onkolojik komplikasyonlar gelişir (bu komplikasyonlar AIDS'i tanımlar). Tipik bir HIV ile yaşayan birey, yaklaşık 10 yıllık bir süreç içinde ölüme doğru ilerlese de, bazıları hızla ilerlerken, nadir bir alt grup hiç ilerlemeyebilir ya da çok yavaş ilerleyebilir (50).

Antiretroviral tedavi, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek amacıyla yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Antiretroviral tedavi, doğru uygulandığında HIV replikasyonunu tam ya da tama yakın düzeyde baskılar, bağışıklık sisteminin işlevlerini iyileştirir ve AIDS gelişme olasılığını büyük oranda azaltır. Ancak, ART kür sağlayıcı bir yöntem değildir; ilaçlar kesildiğinde, virus çoğunlukla haftalar içinde yeniden aktif hale gelir (51).

2.6. HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ

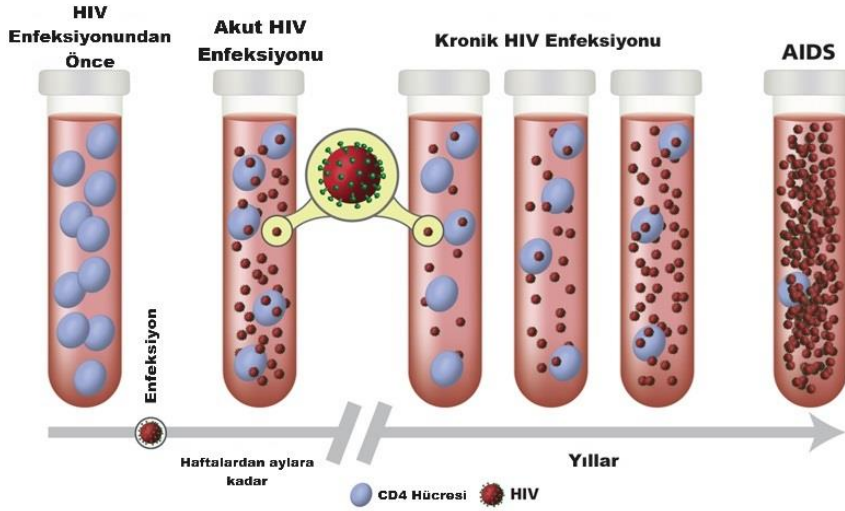
İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonunun üç aşaması vardır (52) (Şekil 2.6):

Akut HIV enfeksiyonu: İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonunun en erken aşaması, genellikle enfeksiyondan sonraki iki ile dört hafta içinde gelişir. Bu süre zarfında bazı kişilerde ateş, baş ağrısı ve döküntü gibi grip benzeri semptomlar görülebilir. Enfeksiyonun akut aşamasında HIV hızla çoğalır ve vücuda yayılır. Virus, bağışıklık sisteminin enfeksiyonla

savaşan CD4 hücrelerine (CD4 T lenfositleri) saldırır ve bu hücreleri yok eder. Akut HIV enfeksiyonu aşamasında kandaki HIV seviyesi oldukça yüksektir ve bu da HIV'in bulaşma riskini büyük ölçüde artırır. Birey, bu aşamada ART'ye başladığında, önemli düzeyde sağlık faydaları elde edebilir.

Kronik HIV Enfeksiyonu: İnsan immün yetmezlik virus enfeksiyonunun ikinci aşaması, kronik HIV enfeksiyonu olarak bilinir (asemptomatik HIV enfeksiyonu veya klinik latentlik olarak da adlandırılır). Bu aşamada HIV, vücutta çoğalmaya devam eder ancak çok düşük seviyelerde bulunur. Kronik HIV enfeksiyonu olan kişilerde genellikle HIV'e bağlı herhangi bir semptom görülmeyebilir. Antiretroviral tedavi uygulanmadığı takdirde, kronik HIV enfeksiyonu genellikle 10 yıl veya daha uzun bir sürede AIDS'e ilerler; ancak bazı bireylerde bu süreç daha hızlı olabilir. Antiretroviral tedaviye düzenli olarak devam eden bireylerde, bu enfeksiyon evresi uzun yıllar boyunca stabil kalabilmektedir. Bu aşamada viral yükü tespit edilemeyen düzeye ulaşan ve ART'ye tam uyum gösteren bireylerin HIV'i cinsel temasla başkalarına bulaştırma riski, mevcut kanıtlar ışığında ihmal edilebilir düzeydedir.

AIDS: İnsan immün yetmezlik virus enfeksiyonunun son ve en şiddetli aşaması AIDS'tir. İnsan immün yetmezlik virusu, bağışıklık sistemine ciddi şekilde zarar verdiği için vücut, fırsatçı enfeksiyonlarla mücadele edemez. (Fırsatçı enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde, sağlıklı bir bağışıklık sistemine sahip olanlara kıyasla daha sık görülen veya daha şiddetli seyreden enfeksiyonlar ve enfeksiyonla ilişkili kanserlerdir.) İnsan immün yetmezlik virusu pozitif bir kişiye, CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altına düştüğünde veya belirli fırsatçı enfeksiyonlar geliştirdiğinde AIDS teşhisi konur. Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu teşhisi konan bir kişi, yüksek viral yüke sahip olabilir ve HIV'i başkalarına çok kolay bir şekilde bulaştırabilir. Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu evresine ulaşmış bireylerde, antiretroviral tedavi uygulanmadığı durumlarda ortalama yaşam süresi yaklaşık üç yıl ile sınırlıdır.



Şekil 2. 6: HIV ilerlemesi (52)

2.7. HIV ENFEKSİYONUNUN TANISI

İnsan immün yetmezlik virusu tanısı, ART gören enfekte bireylerin tanımlanması, evrelendirilmesi, tedaviye başlanması ve tedavi sürecinin izlenmesinde kaydedilen önemli ilerlemelerde merkezi bir rol oynamaktadır. İnsan immün yetmezlik virusu tanısında kullanılan başlıca tanısal yöntemler aşağıda sunulmuştur.

2.7.1. Serolojik testler

Edinilmiş İmmün Yetersizliği Sendromu ilk olarak 1980'li yılların başında tanımlanmıştır. Başlangıç döneminde, HIV enfeksiyonlarını saptamak ve kan ile kan ürünlerinin güvenliğini sağlamak amacıyla, kültürden elde edilen viral antijen preparatlarına dayanan basit serolojik testler geliştirilmiştir. İzleyen 30 yıllık süreçte, hızlı/kolay uygulanabilir testler, yüksek kapasiteli tarama yöntemleri, ek doğrulama protokolleri, epidemiyolojik gözetim ve insidans tayini amacıyla geniş bir serolojik test yelpazesi oluşturulmuştur. Farklı test formatları, antijen tasarımları ve sinyal tespiti için kullanılan amplifikasyon kimyaları aracılığıyla geliştirilen bu testler, HIV ile enfekte bireylerin hızlı ve doğru biçimde tanımlanarak sağlık hizmetlerine yönlendirilmesini mümkün kılmıştır. Bu testlerin doğruluğu, viral suş kapsamı ve saha koşullarına uygunluğu dikkate alınarak değerlendirilmiş; böylece enfekte bireylerin takipte kaybedilmeden sağlık sistemine entegrasyonu sağlanmıştır. Serolojik metodolojilerin geliştirilmesi, uygulanması ve elde edilen kazanımlar dikkate alındığında, bu alandaki ilerleme dikkat çekicidir. Gelişmiş ülkelerde HIV ile kontamine kan ürünlerinin kan stoklarından ayıklanması, hızlı test sürelerinin kısaltılması, doğrulayıcı testlerin yaygınlaştırılması ve bu testlerin kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde (RLS) sağlık hizmeti

sunumuna entegre edilmesi; erken ART başlanması ve hasta takibindeki kayıpların azaltılması gibi önemli çıktılarla bu ilerleme somut biçimde ortaya konmuştur (53).

2.7.1.1. Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Bin dokuz yüz seksenli yılların ortalarından itibaren, kan bankaları ile yüksek örnek hacmine sahip merkezi laboratuvarlarda güvenilir tarama sağlamak amacıyla, farklı antijen preparatları ve tespit kimyalarının kullanıldığı beş nesil enzim immünolojik analiz (ELISA) geliştirilmiştir (53).

Birinci nesil testlerde, yalnızca IgG antikorlarının saptanmasına yönelik olarak, HIV-pozitif kültürlerden elde edilen tam viral lizatlardan türetilen antijenler kullanılmıştır. Ancak bu ham antijen preparatlarının içerdiği istenmeyen bileşenler nedeniyle, testlerin özgüllüğü düşüktü ve yalancı pozitiflik oranı yüksekti. Bu sorunu gidermek amacıyla, yüksek özgüllüğe sahip immüno Floresan testler ve Western blot (WB) gibi doğrulayıcı testler kullanıma sunulmuştur (53, 54).

İkinci nesil testlerde ise, duyarlılığı artırmak ve yalancı pozitiflik oranını azaltmak amacıyla HIV-1'in immünodominant bölgelerinden (IDR) ve HIV-2'nin gp36 bölgesinden elde edilen sentetik peptitler ve rekombinant proteinler tercih edilmiştir (53, 54).

Üçüncü nesil testler, örneğin Genetic Systems HIV-1/HIV-2 Plus O ELISA, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını belirlemek üzere çift antijen bağlanma prensibine dayalı bir test formatı kullanmaktadır. Bu testlerde rekombinant p24, HIV-1 grup M'den türetilmiş gp160, HIV-2 gp36 IDR bölgesinden elde edilen bir rekombinant peptit ve HIV-1 grup O'dan sentezlenmiş bir peptit kullanılmaktadır. Üçüncü nesil testler yalnızca IgG değil, aynı zamanda erken dönemde oluşan HIV-1'e özgü IgM antikorlarını da saptayabildiklerinden, pencere periyodunu önemli ölçüde azaltmışlardır (53, 55).

Dördüncü nesil ELISA testleri, örneğin *Abbott Architect HIV Ag/Ab Combo*, HIV-1 p24 antijenini ve HIV-1 (gruplar M, N ve O) ile HIV-2'ye karşı gelişen antikorları eş zamanlı olarak saptamak için tam otomatik kemilüminesans mikropartikül teknolojisini kullanmaktadır. Bu testler, pencere dönemini kısaltarak HIV enfeksiyonunun erken tanısına olanak tanımaktadır. Gelişmiş analiz cihazları, örneklerin gecikmeksizin işleme alınabilmesi için rastgele erişim yetisine sahip olup, saatte 150'nin üzerinde örnek analiz edebilmekte ve yaklaşık 30 dakika içerisinde sonuç verebilmektedir. Bu nedenle, özellikle yüksek hacimli kan tarama programları yürüten laboratuvarlar için uygundur, çok merkezli bir değerlendirmede duyarlılık %100,

özgüllük %99,8 olarak bildirilmiştir (56). Ancak bu testler, p24 antijeni ile HIV-1/2 antikorlarını ayrı ayrı ayırt edememektedir (53).

Beşinci nesil testler, örneğin *Bio-Rad BioPlex 2200 HIV Ag-Ab*, p24 monoklonal antikorları ile HIV-1 (gruplar M, N ve O) ve HIV-2'ye özgü epitoplarla kaplanmış birden fazla manyetik boncuk seti kullanmaktadır. Bu testler sayesinde, pencere dönemindeki p24 antijeni pozitif akut HIV enfeksiyonları tek bir analizle saptanabilmekte ve erken müdahaleye olanak tanınmaktadır. BioPlex'in akut enfeksiyonu tek testte %94'e varan duyarlılıkla ayırt ettiği gösterilmiştir (57). Ayrıca, HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonları ayrı ayrı belirlenebildiğinden, bireyler hızlı doğrulama sürecine alınabilir ve uygun ART rejimleri ile ilişkilendirilebilir (53).

2.7.1.2. Hızlı testler

İlk geliştirilen HIV hızlı tanı testleri arasında MicroGenesys aglütinasyon testi ile Abbott Murex tek kullanımlık tanı sistemi yer almaktadır. Bu erken dönem testlerin temel sınırlılığı, hem yalancı pozitif hem de yalancı negatif sonuç oranlarının nispeten yüksek olmasıydı. Zamanla geliştirilen yeni test formatları ise hem uygulama süreçlerini büyük ölçüde kolaylaştırmış hem de tanısal performansı belirgin şekilde artırmıştır. Bu gelişmiş formatlar arasında yanal akış cihazları (örneğin, Determine HIV-1/2, UniGold, StatPak ve OraQuick HIV-1/2), akışlı kartuş sistemleri (örneğin, Insti HIV-1/2) ve modifiye aglütinasyon testleri (örneğin, Serodia ve Capillus HIV-1/2) yer almaktadır. Bu testlerde özgüllük ve duyarlılık oranları, önceki nesil testlere kıyasla önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Insti HIV-1/2 testi, tam kanla 60 sn'de sonuç vermesiyle öne çıkar; Güney Afrika saha çalışmasında duyarlılık %100, özgüllük %99,9 olarak saptanmıştır (58).

Hızlı HIV testleri genellikle 20 ila 30 dakika içerisinde sonuç vermekte olup, bu hızlı sonuçlanma süresi sayesinde birincil basamak sağlık hizmeti sunan merkezlerde ve mobil kliniklerde test ve danışmanlık hizmetlerinin entegrasyonuna olanak tanımaktadır. Özellikle Insti HIV-1/2 testi, yalnızca 1 dakika içerisinde sonuç verebilmesiyle öne çıkmakta ve diğer hızlı testlerle karşılaştırılabilir düzeyde doğruluk sunmaktadır.

Bu testlerin önemli avantajlarından biri de laboratuvar dışı sağlık personeli tarafından uygulanabilir olmalarıdır. Ulusal sağlık programları tarafından belirlenen standart eğitim ve yeterlilik koşullarının sağlanması halinde, eğitilmiş sağlık çalışanları parmaktan alınan tam kan, plazma veya serum örnekleri ile bu testleri güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca, OraQuick Advance HIV-1/2 gibi bazı hızlı testler, parmak ucundan alınan tam kan yerine oral sıvı örnekleri kullanarak bireyin HIV serostatusunu belirleyebilme imkânı sunmakta

ve böylece örnekleme sürecinde invaziv işlemlere duyulan ihtiyacı azaltmaktadır. Bu tür örnek çeşitliliği, hızlı testlerin uygulanabilirliğini ve erişilebilirliğini daha da artırmaktadır (53).

2.7.1.3. Western blot

Operasyonel kolaylık ve yüksek duyarlılık düzeyleri sunmasına rağmen, ELISA temelli tarama testleri, yalancı pozitiflik gibi istenmeyen sonuçları bütünüyle engelleyememiştir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu tanısında, ART'ye başlanmadan önce, ELISA ile reaktif bulunan numunelerin doğrulanması gerekliliği doğmuştur. Tanı doğrulama sürecinde, ELISA ile reaktif olarak saptanan örnekler, daha özgül bir testle yeniden değerlendirilmiştir. Bu amaçla en yaygın kullanılan doğrulama yöntemi, WB analizi olmuştur.

Western blot testi, elektroforez ile ayrıştırılan ve nitroselüloz membranlara aktarılan saflaştırılmış HIV viral lizatı kullanılarak gerçekleştirilir. Western blot testinde, bir numunenin pozitif kabul edilebilmesi için, p24 antijenine karşı antikorların yanı sıra, zarf glikoproteinlerinden biri veya birkaçına (gp160, gp120 ve/veya gp41) karşı antikorların da saptanması gerekmektedir. Western blot testinde gözlenen bantlama desenleri; HIV antijenlerinin glikozilasyon düzeyine ve bireyin immün yanıtının olgunluk derecesine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (53).

Western blot testinde ortaya çıkan bantlama deseni genellikle karmaşıktır ve bu durum, testin yorumlanmasını yalnızca yetkin ve deneyimli laboratuvar personelinin yapabilmesini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle, yanlış yorumlamaların azaltılması amacıyla HIV-1 ve HIV-2'ye özgü saflaştırılmış rekombinant protein ve peptitleri içeren yeni nesil çizgi immüno blot testleri geliştirilmiştir. Bu kapsamda kullanılan Inno-LIA HIV-1/2 şeridi; üç pozitif kontrol hattı (güçlü, orta ve zayıf), beş HIV-1 antijen hattı (gp120, gp41, p31, p24 ve p17) ile iki HIV-2 antijen hattı (gp105 ve gp36) içermektedir. Bantların optimum netliği genellikle bir gecelik inkübasyon süresi sonrasında elde edilmektedir.

Bio-Rad Multispot testi, yorumlama sürecini kolaylaştırmak amacıyla sınırlı sayıda (dört adet) hedef içeren bir test kartuşu tasarımına sahiptir. Kartuşta bir prosedür kontrolü ile birlikte HIV-1 rekombinant gp41 proteini, HIV-1 gp41 peptitleri ve HIV-2 gp36 peptitleri yer almaktadır. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarını doğrulamak ve ayırt etmek amacıyla, üçüncü veya dördüncü nesil EIA'larla reaktif bulunan numunelerde Multispot testinin kullanılmasını önermiştir.

Bio-Rad, kısa süre önce Multispot testinin yerini almak amacıyla Geenius HIV-1/2 tamamlayıcı testini geliştirmiştir. Bu yeni test, HIV-1 (p41, gp160, p24 ve p31) ve HIV-2 (gp36 ve gp140) antijenlerine karşı antikorları tespit edebilen, rekombinant veya sentetik peptitlere dayalı çift kanallı bir yanal akış sistemi kullanmaktadır. Toplam test süresi yaklaşık 30 dakika olup, basit bir üç adımlı prosedür ile tamamlanabilir. Sonuçların yorumlanması, otomatik bir Geenius okuyucu yardımıyla da gerçekleştirilebilmektedir (53).

2.7.1.4. Viral yükün tespiti ve miktarının belirlenmesi için moleküler yöntemler

HIV ile enfekte bireylerde, ART etkinliği; CD4 hücre sayısındaki artış, viral yük baskılanması ve klinik semptomlardaki iyileşmeler gibi çeşitli parametreler üzerinden izlenebilir. Viral RNA kantitasyonu, ART başarısının en erken göstergesidir. Dünya Sağlık Örgütü 2021 kılavuzu viral yük testinin, ilaç direnci gelişimini ve erken tedavi başarısızlığını saptamak için klinik-immünolojik izlemin önüne konumlandırılmasını önermektedir (59).

Viral yük izleme, immünolojik ve klinik izleme parametrelerine kıyasla, ART başarısının erken ve doğru bir göstergesi olması ve ilaç direnci mutasyonlarının erken tespitine olanak sağlaması nedeniyle tercih edilen bir yaklaşımdır. Ayrıca, bir hastanın tedaviye verdiği yanıtın viral yük üzerinden izlenmesi, ART'ye uyumun değerlendirilmesi açısından da güvenilir bir göstergedir. Bu yöntem, viral baskılanmış ve baskılanmamış bireylerin yönetiminde farklılaştırılmış hizmet sunum modellerinin daha etkin bir şekilde uygulanmasına olanak sağlamaktadır (53).

2.7.1.5. Direnç testleri

HIV ilaç direnci, fenotipik ya da genotipik analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Fenotipik analizler, *in vitro* olarak yapılır ve hücre kültürlerinde antiretroviral ilaçlara (ARV) karşı duyarlılığı; HIV-1 replikasyonunu %50 oranında inhibe etmek için gereken ilaç konsantrasyonu (%50 inhibitör konsantrasyonu [IC₅₀]) üzerinden ölçer.

Fenotipik analiz protokolleri, metodolojik karmaşıklıkları ve tamamlanma sürelerinin uzunluğu nedeniyle, genellikle karmaşık ilaç direnci mutasyon profillerine sahip olduğu bilinen veya bu durumdan şüphelenilen olgularda önerilmektedir. Bu analizler, özellikle proteaz inhibitörlerine direnç şüphesinin bulunduğu hastaların değerlendirilmesinde veya ilaç direnci araştırmalarında tercih edilmektedir.

Bu analiz için genellikle en az 500 kopya/ml viral yüke sahip 3 ml plazma örneği gereklidir. Sonuçların raporlanması ise iki ila dört hafta sürebilmektedir. Fenotipik testler yüksek maliyetli olmamakla birlikte, teknik olarak zahmetlidir (53, 54).

Genotipik testler, HIV genomunun proteaz, ters transkriptaz ve integras bölgelerinin dizilimini analiz ederek, ARV karşı klinik önemi bulunan ilaç direnci mutasyonlarının belirlenmesini amaçlamaktadır. Bu yöntem, virusun genetik yapısındaki direnç ilişkili mutasyonları doğrudan saptamak suretiyle, 2025 DHHS kılavuzuna göre virolojik başarısızlıkta ilk basamak yaklaşımıdır (60).

Genotipik direnç testi, ABD’de birinci veya ikinci basamak tedavi rejimleri sırasında suboptimal virolojik yanıt gözlemlenen hastalarda, tedavi stratejilerini yönlendirmek amacıyla önerilen birinci basamak test yöntemidir (53).

2.8. HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

2.8.1. Antiretroviral tedavi

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki düzenleyici kurumlar tarafından yetişkinlerde kullanım için yaklaşık 25 farklı antiretroviral ilaç onaylanmıştır. Bu ilaçlar, her biri virusun yaşam döngüsünün belirli bir aşamasını hedefleyen beş terapötik sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 2.1). Antiretroviral ilaçlar, genellikle öncelikli olarak yetişkinlerde HIV enfeksiyonunun yönetimi amacıyla geliştirilmekte ve onaylanmaktadır. Bu ilaçların pediatrik popülasyonda kullanıma uygun formlarının geliştirilmesi ise genellikle birkaç yıllık bir gecikmeyi gerektirmektedir. Endüstri yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmeye devam etse de, mevcut tedavi seçeneklerinin büyük ölçüde karşılanmış olması, bu alana yönelik yatırımlarda son yıllarda belirgin bir azalmaya yol açmıştır. Bu nedenle, mevcut kombinasyon tedavi yaklaşımlarının önümüzdeki birkaç yıl, hatta olası olarak on yıllar boyunca önemli bir değişikliğe uğraması beklenmemektedir.

Tablo 2. 1: Antiretroviral İlaç Listesi (38)

Sınıf	İlaç	Notlar
NRTI	Lamivudin ve emtrisitabin	• İyi tolere edilir • Tüm önerilen rejimlerin bir bileşeni • HBV'ye karşı aktif

	Tenofovir	• Böbrek toksisitesine (proksimal tübülöpati) ve kemik toksisitesine (kemik mineral yoğunluğunun kaybı) neden olabilir • HBV'ye karşı aktif
	Abakavir	• Aşırı duyarlılık reaksiyonunu önlemek için HLA-B * 5701 aleli için ön tedavi testi gerektirir • Miyokard enfarktüsü riskini artırabilir
	Zidovudin	• Anemiye, gastrointestinal yan etkilere ve lipoatrofiye neden olur • Laktik asidoz ve/veya hepatik steatoz potansiyeli • Artık dünyanın çoğu bölgesinde önerilmiyor, ancak kaynak kısıtlı alanlarda maliyet nedenleriyle sıklıkla kullanılıyor
	Stavudin	• Periferik nöropati, pankreatit ve lipoatrofiye neden olur • Laktik asidoz ve/veya hepatik steatoz potansiyeli • Artık önerilmiyor, ancak kaynak kısıtlı alanlarda maliyet nedenleriyle sıklıkla kullanılıyor
INSTI	Dolutegravir	• Minimum toksisite • Birkaç ilaç etkileşimi • Diğer INSTI'lere göre daha yüksek direnç bariyeri
	Raltegravir	• Minimum toksisite • Birkaç ilaç etkileşimi • Günde iki kez doz gerektirdiği halde yaygın olarak kullanılan tek ilaç

	Elvitegravir	Farmakolojik bir güçlendirici (kobisistat) ile birlikte uygulanması gerekir ve bu da çoklu ilaç etkileşimlerine neden olur
--	--------------	--

HBV: hepatit B virusu; HLA-B * 5701: insan lökosit antijeni-B * 5701; INSTI: integras zincir transfer inhibitörü; NNRTI: nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü; NRTI: nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

Tablo 2. 2: Antiretroviral İlaç Listesi Devamı (38)

NNRTI	Efavirenz	- Kısa ve uzun vadeli MSS toksisitesi - Kızarıklık potansiyeli - Uzun yarı ömür, kaçırılan dozlar için 'affetme' sağlayabilir ancak tedavinin kesilmesiyle direnç riskini artırır
	Nevirapin	- Özellikle kadınlarda ve CD4⁺ T hücre sayısı yüksek olan hastalarda şiddetli döküntü ve/veya hepatotoksisite potansiyeli - Artık tercih edilmiyor, ancak kaynak kısıtlı bölgelerde maliyet nedenleriyle hala yaygın olarak kullanılıyor
	Rilpivirin	- İyi tolere edilir - Yüksek tedavi öncesi viral yükleri ve/veya düşük CD4⁺ T hücre sayıları olan hastalarda daha az etkilidir - Yemekle birlikte alınmalıdır - PPI'lar, histamin H2 reseptör antagonistleri ve antasitler ile kontrendikedir
Proteaz inhibitörü	Darunavir	- Farmakolojik bir 'güçlendirici' (ritonavir veya kobistat) ile birlikte uygulanmalıdır - İlaç direnci yok - Kızarıklık potansiyeli - INSTI'lere göre daha fazla gastrointestinal yan etki

	Atazanavir	• Farmakolojik bir 'güçlendirici' ile birlikte uygulama önerilir, ancak güçlendirici olmadan da verilebilir • Güçlendirildiğinde başarısızlıkla sonuçlanan ilaç direnci yok • Birçok kişide semptomatik hiperbilirubinemiye neden olur • Nefrotoksisite, nefrolitiazis veya safra kesesi taşı potansiyeli • PPI'lar, histamin H2 reseptör antagonistleri ve antasitler ile azalmış emilim • INSTI'lere göre daha fazla gastrointestinal yan etki
Giriş inhibitörü	Maraviroc	• Virusun ilaç tedavisine duyarlı olacağını doğrulamak için özel bir test gerektirir • Çoğunlukla günde iki kez uygulanır • Potansiyel olarak daha patojenik bir CXCR4 kullanan virüsü seçer

MSS: merkezi sinir sistemi; INSTI: integras zincir transfer inhibitörü; NNRTI: nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü; NRTI: nükleozid revers transkriptaz inhibitörü; PPI: proton pompası inhibitörü; CXCR4: CXC-kemokin reseptörü 4;

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri: Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler), revers transkriptaz enzimini bloke ederek etkisini gösterir. Bu ilaçlar, doğal nükleozid ve nükleotidlerin analoglarıdır ve HIV DNA'sına dahil edilerek DNA sentezinin sonlandırılmasına yol açarlar. Tarihsel olarak, çoğu yeni ilaç, iki nükleozid veya nükleotid analogu ile başka bir sınıfa ait güçlü bir üçüncü ilaçtan oluşan üç ilaçlı rejimin bir bileşeni olarak incelenmiş ve ilk tedavi için onaylanmıştır. Mevcut kılavuzlar, yalnızca iki birincil nükleozid veya nükleotid "omurga" rejiminin kullanımını önermektedir: Tenofovir ve emtrisitabin kombinasyonu ile abakavir ve lamivudin kombinasyonu. Her iki rejim de sabit doz kombinasyonu olarak sunulmakta ve genellikle günde bir kez uygulanmaktadır. Tenofovir disoproksil fumarate (TDF), böbrek ve kemik fonksiyonlarında hafif ancak kalıcı düşüşlerle ilişkilidir; nadir görülen bir komplikasyon olarak Fanconi sendromu da rapor edilmiştir.

Tenofovir alafenamid fumarat (TAF), daha az böbrek ve kemik toksisitesi gösteren, yeni geliştirilmiş bir tenofovir ön ilacıdır. Tenofovir alafenamid fumarat, TDF 'e kıyasla lenfoid dokulara (HIV'in çoğunlukla bulunduğu bölgelere) daha iyi nüfuz edebilmekte olup, gelecekteki rejimlerde TDF'in yerini alması beklenmektedir. Abakavir ise HLA-B*5701 alelini taşıyan bireylerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden alerjik reaksiyonlarla ilişkilidir; bu nedenle bu alel için test yapılması gereklidir (61). Büyük klinik kohortlardan elde edilen gözlemsel veriler, abakavirin, özellikle çoklu risk faktörleri olanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (62). Ancak, bu ilişkinin gerçek olup olmadığı halen devam eden tartışmaların odak noktasıdır.

Nükleozid analogları olan zidovudin (genellikle AZT olarak bilinir) ve stavudin, günümüzde kaynak açısından zengin bölgelerde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bu ajanlar; anemi (zidovudin), nöropati (stavudin), hepatik steatoz (her iki ilaçta da), laktik asidoz (her iki ilaçta da) ve lipoatrofi olarak bilinen, vücut konturunda belirgin bozulmaya yol açan yağ kaybı (özellikle stavudin ve kısmen zidovudin) gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Stavudin, geçmişte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen birinci basamak tedavi rejimlerinin bir parçası olarak yaygın biçimde kullanılmış olsa da, bu ciddi toksisite profili nedeniyle günümüzde aşamalı olarak kullanımdan kaldırılmaktadır. Zidovudin ise halen Sahra Altı Afrika başta olmak üzere bazı bölgelerde ikinci basamak tedavi rejimlerinde kullanılmaya devam etmektedir.

Tüm ilaç sınıfının hafif ancak geri dönüşümsüz toksisiteler oluşturabileceğine yönelik devam eden endişeler göz önünde bulundurulduğunda, birçok araştırma grubu nükleozid analogu içermeyen koruyucu rejimler geliştirmeye çalışmıştır. Sadece bir proteaz inhibitörünün kullanıldığı rejimlerin etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak nükleozid veya nükleotid analoglarını da içeren rejimlerden daha az etkili olduğu kanıtlanmıştır. Güçlü ilaçları içeren ancak nükleozid veya nükleotid analoglarını hariç tutan diğer rejimlerin, özellikle yüksek viral yüklerde beklenenden daha az etkili olduğu kanıtlanmıştır (63). Yalnızca iyi tolere edilen tek bir nükleozid analogunun (lamivudin veya emtrisitabin) omurga olarak kullanıldığı bir tedavi yaklaşımı, umut verici görünmektedir (64).

İntegraz zincir transfer inhibitörleri: İntegraz zincir transfer inhibitörleri, HIV genomunun konak genomuna entegre olmasını önler. Bu ilaçlar güçlü, iyi tolere edilen ve güvenli tedavi seçenekleri sunmaktadır. Dolutegravir içeren rejimlerin, diğer birinci basamak tedavi rejimlerine göre üstün ya da en azından eşdeğer olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Dolutegravir, tedavi görmemiş bireylerde günde bir kez uygulanır ve sınırlı toksisite ile sınırlı

ilaç-ilaç etkileşimlerine sahiptir. Raltegravir ise dolutegravir ile karşılaştırılabilir bir etki düzeyine sahiptir (65). Toksisite ve virolojik etkinlik dikkate alındığında, raltegravir, diğer yaygın birinci basamak tedavi seçeneklerinden daha etkili bulunmuştur (66, 67) Ancak, günde iki kez uygulanması gerekir. Elvitegravir, karaciğer tarafından hızla metabolize edilir ve hepatik klirensi önleyen bir farmakolojik güçlendirici (kobisistat) ile birlikte uygulanması gerekir. Kobisistat, böbrek kreatinin salgılanmasını inhibe ederek klinik ortamda böbrek fonksiyonunun izlenmesini zorlaştırır. Elvitegravir, kobisistat, tenofovir ve emtrisitabinin sabit doz kombinasyonu böbrek disfonksiyonu olan hastalar için önerilmez. Kobisistat ile ilaç-ilaç etkileşimleri yaygındır. En son yayımlanan ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı (HHS) tedavi kılavuzlarında (68), önerilen beş birinci basamak tedavi rejiminden dördü bir integras zincir transfer inhibitörü (INSTI) içermektedir.

Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri: Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler), revers transkriptazı NRTI'lerden çok farklı bir şekilde inhibe eder. Bu ilaçlar aktif bölgeye yakın bir cebe bağlanır ve bu da enzimin konformasyonel değişimine ve revers transkripsiyonun inhibisyonuna neden olur. Bir ilaç sınıfı olarak NNRTI'ler, güçlü etki profilleri, güvenilirlikleri ve üretimlerinin kolay olması nedeniyle (bu da maliyet etkinliklerini artırmaktadır) önemli avantajlar sunmaktadır. Üçlü tedavi rejimlerinin bir parçası olarak ve tedaviye uyumlu hastalarda kullanıldıklarında, yüksek etkinlik gösterdikleri kanıtlanmıştır. Efavirenz geçmişte yüksek gelirli ülkelerde en yaygın kullanılan ilaç olmuştur. Güçlü ve genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, ilacın bir miktar merkezi sinir sistemi toksisitesi vardır. Depresyon ve intihar eğilimi riskini artırabilir (69). Daha düşük doz kullanımının, eşdeğer etkinlik sağladığı ve tolerabilite açısından üstünlük sunduğu gösterilmiştir (70). Nevirapin geçmişte DSÖ tarafından önerilen ilk rejimin bir parçasıydı ve düşük maliyeti ve jenerik ilaç olarak bulunabilmesi nedeniyle birçok düşük gelirli ülkede yaygın olarak kullanılmıştır. Nevirapin etkilidir, ancak daha yüksek CD4⁺ T hücre sayısına sahip hastalarda kullanıldığında ciddi hepatotoksisite ve döküntüye neden olabilir; ilaç, >250 hücre/μl CD4⁺ T hücre sayısına sahip kadınlarda veya >400 hücre/μl sayısına sahip erkeklerde başlatılmamalıdır. Rilpivirin en iyi tolere edilen NNRTI gibi görünmektedir, ancak yüksek plazma HIV RNA seviyelerine sahip bireylerde daha az etkilidir (71) ve yalnızca viral yükü <100.000 RNA kopyası/ml ve CD4⁺ T hücre sayısı >200 hücre/μl olan bireyler için önerilir (72). Etravirin, günde iki doz için onaylanmıştır (73). İlaç genellikle diğer ilaçlar başarısız olduktan sonra kullanılır.

Proteaz inhibitörleri: Virionun olgunlaşması ve hücreden tomurcuklanması sırasında, uzun polipeptit zincirleri HIV proteaz enzimi tarafından enzimatik olarak parçalanarak olgun ve işlevsel proteinlere dönüştürülür. Proteaz inhibitörleri, virusun yaşam döngüsündeki bu geç aşamayı hedef alarak olgunlaşmayı engellemektedir. İki nükleozid analogu ile kullanıldığında, proteaz inhibitörleri de oldukça etkilidir. Bu ilaçlar karaciğer tarafından hızla metabolize edilir ve genellikle bu metabolik yolları inhibe eden bir ilaçla (ritonavir veya kobisistat, farmakolojik 'güçlendiriciler' olarak adlandırılır) birlikte uygulanır. Bu ilaçlar genellikle hafif gastrointestinal semptomlara ve dislipidemiye neden olur. Birkaç proteaz inhibitörü kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (74), ancak bu risk, daha yaygın olarak kullanılan iki ilaç olan darunavir ve atazanavir ile gösterilmemiştir.

Yüksek üretim maliyetleri nedeniyle, proteaz inhibitörleri genellikle düşük gelirli bölgelerde yalnızca ikinci ve üçüncü basamak tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır. Atazanavir, diğer birçok proteaz inhibitörüne kıyasla daha az gastrointestinal yan etkiye sahip olması nedeniyle uzun süre popüler bir seçenek olmuştur; ancak yakın zamanda gerçekleştirilen randomize bir klinik çalışmada, özellikle hiperbilirubinemi nedeniyle, raltegravir veya darunavir ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda tedavi kesintisine yol açtığı gösterilmiştir (66). Darunavir (ritonavir veya kobisistat ile güçlendirildiğinde), popüler bir seçenek olmaya devam etmekte ve diğer birinci basamak tedavi rejimleriyle benzer etkinlik göstermektedir (66). Ancak, bir çalışmada dolutegravire kıyasla daha düşük etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (75). En güncel ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı (HHS) tedavi kılavuzlarında ise, darunavir önerilen tek birinci basamak proteaz inhibitörü olarak yer almaktadır (68).

Giriş inhibitörleri: Giriş inhibitörleri, HIV'in hedef hücreye girişini engelleyerek etki göstermektedir. Maravirok, CCR5 koreseptörüne bağlanarak, yalnızca R5-tropik HIV varyantlarının hücre içine girişini bloke eder. Ancak, bu ilacın kullanılabilmesi için hastada CXCR4-tropik virus bulunmadığının doğrulanması gerekir; bu amaçla oldukça teknik bir tropizm testi yapılması zorunludur. Ayrıca maravirok, günde iki kez uygulanma gerekliliği nedeniyle kullanımda bazı kısıtlamalara sahiptir. Bir diğer giriş inhibitörü olan enfuvirtid ise, HIV virusunun gp41 proteinine doğrudan bağlanarak, viral ve konak hücre zarlarının füzyonunu engeller. Ancak enfuvirtid, yüksek maliyeti ve günde iki kez subkutan enjeksiyon gerektirmesi nedeniyle klinik uygulamada nadiren tercih edilmektedir (76, 77).

Antiretroviral tedaviye ne zaman başlanmalıdır?

İleri düzey immün yetmezliği bulunan bireylerde (CD4+ T hücre sayısı <200 hücre/μl) tedavi başlanması kuvvetle önerilmektedir (78). İmmün yetmezliği orta derecede ilerlemiş bireylerde, acil tedavi ile ertelenmiş tedaviyi doğrudan veya dolaylı olarak karşılaştıran bir dizi randomize kontrollü çalışma (79, 80) ve çok sayıda destekleyici gözlemsel veri temelinde, tüm kılavuzlar CD4+ T hücre sayısı <350 hücre/μl olan bireylerde antiretroviral tedaviyi (ART) önermekte, çoğu kılavuz ise CD4+ T hücre sayısı <500 hücre/μl olan bireyler için de ART başlanmasını tavsiye etmektedir.

Antiretroviral tedavi başlangıcı için en uygun zamanın belirlenmesi, uzun süredir tartışılmaktadır. Bazı uzman panelleri, yüksek CD4+ T hücre sayısına sahip bireylerde AIDS vakalarının düşük görülmesi nedeniyle, ART ile ilişkili potansiyel toksisitelerin sağlanan faydadan daha ağır basabileceğini savunarak tedavinin ertelenmesi gerektiğini öne sürmüştür (81). Diğer gruplar ise ART'nin erken evre hastalıklarda önerilmesi gerektiğini savunmuşlardır, çünkü bu tedavi bağışıklık sistemine ve muhtemelen diğer organ sistemlerine geri döndürülemez zararların önlenmesine, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve bulaşma riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (72). Bu devam eden tartışmayı ele almak amacıyla, birkaç büyük randomize klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Batı Afrika'da, Fildişi Sahili merkezli yürütülen Temprano ANRS 12136 çalışmasında (82), CD4+ T hücre sayısı 350–800 hücre/μl arasında olan yaklaşık 2.000 tedavi edilmemiş yetişkin birey (çoğunluğu kadın) rastgele acil ART başlanacak grup ile yerel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yönergelerine göre gecikmiş ART başlanacak grup arasında randomize edilmiştir. Erken antiretroviral tedavi , ciddi HIV ilişkili morbidite oranlarında %44'lük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (83). Küresel HIV Denemelerinde Stratejik Girişimler için Uluslararası Ağ (INSIGHT) tarafından yürütülen AntiRetroviral Tedavinin Stratejik Zamanlaması (START) çalışmasında, CD4+ T hücre sayısı >500 hücre/μl olan 4.685 asemptomatik yetişkin bireyde erken ve gecikmiş ART'yi karşılaştıran randomize bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Gecikmiş ART grubuna atanan bireylerde, tedavinin daha erken ve agresif bir şekilde başlanmasının ciddi hastalık veya ölüm riskini %57 oranında azalttığı gösterilmiştir (84). Çalışma, düşük, orta ve yüksek gelirli ülkeleri kapsayan >35 ülkede yürütülmüş olup, erken ART'nin yararı tüm bölgelerde tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir.

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu olan tüm bireylerde ART başlanması önerilmektedir. Ancak, tedaviye başlamaya hazır olmayan bireylerde, virusun ilaç direnci geliştirmesini önlemek amacıyla, tedaviye uyum sağlanabileceği doğrulanana kadar veya CD4+

T hücre sayısı, AIDS ile ilişkili komplikasyonlar açısından kritik düzeylere gerileyene kadar tedavi ertelenmelidir. Nadir görülen elit kontrolörlerde tedavinin ertelenmesi mümkün olmakla birlikte, son kontrolsüz çalışmalar bu bireylerin de kronik inflamasyonun azaltılması açısından ART fayda görebileceğini ortaya koymuştur (85).

Antiretroviral tedavi, hastalığın evresine bakılmaksızın genellikle HIV uyumsuz çiftlere, gebe veya emziren HIV ile yaşayan kadınlara, hepatit B ile eş zamanlı enfekte olan bireylere ve DSÖ kılavuzlarına göre 5 yaş altı tüm HIV ile yaşayan çocuklara önerilmektedir.

Antiretroviral ilaç direnci

İnsan immün yetmezlik virusu ile enfekte bireylerin büyük çoğunluğu, güncel tedavi rejimlerine uyum sağladıkları takdirde HIV replikasyonunu tamamen baskılayabilmektedir (86). Ancak, tedaviye eksik uyum, ilaç varlığında devam eden HIV replikasyonu ile sonuçlanır ve bu da kaçınılmaz olarak virus içinde antiretroviral ilaçlara direnç kazandıran mutasyonların gelişmesine yol açar. Direncin ortaya çıkma hızı, büyük ölçüde ortaya çıkan mutasyon veya mutasyonların viruse sağladığı seçici avantaja bağlıdır. Virusun çoğalma kapasitesini (viral uygunluk) azaltan mutasyonlar (87) ve/veya ilaç duyarlılığı üzerinde yalnızca hafif etkisi olan mutasyonlar, genellikle yavaş bir şekilde ortaya çıkmaktadır (88). Mutasyonların, NNRTI'ler ile lamivudin ve emtrisitabin gibi bazı NRTI'lere karşı hızla geliştiği gösterilmiştir. Buna karşın, birçok NRTI'da (örneğin tenofovir ve abakavir) ve bazı integras zincir transfer inhibitörlerinde (örneğin raltegravir) mutasyon gelişimi daha yavaş seyretmekte; güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile dolutegravir gibi güçlü integras inhibitörlerinde ise mutasyon gelişimi oldukça nadir görülmektedir.

İlaç direnci ortaya çıktığında, bu dirençli virus başkalarına bulaşabilir. Bulaşan varyantlardaki ilaç direnci oranı, yüksek gelirli ülkelerde %5 ile %15 arasında değişmektedir (89, 90) ve oranlar genellikle ABD'de Avrupa'dakinden daha yüksektir (91). Bulaşan ilaç direnci, düşük ve orta gelirli ülkelerde genellikle düşük oranlarda görülmüştür; ancak son yıllarda bu bölgelerde tedaviye erişimin artmasıyla birlikte direnç oranları da yükselmiştir (90). Bir meta-analiz, bulaşan ilaca dirençli HIV'in yaygınlığının 2004-2008 ve 2009-2013 yılları arasında iki katına çıktığını ortaya koymuştur (91). Düşük gelirli birçok ülkede viral yük takibinin rutin olarak yapılmaması, bireylerin uzun süre kısmen etkili tedavilere devam etmesine ve sonuç olarak direnç salgınlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayabileceği yönünde endişelere yol açmaktadır.

Antiretroviral Tedavi Uyumu

Antiretroviral tedavi, dünya genelinde HIV hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Antiretroviral tedavinin yaygın olarak sunulduğu ülkelerde, HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Edinsel immün yetmezliği sendromu (AİDS), artık yönetilebilir bir kronik hastalık olarak kabul edilmektedir. Antiretroviral tedaviden en iyi sonuçları elde etmek için yüksek düzeyde hasta uyumu esastır. En iyi faydaların sağlanabilmesi için ART'ye en az %95 oranında uyum gerekmektedir (92).

Antiretroviral tedaviye uyum, HIV hastalarında virolojik başarıyı sağlamak için temel bir ön koşuldur. Ancak son yıllarda, ilaçlara uyum kavramı ile bu kavramın klinik çalışmalarda analizine yönelik yöntemler konusunda fikir birliği sağlanamaması, hem uyumun hem de etkili düzeltme yöntemlerinin pratik olarak nicelendirilmesini güçleştirmiştir. Bu zorluklar, hem bilimsel yayınlarda hem de klinik uygulamalarda terminolojik belirsizliklere yol açmıştır. İlk yetkili tanım, yalnızca hastanın klinik reçeteye uyma yeteneğini ifade eden 'uyum' terimini önermekteydi. Daha sonra, reçeteyi düzenleyen sağlık profesyoneli ile hasta arasındaki fikir birliğinin önem kazanmasıyla 'bağlılık' terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bin dokuz yüz doksandokuz yılında Horne, uyumu, bireylerin bir ilaca olan kişisel ihtiyaçlarını, ilacın olası yan etkilerine ilişkin endişeleri doğrultusunda değerlendirme biçimi olarak tanımlamıştır (93). Bu tanım daha sonra, bireyin ilaç kullanımı, diyetle uyum ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi davranışlarının bir sağlık hizmeti sunucusunun önerileriyle ne ölçüde örtüştüğünü ifade edecek şekilde revize edilmiştir (94).

İki bin on iki yılında yayımlanan "Hasta Uyumluluğunun Avrupa Taksonomisi ve Terminolojisi Konsensüsü" ile birlikte yeni bir taksonomi geliştirilmiştir. Bu yeni terminoloji, Avrupa araştırma grupları tarafından ilaçlara uyum alanında başlatılan ve ABC Projesi (Uyumluluğun Önündeki Engellerin Belirlenmesi: Avrupa'da ilaçların güvenli, etkili ve maliyet etkin kullanımına yönelik politikalar) (95) kapsamında yürütülen üç yıllık bir araştırmanın sonucunda oluşturulmuştur. Bu proje yalnızca uyum kavramını değil, aynı zamanda tedaviye uyumu azaltan ve çeşitli politikalarla ele alınabilecek faktörleri de incelemiştir. Vrijens'e (ABC Projesi iş paketi lideri) göre, proje kapsamında üç süreç ayrı bir analize ihtiyaç duymaktadır: ilaçlara uyum, uyumun yönetimi ve uyumla ilgili bilimler (uyumu etkileyen psikolojik, sosyolojik, ekonomik ve biyomedikal faktörleri araştırarak disiplinler) (96). Aynı zamanda, uyum kavramı 'hastaların ilaçlarını reçete edildiği şekilde alma süreci' olarak yeniden tanımlanmıştır. Bu kavramın üç ayrı aşamayı kapsadığı kabul edilmiştir: başlatma, uygulama ve kesme. Bu süreçler aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır (97):

(1) **Başlatma:** Hastanın, kendisine reçete edilen ilaç tedavisini ilk kez alıp kullanmaya başladığı aşamadır.

(2) **Uygulama:** Tedavi süresince, hastanın ilaçları reçete edilen dozda ve talimatlara uygun şekilde alıp almadığı süreci ifade eder. Bu aşama, tedavi boyunca uyumun en kritik kısmıdır.

(3) **Kesme:** Hastanın, reçete edilen tedaviyi durdurduğu aşamadır. Bu, tedavi süresinin tamamlanmasıyla gerçekleşebilir ya da hastanın tedaviyi zamanından önce bırakması durumunu kapsar.

İlaç devamlılığı, 'tedavinin kesilmesinden önce rejimde geçirilen süre' olarak tanımlanmakta ve uyumun önemli bir boyutu olarak kabul edilmektedir. Antiretroviral tedaviye uyum kavramı ise, HIV enfeksiyonunun yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Bu durum, 2013 yılında geliştirilen ve tanı, bakıma bağlantı, bakımda tutma, ART'ye uyum ve viral baskılama olmak üzere beş ana aşamadan oluşan 'HIV tedavi kademesi ve bakım sürekliliği' modeline dahil edilmesiyle güçlenmiştir (98).

2.9. HIV VE KOENFEKSİYONLAR

Etkili kombinasyon antiretroviral tedavisinin (cART) mevcut olmasına rağmen, HIV enfeksiyonu 2010 yılında yaklaşık 1,5 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. Ölümünün çoğu, fırsatçı eş enfeksiyonların orantısız şekilde yüksek olduğu Sahra Altı Afrika'da meydana gelmektedir. Küresel olarak HIV enfeksiyonu olan hastalarda önemli morbiditeye yol açan beş yaygın enfeksiyon şunlardır:

- *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*)
- *Cryptococcus neoformans* (*C.neoformans*)
- *Hepatit B virusu* (HBV)
- *Hepatit C virusu* (HCV)
- *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*) (99)

2.10. HIV VE KOMORBİDİTELER

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonunda komorbidite, AIDS ile doğrudan ilişkili olmayan ek bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnsan immün yetmezlik virusu ile enfekte bireylerde, kişi başına düşen genel komorbidite sayısı ortalama 1,1 iken; HIV ile ilişkili komorbiditelerin ortalama sayısı ise 1,4 olarak bildirilmektedir. İnsan immün yetmezlik virüslü bireyler arasında en yaygın komorbiditeler şunlardır: diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar (örn. hipertansiyon), solunum yolu hastalıkları (örn. kronik obstrüktif akciğer

hastalığı ve pnömoni) ve karaciğer hastalıkları (hepatit B ve C). Ayrıca karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, madde bağımlılığı ve kötüye kullanımı, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (herpes simpleks, sifiliz, gonore ve Mycoplasma genitalium) ve psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete, şizofreni ve bilişsel bozukluk dahil) HIV ile yaşayan bireylerde daha sık görülmektedir (100).

2.10.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

Pankreatik adacık hücreleri, özellikle lipodistrofi bağlamında, ART alan bireylerde hiperinsülinemi gelişimine katkıda bulunabilir. İnsülin düzenlenmesini bozan faktörler arasında yüksek trigliserit düzeyleri ve yağ dokusunun apoptozu yer almaktadır. İnsülin direnci ise hem periferik düzeyde hem de Langerhans adacıklarının beta hücreleri düzeyinde gelişebilmektedir (101).

2.10.2. Hiperlipidemi

Anrretroviral tedavi alırken önemli dislipidemi yaşayan hastalarda sıklıkla düşünülen genel bir strateji, mevcut ART rejimini daha 'lipit dostu' bir rejimle değiştirmektir (102). Güncel kılavuzlar, ART alan HIV enfeksiyonlu hastalarda dislipideminin çok faktörlü doğasını vurgulamakta ve yalnızca ART'yi değiştirmenin lipit parametrelerinde beklenen iyileşmeleri sağlayamayabileceği konusunda uyarmaktadır (103).

Veriler sınırlı olsa da, lipid düşürücü tedavinin eklenmesi, ART değişikliğinden daha faydalı olabilir. İlk antiretroviral tedavi rejimlerinde karma hiperlipidemi gelişen HIV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar proteaz inhibitöründen non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörüne (nevirapin veya efavirenz) geçmek ya da mevcut ART rejimlerine pravastatin veya bezafibrat eklemek üzere randomize edilmiştir (104).

2.10.3. Kardiyovasküler hastalıklar

Kalp, AIDS'li hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar veya neoplastik süreçler için sık görülen bir hedef organ değildir. Ancak, HIV ile enfekte bireyler arasında, özellikle ART alan ve daha uzun süre hayatta kalanlarda, iskemik kalp hastalığı ve enfarktüs gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkabilir. Klinik kardiyak bulgular göğüs ağrısı, taşikardi, elektrokardiyografik değişiklikler, çeşitli aritmiler, effüzyonlar ve konjestif kalp yetmezliği ile kendini gösterebilir. Göğüs röntgenogramında hafif kardiyomegali ve minimal elektrokardiyografik değişiklikler saptanabilir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, HIV ile enfekte bireyler arasında önde gelen ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir (101).

2.10.4. Böbrek hastalıkları

İnsan immün yetmezlik virus enfeksiyonu olan bireylerde böbrek hastalığı, akut böbrek hasarı (ABH), HIV ile ilişkili böbrek hastalığı, eşlik eden kronik böbrek hastalığı (KBH) ve tedaviyle ilişkili böbrek toksisitesi gibi çeşitli formlarda ortaya çıkabilir. İnsan immün yetmezlik virusu ile enfekte bireylerde, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (ESRD) görülme oranı yüksek kalmaya devam etmektedir (105).

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu olan bireylerde böbrek hastalığını teşhis ederken ve yönetirken dikkate alınması gereken birkaç önemli husus bulunmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) tahminleri, HIV enfeksiyonu olan popülasyon için tam olarak doğrulanmamıştır. Serum kreatinin düzeyi ve demografik faktörleri temel alan Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) denklemi, ART altında stabil seyreden HIV enfeksiyonlu bireylerde en doğru tahminleri sağlayan yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, günümüzde kullanılan tüm denklemlerin çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır; kreatinin klirensinin Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanması ise, ilaç dozaj ayarlamaları için önerilen böbrek fonksiyonu tahmin yöntemi olmayı sürdürmektedir. Bazı antiretroviral ajanlar ve diğer ilaçlar (örneğin dolutegravir, rilpivirin, trimetoprim ile farmakokinetik güçlendiriciler olan kobisistat ve ritonavir), GFR'yi etkilemeksizin kreatinin sekresyonunu değiştirebilir. Ayrıca, kreatin takviyeleri ve hayvansal protein açısından zengin diyetler de serum kreatinin düzeylerini artırarak, GFR'nin hatalı tahmin edilmesine yol açabilir. Bu gibi durumlarda sistatin C ölçümü faydalı bir alternatif olabilir; ancak HIV enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Normal sistatin C düzeyleri güven verici olmakla birlikte, anormal sonuçlar GFR azalmasını veya sistemik inflamasyonda artışı yansıtabilir (105).

2.10.5. Kemik hastalıkları

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu olan bireylerde uzun süreli sağkalım, osteopeni ve osteoporoz gelişimi ile birlikte kemik mineral yoğunluğunda azalma ile daha sık ilişkilendirilmektedir. Osteopeni gelişimi için risk faktörleri arasında ART kullanımı, ileri yaş, uzun süreli HIV enfeksiyonu, yüksek viral yük, lipoatrofi, yetersiz beslenme ve düşük vücut ağırlığı yer almaktadır. Antiretroviral tedavi başlangıcını takiben, ilk iki yıl içerisinde kemik mineral yoğunluğunda %2 ila %6 oranında bir azalma meydana gelmekte olup, bu durum özellikle tenofovir içeren rejimlerde menopoza sonrası erken dönemde gözlenen sürece benzer bir seyir izlemektedir. Gelişen osteopeni, kırık riskinde artışa yol açmakta; HIV enfeksiyonu, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat artmış kırık riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, HIV enfeksiyonu olan bireylerde kalça kırığı

riskinin yaklaşık dokuz kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir. İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu ile ilişkili osteopeni gelişiminde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan immün yetmezlik virusunun gp120 bileşeninin osteoblast hücre zarları ile etkileşerek apoptozu indükleyebildiği ve osteoklast aktivitesini destekleyen RANKL ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, HIV enfeksiyonu olan bireylerde artan tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlekin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonu üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Öte yandan, HIV enfeksiyonu olan bireylerin %90'ına kadarında suboptimal 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin tespit edildiği bildirilmektedir (101).

2.10.6. Neoplastik hastalıklar

İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ve ilişkili bağışıklık baskılanması, AIDS salgınının başlangıcından bu yana olgun B hücreli lenfomalar ve Kaposi sarkomu (KS) ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. İnsan immün yetmezlik virusu ve AIDS'li kadınlarda premalign servikal lezyonların yaygın olduğu da kaydedilmiştir. Kaposi sarkomu, bazı Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) ve servikal kanser, HIV ile yaşayan bir hastada AIDS tanısını koydurur ve bu nedenle AIDS'i tanımlayan maligniteler olarak adlandırılır. Yıllar içinde, akciğer kanseri, hepatosellüler karsinom (HCC), anal kanser, orofaringeal kanser, klasik Hodgkin lenfoma ve melanomatöz olmayan cilt kanseri gibi birkaç ek kanser türünün HIV enfeksiyonu olan bireylerde daha sık görüldüğü fark edilmiştir. Bu neoplazmalar, AIDS'i tanımlamayan maligniteler olarak adlandırılır. İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonu olan bireylerin yaşlanmasıyla birlikte, meme, prostat ve kolon kanseri gibi HIV ile ilişkili olmayan tesadüfi kanserler de giderek daha fazla görülmeye başlamıştır (106).

İnsan immün yetmezliği virusu pozitif bireylerde kanser hastalıklarının gelişiminde kronik inflamasyon, viral koenfeksiyonlar ve bağışıklık baskılanması önemli rol oynar. Antiretroviral tedavi ile bağışıklık fonksiyonlarının iyileştirilmesi, bazı kanser türlerinin gelişme riskini azaltabilir, ancak HIV ile yaşayan bireylerde kanser tarama ve yönetimi kritik önem taşır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK İZİN

Bu çalışma için etik kurul onayı, 06.Şubat.2024 tarihinde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024/07 sayılı karar ile verilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTALAR

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri bireyler
- HIV/AIDS tanısı almış olanlar
- Düzenli ART alan bireyler

3.2.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- Gebelik durumu olan bireyler
- 18 yaşından küçük bireyler
- Antiretroviral tedaviye uyumsuz olanlar veya antidepresan tedavisi alanlar
- Tedavi öncesinde kronik böbrek hastalığı tanısı bulunanlar
- Tedavi öncesinde kronik karaciğer hastalığı (siroz, kronik hepatit, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon, varis, peritonit) tanısı bulunanlar
- Non-AIDS ilişkili malignite öyküsü olanlar
- Tedavi öncesi obezite tanısı olanlar
- Antilipid tedavisi kullanan bireyler
- Tedavi öncesi osteoporoz tanısı olan bireyler (T skoru > -1.5)
- Tedavi öncesinde antidiyabetik ilaç kullanan bireyler

3.3. YÖNTEM

Bu çalışmada veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Araştırmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01 Haziran 2022-2024 tarihleri arasında HIV tanısı ile takip edilen, 18 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireyler dahil edilmiştir.

Hastaların tanı anındaki ve takip sürecindeki fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, antropometrik ölçümleri, başlanan ART rejimleri ve tedaviye uyumları hasta takip formlarından elde edilmiştir. Çalışma kapsamında yalnızca hastaların rutin izlemleri sırasında istenen tetkik sonuçları değerlendirilmiş olup, herhangi bir ek girişimsel işlem ya da kan örneği alınmamıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan veriler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 istatistiksel analiz programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ise normal dağılım gösterenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise ortanca (median) ve çeyrekler arası genişlik [ÇAG] olarak tanımlanmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ve Histogram ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki fark Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise dağılıma bağlı olarak Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tanılayıcı gücü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapıldı. Her bir belirteç için eğri altındaki alan (AUC), standart hata ve %95 güven aralığı hesaplandı. ROC eğrisi sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) belirlendi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01 Haziran 2022-2024 tarihleri arasında HIV tanısıyla izlenen toplam 84 hasta dahil edilmiş ve 23 hasta veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $41,13 \pm 12,56$ yıl olarak belirlenmiştir. Katılımcıların 55' i (%90,2) erkek, 6' sı (%9,8) kadın olup, 17' sinde (%27,9) en az bir komorbid hastalık saptanmıştır. En sık görülen komorbidite hipertansiyon (%9,8) olup, bunu SVO ve epilepsi izlemiştir. Başlangıçta tercih edilen antiretroviral tedavi rejimi olarak en sık DTG + 3TC (%45,9) kullanılmıştır. Hastaların cinsiyet, komorbidite durumları ve başlanan antiretroviral tedavi rejimlerinin dağılımları Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4. 1: Hastaların Cinsiyet, Komorbidite ve Tedavi Rejimlerinin Dağılımları

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	Erkek
	55 (90,2)
	Kadın
	6 (9,8)
Komorbidite	Yok
	44 (72,1)
	SVO
	2 (3,3)
	KOAH
	1 (1,6)
	KAH
	2 (3,3)
	HT
	6 (9,8)
	Epilepsi
	2 (3,3)
	DM
	1 (1,6)
	BPH
	1 (1,6)
	HBV
	1 (1,6)
	HCV
	1 (1,6)
Tedavi rejimi	DTG+3TC
	28 (45,9)
	TAF/FTC/BIC
	5 (8,2)
	TAF/FTC/EVG/c
	7 (11,5)
	TDF/FTC/EVG/c
	3 (4,9)
	TDF/FTC+DTG
	6 (9,8)
	TDF/FTC+LPV/r
	10 (16,4)
	TDF/FTC+NVP
	2 (3,3)

SVO:Serebrovasküler olay, KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KAH:Koroner arter hastalığı, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes mellitus, BPH:Benign prostat hiperplazisi, HBV:Hepatit B, HCV:Hepatit C, DTG:Dolutegravir, 3TC:Lamivudin, TAF:tenofovir alefenamid fumarat, TDF:Tenofovir disoproksil fumarat, FTC:Emtrisitabin, BIC:Biktegravir, EVG:Elvitegravir, c:Kobistat, LPV:Lopinavir, r:Ritonavir, NVP:Nevirapin

Çalışmaya dahil edilen vakaların tedavi öncesinde ölçülen HIV-RNA düzeyleri, tedavi sonrasında ölçülen düzeylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Ayrıca, vakaların tedavi sonrası CD4 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranı, tedavi öncesi ölçülen düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak saptanmıştır (sırasıyla; $p = 0,001$, $p < 0,001$). İlgili veriler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4. 2: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HIV-RNA, CD4, CD8 ve CD4/CD8 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=61) Ortanca (1.-3. çeyreklik)	Tedavi sonrası (n=61) Ortanca (1.-3. çeyreklik)	p değeri
HIV-RNA (IU/MI) (Ortalama±SS)	132000,00 (39800,00-471318,00) 1476449,04± 4535603,10	0,00 (0,00-0,00) 648,09± 3604,46	<0,001
CD4 (Ortalama±SS)	472,00 (224,00-682,50) 521,70±397,41	613,00 (410,50-945,50) 695,39±371,76	0,001
CD8 (Ortalama±SS)	1018,00 (681,00-1501,50) 1197,08±752,47	965,00 (716,50-1386,50) 1082,13±495,47	0,730
CD4/CD8 (Ortalama±SS)	0,40 (0,25-0,62) 0,46±0,34	0,68 (0,38-0,98) 0,78±0,60	<0,001

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında;

Tedavi sonrasında ölçülen hemoglobin, hematokrit, lökosit (WBC), lenfosit, trombosit, kreatinin, albumin, total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri, tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur

(sırasıyla; $p = 0,003$, $p = 0,030$, $p = 0,043$, $p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,016$, $p = 0,004$, $p = 0,004$, $p = 0,037$, $p = 0,028$, $p = 0,024$).

Öte yandan, GFR, laktat dehidrogenaz (LDH) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) düzeyleri, tedavi öncesinde, tedavi sonrasına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla; $p < 0,001$, $p = 0,016$, $p = 0,001$) (Bkz. Tablo 4.3).

Tablo 4. 3: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (n=61) Ortalama±SS	Tedavi sonrası (n=61) Ortalama±SS	p değeri
WBC (K/IU)	6,51±1,91	7,10±2,52	0,043
Hemoglobin (g/dl)	14,08±2,10	14,92±1,60	0,003
Hematokrit (%)	42,48±5,18	44,11±4,33	0,030
Lenfosit (K/IU)	1,91±0,79	2,26±0,71	0,001
Trombosit (K/IU)	221,44±68,00	249,55±70,87	0,002
Glukoz (K/IU)	97,85±19,62	93,67±18,37	0,087
Üre (mg/dl)	28,77±8,42	27,06±8,82	0,176
Kreatin (mg/dl)	0,87±0,18	0,94±0,18	0,016
GFR (ml/dl)	108,11±15,20	97,10±18,08	<0,001
AST (U/L)	26,13±18,72	24,00±7,58	0,422
ALT (U/L)	26,95±24,84	25,16±16,07	0,619
ALP (U/L)	71,88±35,08	73,93±17,94	0,602
GGT (U/L)	30,29±27,10	27,81±14,12	0,446
Total bilirubin (mg/dl)	0,62±0,26	0,62±0,29	0,950
Direk bilirubin (mg/dl)	0,24±0,09	0,21±0,07	0,056
LDH (U/L)	225,42±73,96	200,27±50,45	0,016
Albumin (g/dl)	44,26±7,95	47,24±3,87	0,004
Fosfor	3,11±0,50	3,07±0,53	0,638
Kalsiyum	9,04±0,66	9,15±0,55	0,250

Total kolesterol (mg/dl)	171,72±37,27	183,90±37,48	0,004
LDL (mg/dl)	101,55±29,92	108,81±31,22	0,037
VLDL (mg/dl)	28,08±12,77	33,19±19,78	0,028
HDL (mg/dl)	42,70±13,60	42,59±11,51	0,943
Trigliserid (mg/dl)	139,55±66,96	166,00±103,56	0,024
CRP	5,25±7,32	11,05±25,37	0,223
Sedim	22,31±22,48	12,708,02	0,001
HBA1C	5,33±0,51	5,23±0,52	0,099

WBC:Kan beyaz küre, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP:C-reaktif protein, HBA1C:Hemoglobin A1C

Çalışmaya dahil edilen hastaların Framingham kardiyovasküler risk skorları ayrıca değerlendirilmiştir. Medyan skor değeri 6,00 olarak saptanmıştır.

Vakalar HIV ile ilişkili komorbiditeler açısından değerlendirildiğinde, olguların 48'inde (%78,7) HIV ile ilişkili herhangi bir klinik bulguya rastlanmamıştır. En sık saptanan HIV ilişkili komorbidite ise üçünde (%4,9) tespit edilen anogenital kondilomdur.

PAAG (posteroanterior akciğer grafisi) bulguları incelendiğinde ise, hastaların 48'inde (%78,7) görüntüleme sonuçları doğal olarak değerlendirilmiş; altısında (%9,8) ise bronkovasküler hatlarda belirginleşme tespit edilmiştir.

Vakaların PPD testi sonuçları değerlendirildiğinde ise, 27'sinde (44,3) sonucun 0 mm olduğu kaydedilmiştir.

Ayrıca, hastaların dördünde (%6,6) +1 düzeyinde proteinüri saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4: Hastaların HIV İlişkili Klinik, PAAG, PPD, TİT’de proteinüri

Özellikler		n (%)
HIV ilişkili klinik	Yok	48 (78,7)
	Anogenital kondilom	3 (4,9)
	Anal HPV	1 (1,6)
	B hücreli lenfoma	1 (1,6)
	Kaposi sarkomu+PCP	1 (1,6)
	Miliyer tbc	1 (1,6)
	Nontbc mikobakteri pnömonisi	1 (1,6)
	Oral saçlı lökoplaki	1 (1,6)
	Orofaringeal kandidiyazis	1 (1,6)
	PMLE	1 (1,6)
	PMLE+prostat kanseri	1 (1,6)
	Tekrarlayan pnömoni	1 (1,6)
PAAG	Doğal	48 (78,7)
	Bronkovasküler izlerde belirginleşme	6 (9,8)
	Damarlanma artışı	1 (1,6)
	Intertisyel pnömoni	1 (1,6)
	Lobar pnömoni	1 (1,6)
	Miliyer tutulum	1 (1,6)
	Nodüler görünüm	1 (1,6)
	Pulmoner nodül	1 (1,6)
	Yaygın infiltrate alanlar	1 (1,6)
PPD	Anerji	8 (13,1)
	<5 mm	21 (34,4)
	0 mm	27 (44,3)
	3 mm	1 (1,6)
	5 mm	2 (3,3)
	19 mm	1 (1,6)
	>15 mm	1 (1,6)
TİT’de proteinüri	Negatif	49 (80,3)

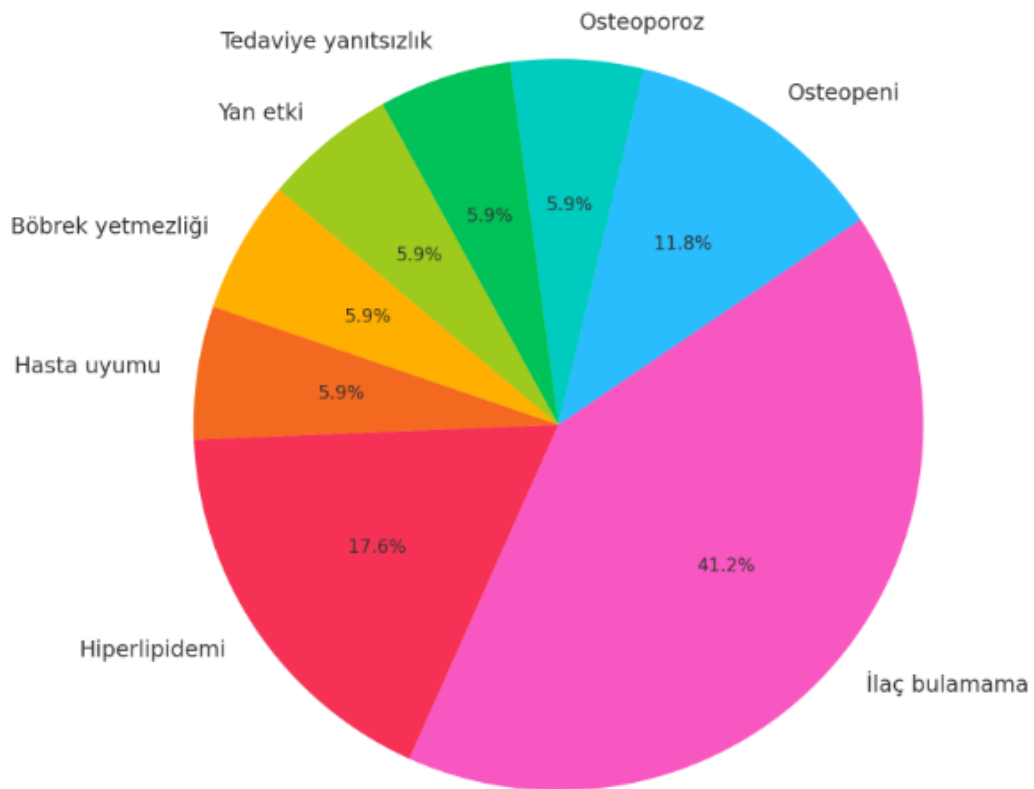
Eser	8 (13,1)
1+	4 (6,6)

HPV:Human papilloma virus, PCP:Pneumocytis pneumonia pnömonisi, PMLE:Progresif multifokal lökoensefalopati, tbc:tüberküloz,

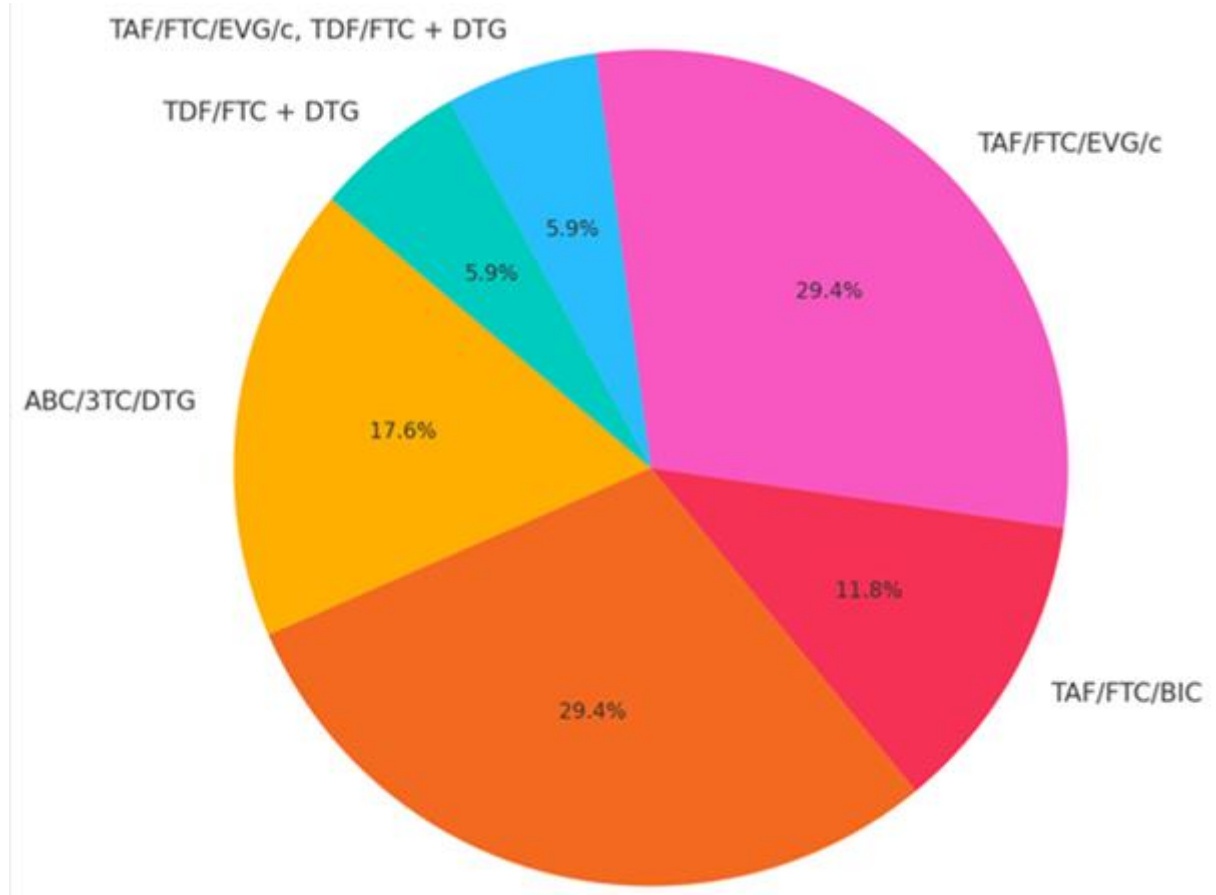
Tedavi değişimi yapılan vakaların yedisinde (%41,2) ilaç değişim nedeni olarak ilaç temininde güçlük bildirilmiş, ikisinde (%11,8) ise değişiklik osteopeni gelişimi nedeniyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1) .

Geçilen yeni tedavi ajanları değerlendirildiğinde, beşinde (%29,4) Lamivudin + Dolutegravir, beşinde (%29,4) ise Tenofovir alefenamid fumarat/Emtrisitabin/Elvitegravir/kobisistat olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.2) .

Şekil 4. 1: ART Değiştirme Nedenlerinin Dağılımı (n=17)



Şekil 4. 2: Geçilen ART Rejimlerinin Dağılımı (n=17)



Başlangıç CD4 düzeyi ile başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde;

Başlangıç CD4 düzeyi ile;

- hemoglobin ($r = 0,307$; $p = 0,016$),
- hematokrit ($r = 0,300$; $p = 0,019$),
- albumin ($r = 0,372$; $p = 0,003$) ve
- LDL ($r = 0,329$; $p = 0,010$) düzeyleri arasında pozitif yönde,
- sedimentasyon hızı ($r = -0,344$; $p = 0,007$) ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-orta düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Ayrıca, başlangıç CD4 düzeyi ile;

- kalsiyum düzeyi arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon ($r = 0,499$; $p < 0,001$),

- başlangıç HIV-RNA düzeyi arasında ise negatif yönde zayıf/önemsiz düzeyde korelasyon ($r = -0,277$; $p = 0,031$) tespit edilmiştir.

Tedavi sonrası değerlendirilen parametrelerden yalnızca lenfosit düzeyi ile başlangıç CD4 düzeyi arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı, düşük-orta derecede korelasyon bulunmuştur ($r = 0,370$; $p = 0,003$) (Tablo 4.5)

Tablo 4. 5: Başlangıç CD4 Düzeyi ile Başlangıç ve Tedavi Sonrası Ölçülen Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

		Başlangıç		Son	
		r	p	r	p
Başlangıç CD4	WBC (K/IU)	0,127	0,329	0,240	0,063
	Hemoglobin (g/dl)	0,307	0,016	-0,088	0,499
	Hematokrit (%)	0,300	0,019	-0,182	0,160
	Lenfosit (K/IU)	0,246	0,056	0,370	0,003
	Trombosit (K/IU)	-0,030	0,819	0,045	0,733
	Glukoz (K/IU)	0,057	0,660	-0,038	0,772
	Üre (mg/dl)	-0,015	0,911	0,116	0,375
	Kreatin (mg/dl)	0,181	0,162	0,038	0,772
	GFR (ml/dl)	-0,091	0,484	-0,055	0,672
	AST (U/L)	0,005	0,970	-0,035	0,791
	ALT (U/L)	0,178	0,169	0,028	0,832
	ALP (U/L)	0,092	0,482	-0,071	0,588
	GGT (U/L)	-0,029	0,827	0,106	0,415
	Total bilirubin (mg/dl)	-0,011	0,933	0,053	0,684
	Direk bilirubin (mg/dl)	-0,007	0,959	-0,083	0,524
	LDH (U/L)	-0,211	0,102	0,145	0,265
	Albumin (g/dl)	0,372	0,003	0,040	0,760
	Fosfor	-0,006	0,966	-0,086	0,511
	Kalsiyum	0,499	<0,001	0,048	0,711
	Total kolesterol (mg/dl)	0,284	0,026	0,294	0,021
	LDL (mg/dl)	0,329	0,010	0,209	0,106
	VLDL (mg/dl)	0,195	0,133	0,141	0,279

HDL (mg/dl)	0,003	0,984	0,067	0,610
Trigliserid (mg/dl)	0,148	0,256	0,183	0,158
CRP	-0,165	0,259	-0,056	0,736
Sedim	-0,344	0,007	-0,168	0,196
HBA1C	-0,023	0,857	0,024	0,854
HIV RNA	-0,277	0,031	-0,003	0,981

WBC:Kan beyaz küre, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP:C-reaktif protein, HBA1C:Hemoglobin A1C

Başlangıç HIV-RNA düzeyi ile başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise;

Başlangıç HIV-RNA düzeyi ile;

- LDH düzeyi arasında pozitif yönde,
- HDL düzeyi arasında ise negatif yönde

istatistiksel olarak anlamlı, düşük-önemsiz düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0,267$, $p = 0,038$ ve $r = -0,253$, $p = 0,049$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6: Başlangıç HIV RNA Düzeyi ile Başlangıç ve Tedavi Sonrası Ölçülen Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

		Başlangıç		Son	
		r	p	r	p
Başlangıç HIV RNA	WBC (K/IU)	0,063	0,628	0,032	0,806
	Hemoglobin (g/dl)	-0,029	0,824	0,140	0,280
	Hematokrit (%)	0,018	0,891	0,168	0,195
	Lenfosit (K/IU)	0,089	0,495	-0,015	0,911
	Trombosit (K/IU)	0,115	0,378	0,043	0,741
	Glukoz (K/IU)	-0,057	0,661	-0,056	0,669
	Üre (mg/dl)	0,022	0,869	0,018	0,892
	Kreatin (mg/dl)	0,047	0,721	0,128	0,325
	GFR (ml/dl)	0,019	0,884	-0,048	0,715
	AST (U/L)	0,055	0,673	0,001	0,995
	ALT (U/L)	0,093	0,475	0,142	0,275

ALP (U/L)	-0,143	0,271	0,099	0,448
GGT (U/L)	0,070	0,590	0,183	0,159
Total bilirubin (mg/dl)	0,238	0,065	0,186	0,151
Direk bilirubin (mg/dl)	0,193	0,135	0,155	0,232
LDH (U/L)	0,267	0,038	-0,155	0,232
Albumin (g/dl)	-0,038	0,772	0,063	0,631
Fosfor	-0,097	0,457	0,133	0,307
Kalsiyum	0,008	0,952	0,176	0,174
Total kolesterol (mg/dl)	-0,136	0,297	0,045	0,728
LDL (mg/dl)	-0,036	0,783	0,086	0,510
VLDL (mg/dl)	0,112	0,389	0,226	0,080
HDL (mg/dl)	-0,253	0,049	-0,080	0,538
Trigliserid (mg/dl)	0,146	0,261	0,260	0,043
CRP	0,027	0,852	-0,054	0,745
Sedim	0,093	0,475	0,041	0,757
HBA1C	0,231	0,074	0,137	0,292

WBC:Beyaz kan hücresi, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP:C-reaktif protein, HBA1C:Hemoglobin A1C

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve Framingham skorları ile başlangıç ve tedavi sonrası HIV-RNA, CD4, CD8 ve CD4/CD8 oranı arasında yapılan korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Bkz. Tablo 4.7).

Tablo 4. 7: Yaş ve Framingham Skoru ile Başlangıç ve Tedavi Sonrası Ölçülen HIV-RNA, CD4, CD8 ve CD4/CD8 Değerlerinin İlişkisi

		Başlangıç		Son	
		r	p	r	p
Yaş	HIV-RNA (IU/MI)	0,008	0,950	0,000	0,998
	CD4	-0,089	0,496	0,010	0,938
	CD8	-0,086	0,509	-0,053	0,688
	CD4/CD8	-0,072	0,579	0,050	0,702
	HIV-RNA (IU/MI)	0,093	0,478	0,027	0,838

Framingham skoru	CD4	-0,002	0,991	0,198	0,126
	CD8	-0,087	0,505	0,021	0,874
	CD4/CD8	0,021	0,874	0,167	0,199

Framingham skoru ile başlangıç ve tedavi sonrası ölçülen lipid değerlerinin ilişkisi değerlendirildiğinde ise;

Başlangıçta ölçülen LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri ile Framingham skoru arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı, orta derecede korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0,407$, $p = 0,001$, $r = 0,434$, $p < 0,001$, $r = 0,417$, $p = 0,001$).

Ayrıca, tedavi sonrası ölçülen total kolesterol düzeyi ile Framingham skoru arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon ($r = 0,550$; $p < 0,001$), tedavi sonrası LDL düzeyi ile Framingham skoru arasında ise pozitif yönde iyi derecede korelasyon ($r = 0,607$; $p < 0,001$) tespit edilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8: Framingham Skoru ile Başlangıç ve Tedavi Sonrası Ölçülen Lipid Değerlerinin İlişkisi

		Başlangıç		Son	
		r	p	r	P
Framingham skoru	Total kolesterol (mg/dl)	0,378	0,003	0,550	<0,001
	LDL (mg/dl)	0,407	0,001	0,607	<0,001
	VLDL (mg/dl)	0,434	<0,001	0,360	0,004
	HDL (mg/dl)	-0,203	0,117	-0,220	0,089
	Trigliserid (mg/dl)	0,417	0,001	0,358	0,005

LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Tedavi değişiklikleriyle ilişkili olarak kullanılan antiretroviral kombinasyonların dağılımı analiz edildiğinde ise;

Yan etki nedeniyle değiştirilen tedavi kombinasyonları içinde:

- Beşinin (%45,5) TDF/FTC + LPV/r,
- İkisinin (%18,2) TDF/FTC/EVG/c,
- İkisinin (%18,2) ise TDF/FTC + DTG olduğu belirlenmiştir.

İlaç temininde yaşanan sorunlar nedeniyle değiştirilen tedavi kombinasyonlarının ise üçünün (%50,0) TDF/FTC + LPV/r olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9: Tedavi Kombinasyonlarının Tedavi Değişim Sebeplerine Göre Dağılımı

	İlaç bulamama (n=6)	Yan etki (n=11)
	n (%)	n (%)
DTG+3TC	1 (16,7)	1 (9,1)
TAF/FTC/EVG/c	-	1 (9,1)
TDF/FTC/EVG/c	1 (16,7)	2 (18,2)
TDF/FTC+DTG	-	2 (18,2)
TDF/FTC+LPV/r	3 (50,0)	5 (45,5)
TDF/FTC+NVP	1 (16,7)	-

DTG:Dolutegravir, 3TC:Lamivudin, TAF:Tenofovir alefenamid fumarat, TDF:Tenofovir disoproksil fumarat, FTC:Emtricitabin, BIC:Bikitegravir, EVG:Elvitegravir, c:Kobisistat, LPV:Lopinavir, r:Ritonavir, NVP:Nevirapin

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç CD4 düzeyleri, HIV ile ilişkili klinik bulgusu olmayan bireylerde, bu bulgulara sahip olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,005$).

Benzer şekilde, PAAG (posteroanterior akciğer grafisi) bulguları doğal olan hastaların başlangıç CD4 düzeyleri, PAAG bulguları anormal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,020$) (Bkz. Tablo 4.10).

Tablo 4. 10: HIV İlişkili Klinik, PAAG Bulgusu ve SVO Varlığına Göre Başlangıç CD4 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç CD4	p değeri
	Ortalama±SS	
HIV ilişkili klinik		
Yok (n=48)	589,04±405,07	0,005
Var (n=13)	273,07±248,82	
PAAG bulgusu		
Doğal (n=48)	562,39±377,88	0,020
Anormal (n=13)	371,46±446,46	
SVO		
Var (n=4)	259,50±361,59	0,116
Yok (n=57)	540,10±396,17	

Başlangıç HIV-RNA düzeyleri, hastalarda HIV ilişkili klinik bulgu varlığı, PAAG bulguları ve SVO varlığına göre karşılaştırılmış olup, bu değişkenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Bkz. Tablo 4.11).

Tablo 4. 11: HIV İlişkili Klinik, PAAG Bulgusu ve SVO Varlığına Göre Başlangıç HIV-RNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Başlangıç HIV-RNA Ortanca (1.-3. çeyrek)	P
HIV ilişkili klinik		
Yok (n=48)	131906,50 (41216,25-404640,00)	0,738
Var (n=13)	332000,00 (25605,00-619089,00)	
PAAG bulgusu		
Doğal (n=48)	131206,50 (36050,00-494977,00)	0,470
Anormal (n=13)	332000,00 (117871,50-493794,50)	
SVO		
Var (n=4)	231500,00 (52925,00-547316,75)	0,907
Yok (n=57)	132000,00 (39800,00-471318,00)	

HIV:İnsan immün yetmezlik virusu, SVO:Serebrovasküler olay

Hastalarda komorbidite varlığına göre Framingham skoru karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Bkz. Tablo 4.12).

Tablo 4. 12: Komorbidite Durumuna Göre Framingham Skorunun Karşılaştırılması

	Yok (n=44) Ortalama±SS	Var (n=17) Ortalama±SS	P
Framingham skoru	6,63±5,83	9,58±7,90	0,205

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan farklı ART kombinasyonlarına göre tedavi sonrası ölçülen HIV-RNA düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Bkz. Tablo 4.13).

Tablo 4. 13: Tedavi Kombinasyonlarına Göre Son Ölçülen HIV-RNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Son HIV-RNA Ortalama±SS	Son HIV-RNA Ortanca (1.-3. çeyrek)	p değeri
Tedavi kombinasyonları			
DTG+3TC (n=28)	1307,28±5265,93	0,00 (0,00-0,00)	0,353
TAF/FTC/BIC (n=5)	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	
TAF/FTC/EVG/c (n=7)	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	
TDF/FTC/EVG/c,NVP (n=5)	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	
TDF/FTC+DTG (n=6)	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	
TDF/FTC+LPV/r (n=10)	293,00±926,54	0,00 (0,00-0,00)	

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan farklı ART kombinasyonlarına göre, hastaların tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.14'te sunulmuştur.

- TAF/FTC/EVG/c tedavisi uygulanan hastalarda, üre düzeyi diğer tedavi kombinasyonları uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p = 0,047).
- TAF/FTC/BIC tedavisi uygulanan hastalarda, total bilirubin (p = 0,037) ve direkt bilirubin (p = 0,015) düzeyleri diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- TDF/FTC + LPV/r tedavi kombinasyonu uygulanan hastalarda, fosfor düzeyi diğer tedavi kombinasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p = 0,009).
- DTG + 3TC kombinasyonu uygulanan hastalarda ise, kalsiyum düzeyi diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmıştır (p = 0,001).

Tablo 4. 14: Tedavi kombinasyonlarına göre son laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

	DTG+3TC (n=28)	TAF/FTC/BIC (n=5)	TAF/FTC/EVG/c (n=7)	TDF/FTC/EVG/c, NVP (n=5)	TDF/FTC+DTG (n=6)	TDF/FTC+LPV/r (n=10)	p değeri
WBC (K/IU)	7,01±3,02	7,21±1,91	9,27±2,54	8,22±3,13	5,72±0,50	6,70±1,67	0,527
Hemoglobin (g/dl)	14,50±1,76	15,40±1,11	15,40±1,80	15,57±0,80	14,33±1,84	14,71±1,60	0,409
Hematokrit	43,15±4,85	45,22±1,85	44,74±4,43	46,12±1,76	43,10±6,38	43,98±4,21	0,341
Lenfosit (K/IU)	2,19±0,77	2,81±0,82	2,61±0,67	2,37±0,55	1,59±0,29	2,26±0,55	0,210
Trombosit (K/IU)	264,68±55,59	300,00±83,85	293,00±141,59	215,50±41,74	192,33±45,00	260,28±50,92	0,378
Glukoz (K/IU)	89,50±10,80	105,75±19,41	110,20±43,76	97,50±12,47	87,66±2,08	94,71±9,17	0,449
Üre (mg/dl)	24,56±8,43	22,75±3,59	37,20±14,39*	30,50±5,32	24,33±9,29	29,14±7,05	0,047
Kreatin (mg/dl)	0,85±0,16	1,09±0,14	0,97±0,22	1,06±0,12	0,88±0,17	0,96±0,15	0,368
GFR (ml/dl)	107,42±14,95	82,08±14,29	89,09±21,05	80,50±19,00	100,61±15,22	93,57±18,97	0,084
AST (U/L)	26,12±6,96	24,75±6,13	21,00±7,64	24,00±5,09	21,33±4,93	22,57±8,81	0,163
ALT (U/L)	28,43±15,93	21,00±6,68	23,00±11,29	32,75±19,92	17,66±4,72	25,00±14,46	0,621
ALP (U/L)	76,06±16,72	77,50±10,40	73,00±23,37	77,25±26,88	70,33±25,65	70,57±16,71	0,609
GGT (U/L)	31,50±20,86	27,00±10,23	31,00±14,10	25,75±4,92	16,33±3,78	27,57±9,36	0,706
Total bilirubin (mg/dl)	0,50±0,18	0,96±0,16*	0,48±0,16	0,80±0,28	0,51±0,19	0,48±0,13	0,037
D.bilirubin (mg/dl)	0,19±0,05	0,30±0,03*	0,15±0,02	0,22±0,08	0,22±0,003	0,18±0,03	0,015
LDH (U/L)	195,43±41,30	231,00±59,17	204,40±60,83	201,23±7,41	207,66±44,09	197,57±29,91	0,827
Albumin (g/dl)	46,62±5,23	46,00±5,22	45,80±3,96	46,80±1,42	46,33±3,05	48,85±2,67	0,720
Fosfor	3,09±0,45	3,00±0,43	3,38±0,54	3,33±0,43	3,40±0,43	2,52±0,52*	0,009
Kalsiyum	8,80±0,39*	9,28±0,21	9,32±0,60	9,52±0,31	9,50±0,50	9,56±0,59	0,001
Total kolesterol (mg/dl)	174,62±42,65	193,75±18,11	221,40±30,70	198,50±28,11	145,33±21,22	193,28±36,90	0,160
LDL (mg/dl)	104,78±33,69	108,62±22,20	146,12±31,12	117,62±14,98	89,76±25,72	114,15±32,37	0,215
VLDL (mg/dl)	29,23±16,08	45,95±17,63	45,36±29,14	30,70±7,57	15,86±6,42	32,86±10,64	0,715
HDL (mg/dl)	41,36±12,40	39,07±9,57	41,38±9,45	47,95±12,94	39,70±16,24	38,34±5,05	0,656
Trigliserid (mg/dl)	134,68±69,46	223,25±94,29	226,80±145,74	151,00±42,59	79,33±32,14	193,42±110,26	0,695
CRP	10,91±22,69	2,42±1,43	5,24±1,47	33,05±58,51	7,26±4,28	3,98±3,38	0,352
Sedim	12,67±8,62	10,00±3,46	14,00±9,78	16,60±9,76	9,00±4,89	13,50±7,63	0,637
HBA1C	5,13±0,48	5,40±0,73	5,60±0,49	5,28±0,46	5,23±0,37	5,18±0,64	0,387

WBC:Kan beyaz küre, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, ALP:Alkalen fosfat, GGT:Gama glutamil transferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, CRP:C-reaktif protein, HBA1C:Hemoglobin A1C, DTG:Dolutegravir, 3TC:Lamivudin, TAF:Tenofovir alefenamid fumarat, TDF:Tenofovir disoproksil fumarat, FTC:Emtricitabin, BIC:Biktegravir, EVG:Eltigravir, c:Kobisistat, LPV:Lopinavir, r:Ritonavir, NVP:Nevirapin

5. TARTIŞMA

Advers ilaç reaksiyonları (AİR), ART uyumsuzluğun en yaygın nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bu nedenle AİR'lerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, klinisyenlerin tedavi rejimlerini bireyselleştirerek optimize etmelerine yardımcı olabilir.

Mevcut çalışmamızda, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde takip edilen HIV ile yaşayan 61 hastada iki yıl boyunca gelişen şüpheli advers ilaç reaksiyonları ile komorbidite profili değerlendirilmiştir.

Tüm antiretroviral ilaçlarla advers etkiler bildirilmiştir. Geçmişte kombinasyon ART döneminde görülen advers etkiler, tedavinin değiştirilmesi, sonlandırılması ya da tedaviye uyumsuzluk açısından başlıca nedenler arasında sayılmıştır. Günümüzde ise, yeni nesil antiretroviral rejimlerin, önceki jenerasyonlara kıyasla daha düşük toksisite profiline sahip olduğu ve daha yüksek tedaviye uyum oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Genel olarak, randomize kontrollü çalışmalarda yer alan ART-naif bireylerin <%10'unda, tedaviyi sınırlayıcı advers olaylar bildirilmektedir. Ancak bu çalışmalar, genellikle spesifik dahil etme kriterleri nedeniyle bazı komorbid durumlara sahip bireyleri dışlamakta ve kısa süreli izlemle sınırlı kalmaktadır.

Günümüzde ART, CD4 hücre sayısından bağımsız olarak tüm HIV ile yaşayan bireyler için önerilmekte ve tedavi ömür boyu sürdürülmektedir. Bu bağlamda, hasta yönetiminin odağı; erken dönemde gelişen ART ile ilişkili toksisitelerin tanınması ve yönetilmesinden, uzun vadeli advers etkilerden (örneğin diyabet, metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, renal disfonksiyon, osteoporoz ve kilo alımı) korunmaya yönelik bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına kaymıştır.

Dolayısıyla, hem kısa vadeli hem de uzun vadeli ART toksisitelerinin öngörülmesi ve yönetilmesi, viral baskılanmanın sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Bir antiretroviral rejim seçilirken, klinisyenler potansiyel advers etkileri, bireyin eşlik eden hastalıklarını, birlikte kullanılan ilaçları ve geçmişte yaşanan ilaç intoleranslarını dikkate almalıdır.

Çalışmamızda da benzer şekilde, advers olayların ve komorbiditelerin bazı tedavi rejimleriyle ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin tedavi değişikliklerinde belirleyici olabileceği gözlemlenmiştir (107).

Antiretroviral tedavi alan HIV ile yaşayan bireylerde, viral baskılanmanın sürekli olarak korunması beklenmektedir. Tarihsel olarak, CD4 sayımları hem tanısal değerlendirmelere hem de ART kararlarına yön vermiş; bu durum zamanla CD4 düzeylerine aşırı odaklanılan bir yaklaşımın benimsenmesine yol açmıştır. Ancak CD4 düzeylerinin normal aralığa ulaşması, her zaman bağışıklık fonksiyonlarının tamamen geri kazanıldığını yansıtmaz.

Antiretroviral tedavi erken başlansa dahi, bağışıklık sistemi üzerinde kalıcı bir disfonksiyon gelişebilmekte ve bu durum, ciddi AIDS dışı olaylar (SNAE'ler) açısından artmış riskle ilişkilendirilmektedir (108). İmmün disfonksiyonu değerlendirebilen yeni belirteçler geliştirilmiş olsa da, büyük ölçekli çalışmalarda kullanılan bu ölçütler teknik açıdan karmaşıktır ve klinik uygulamaya entegrasyonlarını zorlaştıran önemli düzeyde değişkenlikler göstermektedir.

Çeşitli çalışmalar, kalıcı düşük CD4 sayılarının veya yüksek CD8 sayılarının, CD4/CD8 oranında düşüklüğe yol açtığını; bunun da artmış immün aktivasyonun bir göstergesi olduğunu ve SNAE riskinin arttığını göstermiştir. Buna karşılık, ART süresince CD4/CD8 oranının yüksek olması, bağışıklık fonksiyonunun geri kazanıldığına ve kronik inflamasyonun azaldığına işaret etmektedir (109). Bu bulgular, CD4/CD8 oranının HIV hastalarının takibinde önemli bir immünolojik belirteç olabileceği fikrini desteklemektedir. Ancak bu alanda hâlâ tartışmalı noktalar ve bilgi eksiklikleri mevcuttur.

Akut HIV enfeksiyonunu takiben CD4/CD8 dengesi bozulur. Bu süreç genellikle CD8 hücrelerinin erken dönemdeki proliferasyonu ile başlamakta; ardından önce geçici, daha sonra ise ilerleyici CD4 hücre kaybı görülmektedir. Antiretroviral tedavi erken başlansa dahi, bu eğilim çoğu hastada sadece kısmen tersine çevrilebilmektedir (109-111).

Genel popülasyonda CD8 hücrelerinin proliferasyonu, artmış immünoşenesans (yaşa bağlı bağışıklık sistemi zayıflaması) ile ilişkilendirilmekte ve özellikle yaşlı bireylerde bağımsız bir mortalite belirteci olarak tanımlanmaktadır (112, 113).

CD4/CD8 oranı <1 olan bireylerde;

- CD8 hücrelerinde kısa telomer uzunluğu,
- CD28 gibi yaşlanma belirteçlerinin ekspresyonu,
- *Sitomegalovirus (CMV)* spesifik CD8⁺ T hücrelerinin oligoklonal proliferasyonu (114, 115)

- ve azalmış timik fonksiyon gözlemlenmiştir.

Antiretroviral tedavi kullanan HIV ile yaşayan bireylerde yapılan çalışmalar, düşük CD4/CD8 oranlarının;

- alta yatan sistemik inflamasyonu (özellikle interlökin-6 [IL-6] düzeylerinin artışı) (109),
- oksidatif stresi (116),
- azalmış timik aktivite (117),
- CMV (118,119), Epstein-Barr virusu (EBV) (120) gibi latent enfeksiyonlar ile
- hepatit C virusu (121, 122) gibi aktif koinfeksiyonların yetersiz kontrolünü yansıttığını ortaya koymuştur.

Özellikle dikkat çekici olan bulgu ise; düşük CD4/CD8 oranına sahip HIV ile yaşayan bireylerin, başarılı ART tedavisine rağmen artan düzeyde inflamasyon ve immünoşenesans belirtileri sergilemeye devam etmeleridir (109).

Antiretroviral tedavi süresince düşük CD4/CD8 oranının, daha geniş HIV rezervuarlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. HIV ile yaşayan bireylerde yapılan iki kesitsel çalışmada, 48 ve 96 haftalık etkili ART sürecinin ardından daha yüksek CD4/CD8 oranının, periferik kanda toplam HIV RNA düzeylerinin daha düşük olmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (123, 124).

Bir başka prospektif çalışmada ise, ART ile viral baskılanma sağlanan bireyler 7 yıldan uzun süre takip edilmiş; CD4/CD8 oranındaki her iki katlık artışın, replikasyon yeteneğini koruyan HIV genomlarında yaklaşık %50'lik bir azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (125).

Çalışmamızda, hastaların tedavi öncesinde ölçülen HIV-RNA düzeyleri, tedavi sonrası ölçülen düzeylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Benzer şekilde, tedavi sonrası CD4 ve CD4/CD8 oranları, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir (sırasıyla; $p = 0,001$; $p < 0,001$). Bu sonuçlar, literatürde bildirilen bulgularla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda toplam 17 hastada ilaç değişikliğine neden olan faktörler arasında böbrek yetmezliği, hasta uyumunda yaşanan sorunlar, hiperlipidemi, ilaç temininde yaşanan güçlükler, osteopeni/ osteoporoz, tedaviye yanıtızlık ve advers etkiler yer almaktadır.

Komorbidite, 44 hastada saptanmazken; 17 hastada SVO, KOAH, KAH, HT, epilepsi, DM, BPH, HBV ve HCV gibi hastalıkların eşlik ettiği belirlenmiştir.

Jha ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 327 hastanın 43'ünde AİR geliştiği ve toplamda %16,21 oranında (n=53) AİR raporlandığı bildirilmiştir. AİR en sık antitüberküloz ilaçlara bağlı olarak geliştiği (%28,3), bunu sırasıyla zidovudin (%20,7), nevirapin (%15,0) ve efavirenz'in (%5,6) izlediği rapor edilmiştir. Ayrıca stavudin, etambutol, trimetoprim/sulfametoksazol ve atazanavirin her biri, %3,7 oranında advers olaylara neden olmuştur. Bu çalışmada en sık bildirilen AİR'ler anemi, hepatit ve dermatolojik reaksiyonlar olup; özellikle antitüberküloz ilaçların, HIV ile yaşayan hastalarda AİR insidansına anlamlı düzeyde katkıda bulunduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, AİR sıklığının erkek hastalarda kadınlara göre bir miktar daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (126).

Anemi, nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni, HIV enfeksiyonunun başlıca hematolojik komplikasyonları arasında yer almakta olup, bu komplikasyonlar içinde en yaygın olanı anemidir (127). Anemi, hem AIDS'e ilerlemenin hem de mortalitenin önemli bir belirteci olarak kabul edilmektedir (128, 129). Antiretroviral tedavi kullanan ya da kullanmayan bireylerde hastalığın ilerlemesi ve ölüm riski ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir. 2021 yılında yapılan geniş kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde; HIV ile yaşayan erişkin bireylerde anemi prevalansının %46,6, çocuklarda %39,7 ve gebelerde %48,6 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada erişkin bireylerde aneminin hafif (%21,6), orta (%22,6) ve şiddetli (%6,2) düzeylerde görülebildiği belirtilmiştir. Bu bulgular, HIV ile yaşayan bireylerde aneminin yaygınlığını ve klinik önemini desteklemekte; hastalık seyri ile ilişkili belirleyici bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (Zhou et al., 2021) (130).

Trombositopeni, HIV enfeksiyonunun ikinci en sık görülen hematolojik komplikasyonudur ve HIV ile yaşayan bireylerin %4 ila %40'ını etkilediği bildirilmektedir (131). Bu komplikasyonun sıklığı ve şiddeti, hastalığın evresiyle paralel şekilde artış göstermektedir. Örneğin, Etiyopya'da gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasında, ART almayan bireylerde trombositopeni prevalansı %11,9 olarak belirlenmişken, ART kullanan bireylerde bu oran %5,95'e düşmüştür (132). Bu durum, tedavi ile birlikte trombosit sayısında iyileşme görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Trombositopeninin patogenezinde birden fazla mekanizma rol oynamaktadır. Dolaşımdaki immün komplekslerin trombosit yüzeyine nonspesifik birikimi, antitrombosit antikorların artmış splenik yıkıma yol açması ve HIV'in megakaryositleri doğrudan enfekte

ederek trombosit üretimini azaltması bu mekanizmalar arasında yer almaktadır (131, 133). Nitekim, trombositopenisi olan HIV ile yaşayan bireylerde yapılan çalışmalarda antitrombosit antikör düzeylerinin arttığı, splenik yıkım bulgularının gözlemlendiği ve megakaryosit enfeksiyonunun immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulandığı bildirilmiştir (131, 133). Bu veriler, trombositopeninin hem periferik yıkım hem de kemik iliği düzeyinde üretim bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonuna bağlı WBC sayısının azalması olarak tanımlanan lökopeni, en sık görülen hematolojik anormalliklerden biridir. Bu durumun en yaygın alt türü olan nötropeni, erken dönem semptomatik HIV enfeksiyonlu hastaların %5–30’unda, ileri evre AIDS’li bireylerin ise %50–70’ine kadar görülmektedir (134, 135). Nötropeni gelişiminde rol oynayan başlıca mekanizmalar arasında kemik iliği üzerindeki doğrudan viral toksisite, otoimmün yıkım, fırsatçı enfeksiyonlara bağlı yıkım ve bazı antiretroviral ilaçlara dair miyelotoksisite yer almaktadır (136, 137). Ayrıca, HIV ilerledikçe CD4⁺ T hücrelerinde belirgin düşüşe yol açan lenfopeni de yaygın bir hematolojik komplikasyondur (138).

Antiretroviral tedavinin hematolojik parametreler üzerindeki etkisi, kullanılan rejimin bileşenine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Özellikle zidovudin içeren tedavi protokolleri, kemik iliği supresyonuna yol açarak şiddetli sitopenilerin oluşumunda başlıca nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (139, 140). Örneğin, uzun süreli zidovudin kullanan HIV ile yaşayan bireylerde yapılan bir kohort çalışmada, kemik iliği toksisitesine bağlı olarak anlamlı düzeyde anemi ve nötropeni insidansı bildirilmiştir (140). Ayrıca, 2025 yılında yayımlanan bir prospektif çalışmada, zidovudin reçetelenen hastalarda %15 oranında orta ve şiddetli anemi geliştiği ve miyelosüpresif toksisiteye bağlı doz kesintilerinin gerektiği raporlanmıştır (141).

Zhang ve arkadaşları, 2021 yılında Jiangsu Eyaleti’nde yeni tanı alan HIV/AIDS hastalarında anemi insidansını araştırmışlardır. Çalışmada, anemisi olan bireylerde hem bağışıklık durumunun daha zayıf olduğu hem de bu durumun ART öncesi ve sonrası dönemlerde belirgin şekilde sürdüğü bildirilmiştir (142). Bizim çalışmamızda ise, hastalarımızda anemi saptanmamıştır; ancak tedavi sonrası hemoglobin düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmiştir, bu da tedavinin hematolojik parametreler üzerindeki olumlu etkisine işaret etmektedir.

Alavi ve arkadaşları, toplam lenfosit sayısı (TLC), HCT ve Hb düzeylerinin CD4 sayısı yerine kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. Çalışmada, CD4 sayısı ile TLC arasında güçlü bir

korelasyon ($r = 0,645$; $p = 0,001$) saptanırken; CD4 ile Hb ($r = 0,451$; $p = 0,056$) ve HCT ($r = 0,375$; $p = 0,816$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, TLC, CD4 hücre sayısı için uygun bir alternatif biyobelirteç olabileceği; buna karşın Hb ve HCT sınırlı öngörü değerine sahip olduğu ve CD4 hücre sayısının yerine kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır (143).

Damtie ve arkadaşları, Etiyopya’da ART uygulanan HIV hastalarında hematolojik parametreler üzerindeki etkileri araştırmışlardır. Çalışmaya 334 HIV ile yaşayan birey dahil edilmiştir. Antiretroviral tedavi öncesinde anemi, lökopeni, nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni prevalansı sırasıyla %37,1; %22,8; %8,4; %10,5 ve %17,1 olarak bildirilmişken, ART sonrasında bu oranlar sırasıyla %17,4; %34,2; %18,8; %13,1 ve %8,3 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, WBC, mutlak nötrofil sayısı (ANC), kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı ve CD4+ T lenfosit sayıları arasında tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu bulgular, ART'nin hematolojik iyileşme üzerindeki olumlu etkisini desteklemektedir (144).

Bhardwaj ve arkadaşları, HIV ile yaşayan bireylerdeki hematolojik anormallikleri ve bunların CD4 hücre sayısı ile ilişkisini incelemişlerdir. Araştırmaya katılan olguların %72,5’inde anemi, %49,17’sinde lenfopeni, %18,33’ünde lökopeni, %15,83’ünde ise trombositopeni gözlenmiştir. Bu çalışmada en sık görülen hematolojik bozukluk anemi olarak bildirilmiş ve bunu sırasıyla lenfopeni, lökopeni ve trombositopeni izlemiştir. Ayrıca anemi, mutlak lenfosit sayısı ve trombositopeni ile CD4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (145).

Çalışmamızda, hastaların antiretroviral tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması, tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücresi (WBC), lenfosit ve trombosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, literatürde bildirilen ART etkilerini desteklemektedir. Örneğin, Gudina ve arkadaşlarının 2024 tarihli Dolutegravir bazlı HAART kohort çalışmasında, 3 ay sonrasında WBC, RBC, hemoglobin, lenfosit yüzdesi ve trombosit düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir (146). Benzer şekilde, Kenyatta Ulusal Hastanesi’ndeki çocuk kohortunda 6 aylık HAART sonrası hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısında belirgin yükselmeler rapor edilmiştir (147). Bu bulgular, ART'nin hematolojik parametrelerin genel profilinde iyileşme sağladığını ve tedavi başarı kriterlerine önemli katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Mokondjimobe ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, izole HIV enfeksiyonu, primer tüberküloz (PTB) ve HIV-PTB koenfeksiyonunun inflamatuvar, hepatik ve renal parametreler üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, HIV enfeksiyonu ile ALT, GGT ve kreatinin düzeylerindeki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (148).

Diğer bir çalışmada ise, HIV ile enfekte bireyler ve HIV negatif popülasyonda spot ve 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyleri değerlendirilmiştir. Araştırmada, düşük konsantrasyonlu idrar (<300 mg/24 saat kreatinin), yüksek konsantrasyonlu idrar (>3000 mg/24 saat kreatinin) ve normal konsantrasyonlu idrar (300–3000 mg/24 saat kreatinin) olmak üzere üç kategori tanımlanmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre, HIV ile yaşayan bireylerde ortalama spot idrar kreatinin düzeyi $137,21 \pm 98,47$ mg/dl, ortalama 24 saatlik idrar kreatinin düzeyi ise 1507 ± 781 mg olarak bulunmuştur. Düşük konsantrasyonlu idrarın prevalansı %0,5, normal konsantrasyonlu idrarın prevalansı %93,1 ve yüksek konsantrasyonlu idrarın prevalansı %6,4 olarak saptanmıştır.

Yirmi dört saatlik idrar kreatinin düzeylerinin, serum LDL ve HDL düzeyleriyle anlamlı ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, yüksek konsantrasyonlu idrar;

- 24 saatlik idrar ozmolalitesi ($r = 0,95$),
- serum HDL düzeyi ($r = -0,73$),
- CD4 hücre sayısı ($r = -0,71$)
- ve vücut kitle indeksi (VKİ) ($r = 0,74$) ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir.

Yüksek konsantrasyonlu idrara sahip HIV ile yaşayan bireylerde dislipidemi prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda, başlangıç CD4 düzeyleri ile;

- hemoglobin,
- hematokrit,
- albumin
- ve LDL düzeyi arasında pozitif yönlü, istatistiksel olarak anlamlı düşük-orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bununla birlikte, başlangıç sedimantasyon hızı ile negatif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Ayrıca, başlangıç CD4 düzeyi ile;

- kalsiyum düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon,
- başlangıç HIV-RNA düzeyi arasında ise zayıf negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Son ölçülen lenfosit düzeyi ile başlangıç CD4 düzeyi arasında da düşük-orta düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır.

Brezilya, Minas Gerais, Belo Horizonte'de bulunan Minas Gerais Hastanesi'nde gerçekleştirilen bir çapraz kesitsel çalışmada, HIV ile enfekte yetişkin ayaktan hastalarda hipoalbuminemi prevalansı değerlendirilmiştir. Örneklem büyüklüğü, enfeksiyon hastalıkları servisine düzenli olarak başvuran toplam 1400 HIV ile yaşayan birey üzerinden hesaplanmıştır. Sonuçlara göre, HIV ile enfekte bireylerde hipoalbuminemi prevalansı %5,9 ile %39,5 arasında değişmektedir (150).

Metha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, serokonversiyon öncesindeki albümin düzeylerinin hastalık sonuçlarını öngörmediği ancak HIV serokonversiyonunun albümin düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (151).

Ronit ve arkadaşları ise, ART'nin derhal başlatılmasının, ertelenmesine kıyasla takip süresince daha yüksek ortalama serum albümin düzeyleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir (152).

İnsan immün yetmezlik virus enfeksiyonu ve tedavisi, lipid metabolizmasındaki anormalliklerle de ilişkilidir. Grunfeld ve arkadaşları, etkili ART öncesi dönemde AIDS'li hastalarda plazma trigliserit ve serbest yağ asidi düzeylerinin yükseldiğini, AIDS'li olmayan HIV ile yaşayan bireylerde ise toplam kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinin düştüğünü bildirmiştir (153).

Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) verilerine göre, HIV serokonversiyonu sonrası toplam kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde düşüş gözlenmiş; ART başlatıldıktan sonra toplam kolesterol ve LDL düzeyleri yükselmiş, ancak HDL düzeyleri düşük kalmıştır (154).

İsviçre HIV Kohort Çalışması'nda, PI kullanımının, toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (155). Strategies for Management of

Antiretroviral Therapy (SMART) çalışması ise ART'nin kesilmesinin toplam kolesterol ve LDL'de azalmaya, ancak aynı zamanda HDL kolesterolün de düşmesine neden olarak toplam/HDL oranında olumsuz bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur (156).

Duprez ve arkadaşları, HIV ile yaşayan bireylerde kardiyovasküler riskin, düşük seviyelerdeki küçük ve büyük HDL parçacık konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (157).

İnsan immun yetmezlik virusu ile ilişkili yağ redistribüsyonu (lipodistrofi) bulunan bireylerde, dislipidemi prevalansı özellikle aşırı visceral yağ birikimi ile ilişkili olarak daha yüksek bulunmuştur (158). Hadigan ve arkadaşları, lipodistrofi HIV hastalarında LDL parçacık boyutunun ortalama 20,5 nm'nin altında olduğunu ve bu durumun proaterojenik bir lipid profilini yansıttığını belirtmişlerdir (159).

Bizim çalışmamızda da, tedavi sonrası LDL, VLDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulgular, yukarıda özetlenen literatürle uyumlu bulunmuştur.

İnsan immün yetmezlik virusu enfeksiyonlu bireylerde kardiyometabolik risk arttıkça kronik inflamasyonun yanı sıra HIV tanısından bu yana geçen süre ve ART süresi de kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini yükseltmektedir. Örneğin, Güney Afrika'da yürütülen prospektif bir çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerde HIV enfeksiyon süresi ve ART süresi arttıkça 10 yıllık kardiyovasküler mortalite riskinin anlamlı şekilde yükseldiği belirlenmiştir (160). Ayrıca, Portekiz'de yapılan kesitsel bir çalışmada HIV tanısından itibaren ortalama 13,3 yıl ART kullanımı olan grupta, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin belirgin düzeyde yüksek olduğu; ART-naif grupta ise bu bulgular daha düşük oranlarda gözlenmiştir (161). Bu veriler, HIV tanı süresi ve ART süresinin bağımsız risk faktörleri olarak, kardiyometabolik patolojinin gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir.

Proteaz inhibitörleri, nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerine (NNRTI) kıyasla lipid ve glukoz metabolizması üzerinde belirgin olumsuz etkilere sahip olabilir. Örneğin, Mulligan ve ark. tarafından yürütülen bir kohort çalışmasında, PI içeren rejim alan HIV ile yaşayan hastalarda tedavi öncesine göre total kolesterol ortalama 32 mg/dl, LDL kolesterol 18 mg/dl ve trigliserit 53 mg/dl artış gösterdiği bildirilmiştir (162). Benzer şekilde, Beatty ve arkadaşlarının insülin duyarlılığını da değerlendiren çalışmasında, PI kullanan bireylerde total ve LDL kolesterol artışı ile birlikte insülin direncine dair göstergelerde de anlamlı yükselmeler saptanmıştır, ancak HDL ve nötr LDL değişimleri insülin direncinden bağımsız olarak gözlemlenmiştir (163). Bununla birlikte, meta-analizler proteaz inhibitörlerinin

kardiyovasküler risk üzerine olan etkilerinin çeşitli faktörlerle şekillendiğini; inflamasyon, immün aktivasyon, vücut yağ dağılımı ve bireysel predispozisyon gibi çoklu mekanizmaların rol oynadığını ortaya koymaktadır (164).

Çalışmamızda da, başlangıçta ölçülen LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri ile Framingham skoru, tedavi sonrasında ise total kolesterol ve LDL düzeyleri ile Framingham skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular da literatürle paralellik göstermektedir.

Birçok çalışma, görme keskinliği normal ve CD4 hücre sayısı nispeten yüksek ($>0,50 \times 10^9/L$) HIV ile yaşayan bireylerde bile subklinik düzeyde görsel fonksiyon bozuklukları olduğunu göstermiştir. Örneğin, Shah ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, infeksiyöz retinopati olmayan 71 HIV'li bireyde, normal görme keskinliğine rağmen; renk görme bozukluğu %9,9, kontrast duyarlılığı bozukluğu %7,0 oranında saptanmıştır (165). Freeman ve ark.'nın büyük kohort çalışması ise, kontrast duyarlılığı ve görsel alan testlerinde anormalliklerin, CD4 sayısından bağımsız olarak, erişkin HIV hastalarının yaklaşık %33–39'unda bulunduğunu ortaya koymuştur (166). Benzer şekilde, Plummer ve arkadaşlarının yapısal görme alanı analizi ise, HIV ile yaşayan bireylerin kontrol grubuna kıyasla periferik görsel alan kaybında anlamlı şekilde artış gösterdiğini bildirmiştir (167). Bu bulgular, alt-periferik görme alanı, renk görme, kontrast duyarlılığı ve görsel uyaran potansiyellerinde ortaya çıkan bozulmaların, HIV ilişkili nöroretinal disfonksiyonun parçası olabileceğini ortaya koymaktadır.

Ancak, çalışmamızda göz muayenesi yapılabilecek teknik bir imkan bulunamaması ve görme alanı değerlendirmelerinin maliyetli olması nedeniyle, bu parametrelere ilişkin herhangi bir ölçüm yapılamamıştır.

Çalışmamızda CD4 düzeylerinin HIV ile ilişkili klinik semptomları olan bireylerde ve anormal PAAG bulguları bulunan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, bağışıklık sisteminin baskılandığı bireylerde hem semptom gelişimi hem de radyolojik anormalliklerin daha belirgin hale geldiğini düşündürmektedir. Goel ve arkadaşlarının HIV ile enfekte çocuk hastalarda gerçekleştirdiği görüntüleme temelli çalışmada da benzer şekilde, CD4 hücre sayısı <200 hücre/ μL olan bireylerde ground-glass opasite, konsolidasyon ve mediastinal lenfadenopati gibi akciğer grafisi anormalliklerinin anlamlı düzeyde daha sık gözlendiği rapor edilmiştir (168). Benzer şekilde, Bariha ve ark. tarafından yapılan çalışmada, düşük CD4 düzeylerinin klinik semptomların yanı sıra plevral

efüzyon, hilus asimetrisi ve infiltratif akciğer bulgularıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (169). Bu veriler, CD4 hücre düzeyinin yalnızca immünolojik bir belirteç değil, aynı zamanda HIV ile ilişkili klinik ve radyolojik bulguların şiddetini öngörmeye de değerli bir parametre olduğunu desteklemektedir.

TAF/FTC/EVG/c kombinasyonunun tedavi-naif HIV ile yaşayan bireylerdeki etkinliği ve güvenliği, randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş; aynı kombinasyonun TDF içeren rejimi TDF/FTC/EVG/c ile karşılaştırıldığında, virolojik baskılama açısından eşdeğer, ancak böbrek ve kemik toksisitesi açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir (170). Ayrıca bu rejimin, baskılanmış hastalarda — hatta hafif-orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan bireylerde dahi — etkin ve güvenli bir değiştirme stratejisi olduğu da ortaya konmuştur (171, 172).

Bununla birlikte, literatürde TAF/FTC/EVG/c tedavisinin üre düzeyleriyle ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, TAF/FTC/EVG/c tedavisi uygulanan hastalarda üre düzeyi, diğer kombinasyonlarla tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Her ne kadar bu rejim böbrek fonksiyonları açısından güvenli olarak kabul edilse de, rutin laboratuvar testlerinde üre düzeyinin izlenmesi önerilmeli ve yüksek saptandığında altta yatan neden araştırılmalıdır.

BIC/FTC/TAF ile yapılan iki klinik çalışmada, bu kombinasyonun %12 oranında hiperbilirubinemiye neden olduğu, bunun da çoğunlukla Grade 1 (%9) ve kısmen Grade 2 (%3) düzeyinde olduğu bildirilmiştir (173, 174).

Çalışmamızda, BIC/FTC/TAF rejimi uygulanan hastalarda total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri, diğer tedavi kombinasyonlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu da literatürle uyumludur.

Tenofovir disoproksil fumarat, kombine ART'nin bir parçası olarak hem yüksek gelirli hem de düşük-orta gelirli ülkelerde birinci basamak tedavi ajanı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (175-177). Genellikle güvenli kabul edilen bu ajanla ilgili bazı faz III çalışmalarda klinik olarak anlamlı toksisiteler nadiren gözlenmiş olsa da, özellikle yaygın kullanımıyla birlikte nefrotoksosite riski yeniden değerlendirilmiştir (178-180).

Bu bağlamda, son kılavuzlar TDF kullanan hastalarda yılda iki kez böbrek fonksiyon testlerinin izlenmesini önermektedir (175, 180). Bu endişelerin temelinde, TDF'nin adefovir ve

sidofovir gibi nefrotoksik ajanlarla yapısal benzerliği ve proksimal tubulopati, hipofosfatemi, glomerüler filtrasyon düşüklüğü gibi etkilerle ilişkilendirilmiş olması yatmaktadır (179, 181-184).

Preklinik çalışmalarda, TDF'nin tübüler hücreler üzerinde zayıf sitotoksik etkileri gösterilmiş; hayvan çalışmalarında ise çok yüksek dozlarda böbrek toksisitesi gözlenmiştir (182-184). Ayrıca, bazı gözlemsel kohort çalışmalarında TDF ile ilişkili hafif-orta düzeyde böbrek disfonksiyonu bildirilmiş ve bir çalışmada TDF'nin kesilmesini gerektirecek düzeyde nefrotoksitenin yıllık %1 oranında geliştiği rapor edilmiştir (188–194).

Çalışmamızda da, TDF/FTC+LPV/r tedavisi uygulanan hastalarda fosfor düzeyi, diğer tedavi kombinasyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu bulgu da literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, DTG + 3TC kombinasyonu uygulanan hastalarda kalsiyum düzeyleri, diğer antiretroviral tedavi kombinasyonlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p = 0,001$).

Dolutegravir (DTG) ile kalsiyum metabolizması arasında doğrudan bir biyokimyasal etkileşime işaret eden güçlü veriler mevcut olmamakla birlikte, DTG'nin bivalan (iki değerlikli) katyonlarla, özellikle kalsiyum ile gastrointestinal sistemde etkileşime girebildiği bilinmektedir.

Bu etkileşim, DTG'nin bivalan katyonlarla şelat (kompleks) oluşturması yoluyla emiliminin azalmasına neden olabilir. Özellikle kalsiyum takviyeleri veya kalsiyum içeren antiasitlerin, DTG ile eşzamanlı kullanılması durumunda, DTG'nin plazma konsantrasyonunun ve biyoyararlanımının belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Nitekim yapılan farmakokinetik çalışmalarda, antiasitlerin DTG ile birlikte alınmasının, DTG'nin plazma altı eğri alanını (AUC) ve minimum plazma konsantrasyonunu yaklaşık %74 oranında düşürdüğü bildirilmiştir (195).

Dolayısıyla, çalışmamızda gözlenen düşük kalsiyum düzeylerinin, DTG'nin bivalan katyonlarla olan potansiyel etkileşimi ile dolaylı olarak ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu ilişkinin doğrulanabilmesi için, daha büyük örneklem gruplarında ve kontrollü klinik ortamlarda yürütülecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ART alan HIV ile yaşayan bireylerde iki yıllık izlem süresince klinik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde meydana gelen değişiklikler ile advers ilaç reaksiyonları ve komorbiditelerin etkileşimi çok yönlü olarak değerlendirilmiştir.

Bulgularımız, ART'nin immün restorasyon üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu; tedavi sonrası CD4 ve CD4/CD8 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar meydana geldiğini göstermektedir. Aynı zamanda hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, lenfosit ve trombosit düzeylerindeki yükselmeler, ART'nin hematolojik parametreler üzerindeki olumlu etkisini desteklemektedir.

Komorbiditeler hastaların yaklaşık üçte birinde saptanmış olup, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik hepatit ve diyabetes mellitus gibi eşlik eden durumların tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiği görülmüştür. Advers ilaç reaksiyonları özellikle böbrek yetmezliği, hiperlipidemi ve hasta uyumsuzluğu ile ilişkili bulunmuş; bu durum tedavi rejimlerinde değişikliğe yol açmıştır. Ayrıca, düşük CD4/CD8 oranına sahip bireylerde immün yaşlanma, latent viral enfeksiyonların reaktivasyonu ve kronik inflamasyon gibi bağışıklık bozukluklarının devam ettiği gözlenmiştir.

Lipid profili açısından, ART sonrası LDL, VLDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı artışlar saptanmış; bu bulgular, HIV ile ilişkili kardiyometabolik riskin sürdüğünü göstermektedir. Ayrıca tedavi kombinasyonlarına göre biyokimyasal parametrelerde farklılıklar gözlenmiştir. Özellikle DTG+3TC kullanan hastalarda kalsiyum düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü, TAF/FTC/EVG/c tedavisi uygulanan bireylerde ise üre düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği bulunmuştur. TDF içeren rejimlerde ise fosfor düzeylerinde azalma saptanmış ve bu durum TDF'nin renal toksisite potansiyelini desteklemiştir. BIC/FTC/TAF kombinasyonu kullanan hastalarda bilirubin düzeylerindeki artış, literatürde tanımlanan hiperbilirubinemi ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, antiretroviral tedavi alan HIV ile yaşayan bireylerde hem immünolojik hem de metabolik parametrelerde meydana gelen değişikliklerin dikkatle izlenmesi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik önem taşımaktadır. Özellikle hematolojik, renal ve lipid profili üzerindeki etkilerin uzun dönem izlemlerle değerlendirilmesi, hasta güvenliği ve tedavi başarısı açısından yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. UNAIDS. (2022). *UNAIDS data* 2022. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/2022_unaids_data
2. Moore, R. D., & Chaisson, R. E. (1999). Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 13(14), 1933–1942. <https://doi.org/10.1097/00002030-199910010-00017>
3. Girma, D., Abebe, M., Tsegaye, M., & Getahun, Y. (2023). Metabolic syndrome among people living with HIV in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 15(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01034-9>
4. Lake, J. E., & Currier, J. S. (2013). Metabolic disease in HIV infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 964–975. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70271-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70271-8)
5. Centers for Disease Control and Prevention. (1981). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 30(25), 305–308. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001114.htm>
6. Greene, W. C. (2007). A history of AIDS: Looking back to see ahead. *European Journal of Immunology*, 37(Suppl. 1), S94–S102. <https://doi.org/10.1002/eji.200737441>
7. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... & Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
8. Gallo, R. C., Salahuddin, S. Z., Popovic, M., Shearer, G. M., Kaplan, M., Haynes, B. F., ... & Essex, M. (1984). Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*, 224, 500–503. <https://doi.org/10.1126/science.6200936>
9. Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E., & Gallo, R. C. (1984). Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 224, 497–500. <https://doi.org/10.1126/science.6200935>

10. Merson, M. H., O'Malley, J., Serwadda, D., & Apisuk, C. (2008). The history and challenge of HIV prevention. *The Lancet*, 372, 475–488.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60884-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60884-3)
11. Mboup, S., Marlink, R., Diop, K., & Essex, M. (2006). HIV/AIDS. In D. T. Jamison, R. G. Feachem, M. W. Makgoba, et al. (Eds.), *Disease and mortality in Sub-Saharan Africa* (2nd ed., Chapter 17). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2289/>
12. Barouch, D. H. (2008). Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature*, 455, 613–619. <https://doi.org/10.1038/nature07352>
13. Richman, D. D., Margolis, D. M., Delaney, M., Greene, W. C., Hazuda, D., & Pomerantz, R. J. (2009). The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science*, 323, 1304–1307. <https://doi.org/10.1126/science.1165706>
14. Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-Ferreira, M. O., ... & Montagnier, L. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 233, 343–346.
<https://doi.org/10.1126/science.2425430>
15. Chakrabarti, L., Guyader, M., Alizon, M., Daniel, M. D., Desrosiers, R. C., & Tiollais, P. (1987). Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. *Nature*, 328, 543–547.
<https://doi.org/10.1038/328543a0>
16. Guyader, M., Klatzmann, D., Haase, A., Labouesse, S., Mock, D., & Montagnier, L. (1987). Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature*, 326, 662–669. <https://doi.org/10.1038/326662a0>
17. Huet, T., Cheynier, R., Meyerhans, A., Roelants, G., & Wain-Hobson, S. (1990). Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature*, 345, 356–359. <https://doi.org/10.1038/345356a0>
18. Hirsch, V. M., Olmsted, R. A., Murphy-Corb, M., Purcell, R. H., & Johnson, P. R. (1989). An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*, 339, 389–392. <https://doi.org/10.1038/339389a0>
19. Sharp, P. M., Robertson, D. L., & Hahn, B. H. (1994). Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. *AIDS*, 8(Suppl. 1), S27–S42.
20. Apetrei, C., Kaur, A., Lerche, N. W., Metzger, M. J., Pandrea, I., Hardcastle, J., ... & Marx, P. A. (2005). Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus SIVsm

- in U.S. primate centers unravels the origin of SIVmac and SIVstm. *Journal of Virology*, 79(14), 8991–9005. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.14.8991-9005.2005>
21. Apetrei, C., Metzger, M. J., Roberts, B. D., Kaur, A., Reed, P., & Marx, P. A. (2006). Kuru experiments triggered the emergence of pathogenic SIVmac. *AIDS*, 20, 317–321. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000206498.71041.0e>
 22. Hahn, B. H., Shaw, G. M., De Cock, K. M., & Sharp, P. M. (2000). AIDS as a zoonosis: Scientific and public health implications. *Science*, 287, 607–614. <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.607>
 23. World Health Organization. (2024, September 20). *HIV*. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
 24. World Health Organization. (2024, September 20). *HIV – Number of people dying from HIV-related causes*. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths-due-to-hiv-aids>
 25. World Health Organization. (2024). *Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: Report on progress and gaps (2nd ed.)*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097872>
 26. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2024). ***The urgency of now: AIDS at a crossroads. UNAIDS global AIDS update 2024***. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/globalaids-update-2024>
 27. Stanford Medicine. (2025, April 2). *Transmission of HIV/AIDS*. <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/sexual-and-reproductive-health/hiv-aids/causes.html>
 28. Montagnier, L. (1985). Lymphadenopathy-associated virus: From molecular biology to pathogenicity. *Annals of Internal Medicine*, 103(5), 689–693. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-5-689>
 29. Fauci, A. S. (1993). Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy. *Science*, 262(5136), 1011–1018. <https://doi.org/10.1126/science.8235617>
 30. Sierra, S., Kupfer, B., & Kaiser, R. (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of Clinical Virology*, 34, 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.09.004>
 31. Emerman, M., & Malim, M. H. (1998). HIV-1 regulatory/accessory genes: Keys to unraveling viral and host cell biology. *Science*, 280(5371), 1880–1884. <https://doi.org/10.1126/science.280.5371.1880>

32. Heeney, J. L., Dalglish, A. G., & Weiss, R. A. (2006). Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science*, 313(5786), 462–466. <https://doi.org/10.1126/science.1123016>
33. Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
34. Greene, W. C. (1993). AIDS and the immune system. *Scientific American*, 269(3), 98–105. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0993-98>
35. Sundquist, W. I., & Kräusslich, H.-G. (2012). HIV-1 assembly, budding, and maturation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a006924. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006924>
36. Sayyed, S. K., Kadam, D. D., Kolekar, P. S., & Kale, M. V. (2023). A computational overview of integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) against emerging and evolving drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Archives of Microbiology*, 205, 142. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03461-8>
37. Orenstein, J. M. (2002). Ultrastructure of HIV/AIDS. *Ultrastructural Pathology*, 26, 245–250. <https://doi.org/10.1080/01913120290104502>
38. Hokello, J., Tyagi, K., Owor, R. O., Achila, O. O., Obua, C., & Bongomin, F. (2024). New insights into HIV life cycle and implications of early treatment. *Life*, 14(1), 104. <https://doi.org/10.3390/life14010104>
39. Wu, L., & KewalRamani, V. N. (2006). Dendritic-cell interactions with HIV: Infection and viral dissemination. *Nature Reviews Immunology*, 6(11), 859–868. <https://doi.org/10.1038/nri1960>
40. Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15035. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
41. Bleul, C. C., Wu, L., Hoxie, J. A., Springer, T. A., & Mackay, C. R. (1997). The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed on human T lymphocyte subsets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(5), 1925–1930. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.1925>
42. Liu, R., Paxton, W. A., Choe, S., Ceradini, D., Martin, S. R., Horuk, R., ... & Landau, N. R. (1996). Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 86(3), 367–377. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80110-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80110-5)

43. Zeng, M., Smith, A. J., Wietgreffe, S. W., Southern, P. J., Schacker, T. W., Reilly, C. S., ... & Haase, A. T. (2011). Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(3), 998–1008. <https://doi.org/10.1172/JCI45157>
44. Pennings, P. S., Kryazhimskiy, S., & Wakeley, J. (2014). Loss and recovery of genetic diversity in adapting populations of HIV. *PLoS Genetics*, 10(1), e1004000. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004000>
45. Pennings, J. L. A., Hoornweg, T. E., Blomen, V. A., van Breemen, M. J., van Kampen, A. H. C., & Berkhout, B. (2015). The external domains of the HIV-1 envelope are a mutational cold spot. *Nature Communications*, 6, 8571. <https://doi.org/10.1038/ncomms9571>
46. Moir, S., Chun, T. W., & Fauci, A. S. (2011). Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>
47. Haase, A. T. (2005). Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nature Reviews Immunology*, 5(10), 783–792. <https://doi.org/10.1038/nri1706>
48. Mellors, J. W., Munoz, A., Giorgi, J. V., Margolick, J. B., Tassoni, C. J., Gupta, P., ... & Detels, R. (1996). Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272(5265), 1167–1170. <https://doi.org/10.1126/science.272.5265.1167>
49. McCune, J. M. (2001). The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature*, 410(6831), 974–979. <https://doi.org/10.1038/35073648>
50. Deeks, S. G., & Walker, B. D. (2007). Human immunodeficiency virus controllers: Mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*, 27(3), 406–416. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.010>
51. Davey, R. T., Jr., Bhat, N., Yoder, C., Chun, T. W., Metcalf, J. A., Dewar, R., ... & Fauci, A. S. (1999). HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15109–15114. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15109>
52. National Institutes of Health. (2024, August 17). *The stages of HIV infection*. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection>

53. Mayo Clinic. (2024, August 17). *HIV/AIDS: Diagnosis and treatment*.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/diagnosis-treatment/drc-20373531>
54. Re, M.-C., Schiavone, P., Gibellini, D., & Vitone, F. (2019). Evolution of ELISA methods for HIV screening: From first to third generation. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 57(2), 123–130. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0762>
55. Masciotra, S., McDougal, J. S., Feldman, J., & Owen, S. M. (2019). Performance of third-generation HIV-1/2 antibody assays. *Journal of Clinical Virology*, 113, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.02.005>
56. Curtis, K. A., Kennedy, M. S., Owen, S. M., & Dobbs, T. (2021). Evaluation of the Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay for determining recent HIV-1 infection. *PLOS ONE*, 16(7), e0242641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242641>
57. Eshleman, S. H., Lie, Y., Weinstein, M., & Conley, S. R. (2018). Performance of the BioPlex 2200 HIV Ag-Ab assay for identifying acute HIV infection. *Journal of Clinical Virology*, 99–100, 67–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.003>
58. Mayaphi, S. H., Martin, D. J., Quinn, T. C., & Laeyendecker, O. (2019). Field performance of the INSTI HIV-1/-2 antibody test in two South African antenatal clinics. *Journal of Medical Virology*, 91(7), 1355–1359. <https://doi.org/10.1002/jmv.25447>
59. World Health Organization. (2021). *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring*.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
60. Department of Health and Human Services. (2025, May 15). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV*. <https://clinicalinfo.hiv.gov>
61. Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., Molina, J. M., Workman, C., Tomazic, J., ... & PREDICT-1 Study Team. (2008). HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *The New England Journal of Medicine*, 358(6), 568–579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
62. D:A:D Study Group, Sabin, C. A., Worm, S. W., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., ... & Lundgren, J. D. (2008). Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *The Lancet*, 371(9622), 1417–1426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60423-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60423-7)
63. Taiwo, B., Zheng, L., Gallien, S., Matining, R. M., Kuritzkes, D. R., Wilson, C. C., ... & ACTG A5262 Team. (2011). Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of

- darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS*, 25, 2113–2122.
64. Cahn, P., Rolón, M. J., Figueroa, M. I., Mengano, A., Sued, O., Gun, A., ... & GARDEL Study Group. (2014). Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(7), 572–580. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70736-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70736-4)
 65. Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., Gatell, J. M., ... & SPRING-2 Study Group. (2013). Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 927–935. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70257-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70257-3)
 66. Lennox, J. L., DeJesus, E., Berger, D. S., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Ramalho Madruga, J. V., ... & ACTG A5257 Team. (2014). Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Annals of Internal Medicine*, 161(7), 461–471. <https://doi.org/10.7326/M14-1084>
 67. Rockstroh, J. K., DeJesus, E., Lennox, J. L., Yazdanpanah, Y., Saag, M. S., Wan, H., ... & STARTMRK Investigators. (2011). Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clinical Infectious Diseases*, 53(8), 807–816. <https://doi.org/10.1093/cid/cir510>
 68. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2015). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. AIDSinfo. <https://clinicalinfo.hiv.gov>
 69. Mollan, K. R., Smurzynski, M., Eron, J. J., Daar, E. S., Campbell, T. B., Sax, P. E., ... & Gulick, R. M. (2014). Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: An analysis of trial data. *Annals of Internal Medicine*, 161(1), 1–10. <https://doi.org/10.7326/M14-0293>
 70. ENCORE1 Study Group. (2014). Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): A randomised, double-

- blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*, 383(9927), 1474–1482. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62187-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62187-X)
71. Cohen, C., Arribas, J. R., Wohl, D. A., et al. (2014). Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS*, 28(7), 989-997. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000169>
 72. Günthard, H. F., Saag, M. S., Benson, C. A., et al. (2014). Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*, 312(4), 410-425. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.8722>
 73. Acosta, E. P., Gerber, J. G., Alston, B., et al. (2012). Novel method to assess antiretroviral target trough concentrations using *in vitro* susceptibility data. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 5938-5945. <https://doi.org/10.1128/AAC.00691-12>
 74. Friis-Møller, N., Reiss, P., Sabin, C. A., et al. (2007). Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 356(17), 1723-1735. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062744>
 75. Clotet, B., Feinberg, J., van Lunzen, J., et al. (2014). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48-week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet*, 383(9936), 2222-2231. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2)
 76. Reitz, M. S., & Gallo, R. C. (2010). Human immunodeficiency viruses. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, & R. Dolin (Eds.), *Principles and practice of infectious diseases* (7 ed., pp. 2323-2344). Churchill Livingstone.
 77. Saymer, A. A. (2008). Antiviral ajanlar. In *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji Kitabı* (pp. 255-281).
 78. Severe, P., Juste, M. A. J., Ambroise, A., et al. (2010). Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *The New England Journal of Medicine*, 363(3), 257-265. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910370>
 79. Grinsztejn, B., Hosseinipour, M. C., Ribaudo, H. J., et al. (2014). Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(4), 281-290. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70692-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70692-3)

80. Emery, S., Neuhaus, J. A., Phillips, A. N., et al. (2008). Major clinical outcomes in antiretroviral-therapy-naïve participants and in those not receiving therapy at baseline in the SMART study. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1133-1144. <https://doi.org/10.1086/586713>
81. Williams, I., Churchill, D., Anderson, J., et al. (2012). British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Medicine*, 13(Suppl 2), 1-85. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01029.x>
82. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel, C., Moh, R., et al. (2015). A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *The New England Journal of Medicine*, 373(9), 808-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>
83. INSIGHT START Study Group, Lundgren, J. D., Babiker, A. G., et al. (2015). Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *The New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>
84. Hatano, H., Delwart, E., Norris, P. J., et al. (2013). Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1-infected controllers. *PLOS Pathogens*, 9(10), e1003691. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003691>
85. Paredes, R., Marconi, V. C., Lockman, S., et al. (2010). Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *The Journal of Infectious Diseases*, 201(5), 662-671. <https://doi.org/10.1086/650543>
86. Deeks, S. G., Wrin, T., Liegler, T., et al. (2001). Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in patients with detectable viremia. *The New England Journal of Medicine*, 344(7), 472-480. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440702>
87. Bangsberg, D. R., Porco, T. C., Kagay, C., et al. (2006). Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 20(2), 223-231. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000199825.34241.49>
88. Little, S. J., Holte, S., Routy, J.-P., et al. (2002). Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *The New England Journal of Medicine*, 347(6), 385-394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013552>
89. Vercauteren, J., Wensing, A. M. J., van de Vijver, D. A. M. C., et al. (2009). Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *The Journal of Infectious Diseases*, 200(10), 1503-1508. <https://doi.org/10.1086/644505>

90. Rhee, S. Y., Blanco, J. L., Jordan, M. R., et al. (2015). Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: An individual-patient and sequence-level meta-analysis. *PLOS Medicine*, 12(4), e1001810. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001810>
91. Pham, Q. D., Duc Tin, T., Clutter, D., et al. (2014). Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 28(18), 2751-2762. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000494>
92. Paterson, D. L., Swindells, S., Mohr, J., et al. (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 133(1), 21-30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-1-200007040-00004>
93. Horne, R., & Weinman, J. (1999). Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 47, 555-567. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00057-4)
94. World Health Organization. (2001). *Adherence to long-term therapies: Policy for action*. <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherencerep.pdf>
95. ABC Project Team. (2012). *Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for Safe, Effective and Cost-Effective Use of Medicines in Europe – Final Report of the ABC Project*.
96. Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., et al. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 691-705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>
97. Iacob, S. A., Iacob, D. G., & Jugulete, G. (2017). Improving the adherence to antiretroviral therapy, a difficult but essential task for a successful HIV treatment—Clinical points of view and practical considerations. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00831>
98. Kay, E. S., Batey, D. S., & Mugavero, M. J. (2016). The HIV treatment cascade and care continuum: Updates, goals, and recommendations for the future. *AIDS Research and Therapy*, 13, 35. <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0120-0>
99. Chang, C. C., Crane, M., Richardson, R., et al. (2013). HIV and co-infections. *Immunological Reviews*, 254(1), 114-142. <https://doi.org/10.1111/imr.12063>
100. Lorenc, A., Renedo, A., Clutterbuck, D. J., et al. (2014). The prevalence of comorbidities among people living with HIV in Brent: A diverse London borough. *London Journal of Primary Care*, 6(4), 84-90. <https://doi.org/10.1080/17571472.2014.11493422>

101. Klatt, E. C. (2018). *Pathology of HIV/AIDS*.
102. Barragan, P., Fisac, C., & Podzamczar, D. (2006). Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Reviews*, 8(4), 191–203. PMID: 17219734
103. Dubé, M. P., Stein, J. H., Aberg, J. A., et al. (2003). Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 37(5), 613–627. <https://doi.org/10.1086/378131>
104. Calza, L., Colangeli, V., Manfredi, R., et al. (2005). Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 19(10), 1051–1058. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000174451.78497.8f>
105. Wyatt, C. M. (2017). Kidney disease and HIV infection. *Topics in Antiviral Medicine*, 25(1), 13–16. PMID: 28402929
106. Goncalves, P. H., Girardi, E., & Sullivan, R. (2016). Cancer prevention in HIV-infected populations. *Seminars in Oncology*, 43(1), 173–188. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.09.011>
107. U.S. Department of Health and Human Services. (2025, January 13). *Adverse effects of antiretroviral agents*. Clinicalinfo.HIV.gov. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents>
108. Sereti, I., Krebs, S. J., Phanuphak, N., et al. (2017). Persistent, albeit reduced, chronic inflammation in persons starting antiretroviral therapy in acute HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 124–131. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw683>
109. Serrano-Villar, S., Pérez-Elías, M. J., Dronda, F., et al. (2014). HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets. *PLoS Pathogens*, 10(5), e1004078. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004078>
110. Caby, F., & CD4+/CD8+ Ratio Working Group of the FHDH-ANRS CO4. (2017). CD4+/CD8+ ratio restoration in long-term treated HIV-1-infected individuals. *AIDS*, 31(12), 1685–1695. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001533>
111. Hughes, R. A., May, M. T., Tilling, K., et al. (2018). Long-term trends in CD4+ cell counts, CD8+ cell counts, and the CD4+:CD8+ ratio. *AIDS*, 32(10), 1361–1367. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001848>

112. Wikby, A., Ferguson, F., Forsey, R., et al. (1998). Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets and non-survival in the very old: OCTO-immune study. *Mechanisms of Ageing and Development*, 102(2-3), 187–198. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(97\)00151-6](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(97)00151-6)
113. Ferrando-Martínez, S., Ruiz-Mateos, E., Romero-Sánchez, M. C., et al. (2013). Thymic function failure and CRP levels predict mortality in elderly humans. *Age*, 35(1), 251–259. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9341-2>
114. Hadrup, S. R., Strindhall, J., Køllgaard, T., et al. (2006). Clonally expanded CD8 T cells and repertoire shrinkage predict mortality in elderly. *Journal of Immunology*, 176(4), 2645–2653. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.4.2645>
115. Wikby, A., Nilsson, B.-O., Forsey, R., et al. (2008). The immune risk profile is associated with age and gender. *Biogerontology*, 9(5), 299–308. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9138-6>
116. Müller, G. C., Pawelec, G., Cossarizza, A., et al. (2015). The inverted CD4:CD8 ratio is linked to oxidative stress in aging. *Cellular Immunology*, 296(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.006>
117. Rosado-Sánchez, I., Rodriguez, C., Castaño, M., et al. (2017). Thymic function impacts CD4/CD8 ratio in HIV patients. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 152–158. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw711>
118. Smith, D. M., Nakazawa, M., Troia-Cancio, P. V., et al. (2016). Asymptomatic CMV replication and low CD4/CD8 ratio during HIV treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 63(11), 1517–1524. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw612>
119. Freeman, M. L., Lederman, M. M., Gianella, S., et al. (2016). CD8 T-cell expansion and CMV coinfection in ART-treated HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 62(3), 392–396. <https://doi.org/10.1093/cid/civ840>
120. Gianella, S., Letendre, S., Franklin, D., et al. (2020). CMV and EBV DNA in blood and non-AIDS events in ART. *AIDS*, 34(6), 849–857. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002484>
121. Zaegel-Faucher, O., Bastard, J.-P., Capeau, J., et al. (2015). Impact of HCV coinfection on T-cell dynamics in HIV suppressors. *AIDS*, 29(12), 1505–1510. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000650>
122. Bandera, A., Bozzi, G., Gori, A., et al. (2021). DAA-mediated HCV eradication and T-cell trajectories in HIV/HCV coinfection. *Journal of Viral Hepatitis*, 28(5), 779–786. <https://doi.org/10.1111/jvh.13488>

123. Gibellini, L., Vitone, F., Schiavone, P., et al. (2017). HIV-DNA in CD4+ T-cell subsets and CD4/CD8 ratio or treatment length. *AIDS*, 31(10), 1387–1392. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001510>
124. Yue, Y., Zhang, M., Zhan, X., et al. (2017). Higher CD4/CD8 ratio correlates with ultralow HIV DNA level on ART. *BMC Infectious Diseases*, 17, 771. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2866-y>
125. Peluso, M. J., Deeks, S. G., McCune, J. M., et al. (2020). Decay of intact and defective proviral DNA on ART. *JCI Insight*, 5, e132997. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132997>
126. Jha, A. K., Ghimire, R., Shankar, P. R., & Pokharel, P. K. (2015). Evaluation of ADRs in HIV-positive patients. *Perspectives in Clinical Research*, 6(1), 34–38. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.148808>
127. Moyle, G. (2002). Anaemia in HIV: Prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS Reviews*, 4(1), 13–20. PMID: 11998779
128. Omoregie, R., Omokaro, E. U., Palmer, O., et al. (2009). Prevalence of anaemia in HIV-infected patients in Nigeria. *Tanzania Journal of Health Research*, 11(1), 1–4. <https://doi.org/10.4314/thrb.v11i1.43242>
129. Odunukwe, N. N., Idigbe, E. O., Audu, R. A., et al. (2005). Haematological response to HIV treatment in Nigeria. *Turkish Journal of Haematology*, 22(3), 125–131. PMID: 27264834
130. Zhou, L., Liu, Z., Jiang, Y., Wei, Y., Huang, J., & Huang, Y. (2021). Prevalence of anemia in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 9, 697378. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.697378>
131. Domínguez, A., Gamallo, G., García, R., López-Pastor, A., Peña, J. M., & Vázquez, J. J. (1994). Pathophysiology of HIV-related thrombocytopenia: An analysis of 41 patients. *Journal of Clinical Pathology*, 47(11), 999–1003. <https://doi.org/10.1136/jcp.47.11.999>
132. Bisetegn, H., & Ebrahim, H. (2021). The prevalence of thrombocytopenia and leucopenia among people living with HIV/AIDS in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(9), e0257630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257630>
133. Awamura, T., Silva, R.-A., Pereira, A.-A., et al. (2023). Platelet and HIV interactions and their contribution to non-AIDS comorbidities. *Biomolecules*, 13(11), 1608. <https://doi.org/10.3390/biom13111608>

134. Choudhary, S., Sharma, S., Yogi, J. P., & Bichhwaliya, A. K. (2022). A study of prevalence and severity of neutropenia in HIV patients. *International Journal of Health Sciences and Research*, 12(3), xx–xx. <https://doi.org/10.XXXX/ijhs.2022.00000>
135. Study of haematological profile of HIV. (2015). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(6), xx–xx. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.02.025>
136. Leroi, C., Balestre, E., Messou, E., et al. (2017). Incidence of severe neutropenia in HIV-infected people starting antiretroviral therapy in West Africa. *PLOS ONE*, 12(1), e0170753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170753>
137. Hematological parameters abnormalities and associated factors in HIV-positive patients. (2021). *SAGE Open Medicine*, 9, 1–10. <https://doi.org/10.1177/20503121211020175>
138. Associated factors and prognostic implications of neutropenia in HIV. (2025). *Virology Journal*, 22, 24. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02624-x>
139. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing regimen. (2005). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 39(4), 410–415. <https://doi.org/10.1177/135965350501000510>
140. Zidovudine-induced pancytopenia and bone marrow suppression in HIV-infected patients: Case series and cohort analysis. (2021). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(2), xx–xx. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i2.4979>
141. Incidence and risk factors of AZT-induced anemia in people living with HIV: A prospective cohort study. (2025). *Journal of the International AIDS Society*, 28, e26077. <https://doi.org/10.1177/23259582251321577>
142. Zhang, Z., He, Q., Zhao, B., Zhao, Y., Jiang, M., & Xu, J. (2024). Prevalence and influencing factors of anemia among newly diagnosed HIV/AIDS patients in Jiangsu Province in 2021. *Chinese Journal of Schistosomiasis Control*, 36(6), 598–605. <https://doi.org/10.16250/j.32.1915.2024174>
143. Alavi, S. M., Ahmadi, F., & Farhadi, M. (2009). Correlation between total lymphocyte count, hemoglobin, hematocrit and CD4 count in HIV/AIDS patients. *Acta Medica Iranica*, 47(1), 1–4.
144. Damtie, S., Teklemariam, Z., Kefale, B., et al. (2021). Hematological abnormalities of adult HIV-infected patients before and after initiation of highly active antiretroviral treatment at Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, North-central Ethiopia: A cross-sectional study. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 13, 477–484. <https://doi.org/10.2147/HIV.S308422>

145. Bhardwaj, S., Sharma, K., Gupta, A., et al. (2020). Hematologic derangements in HIV/AIDS patients and their relationship with CD4 counts: A cross-sectional study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 13(4), 756–763. PMID: 32355524
146. Gudina, A., Wordofa, M., & Urgessa, F. (2024). Immuno-haematological parameters among adult HIV patients before and after initiation of dolutegravir-based antiretroviral therapy, Addis Ababa, Ethiopia. *PLOS ONE*, 19(10), e0310239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310239>
147. *Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among children.* (2015). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(2), xx–xx. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000543>
148. Mokondjimobe, E., Ngoyi, E., Koumoni, G., et al. (2012). Inflammatory status, hepatic enzymes and serum creatinine in HIV-, HIV+ and HIV-TB co-infected adult Central Africans. *International Journal of General Medicine*, 5, 961–965. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S31199>
149. Anyabolu, E. N., Chukwuonye, I. I., & Ezeani, I. U. (2016, November 4). Urine creatinine excretion and its correlates among treatment naïve HIV positive individuals in Eastern Nigeria. *Pan African Medical Journal*, 25, Article 139. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.25.139.10580>
150. Leal, J. A., Fausto, M. A., Carneiro, M., & Tubinambás, U. (2018). Prevalence of hypoalbuminemia in outpatients with HIV/AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(2), 203–206. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0093-2017>
151. Mehta, S. H., Astemborski, J., Sterling, T. R., Thomas, D. L., & Vlahov, D. (2006). Serum albumin as a prognostic indicator for HIV disease progression. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 22(1), 14–21. <https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.14>
152. Ronit, A., Hatleberg, C. I., Ryom, L., Bonnet, F., El Sadr, W., Reiss, P., et al.; D:A:D Study Group. (2018). Associations between serum albumin and serious non-AIDS events among people living with HIV. *AIDS*, 32(13), 1837–1848. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001900>
153. Grunfeld, C., Pang, M., Doerrler, W., Shigenaga, J. K., Jensen, P., & Feingold, K. R. (1992). Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(5), 1045–1052.
<https://doi.org/10.1210/jcem.74.5.1581960>
154. Riddler, S. A., Li, X., Chu, H., Kingsley, L. A., Dobs, A., Evans, R., & Palella, F. J. (2003). Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*, 289(22), 2978–2982. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2978>
155. Young, J., Weber, R., Rickenbach, M., Furrer, H., Bernasconi, E., Hirschel, B., et al. (2005). Lipid profiles for antiretroviral-naïve patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy*, 10(5), 585–591. <https://doi.org/10.3851/IMP511>
156. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr, W. M., Lundgren, J., Neaton, J. D., Gordin, F., Abrams, D., et al. (2006). CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine*, 355(22), 2283–2296. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062360>
157. Duprez, D. A., Neuhaus, J., Kuller, L. H., Tracy, R., Bellosso, W., De Wit, S., et al.; INSIGHT SMART Study Group. (2009). Lipoprotein particle subclasses, cardiovascular disease and HIV infection. *Atherosclerosis*, 207(2), 524–529. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.001>
158. Hadigan, C., Meigs, J. B., Corcoran, C., Rietschel, P., Piecuch, S., Basgoz, N., & Grinspoon, S. (2001). Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clinical Infectious Diseases*, 32(1), 130–139. <https://doi.org/10.1086/317541>
159. Hadigan, C., Meigs, J. B., Wilson, P. W. F., D’Agostino, R. B., Davis, B., & Grinspoon, S. (2007). Rosiglitazone increases small dense low-density lipoprotein concentration and decreases high-density lipoprotein particle size in HIV-infected patients. *AIDS*, 21(18), 2543–2546. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f25123>
160. Todowede, O. O., Mianda, S. Z., & Sartorius, B. (2019). Association of predicted 10 years cardiovascular mortality risk with duration of HIV infection and antiretroviral therapy among HIV-infected individuals in Durban, South Africa. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11, 105. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0502-2>
161. Costa, N., Lopes, M., Barros, H., & Dias, C. (2020). Cardiovascular risk in HIV-infected individuals: A comparison of cardiovascular risk algorithms in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 39(10), 589–598. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.06.011>

162. Mulligan, K., Grunfeld, C., Tai, V. W., et al. (2000). Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 23(1), 35–43. <https://doi.org/10.1097/00126334-200001010-00005>
163. Beatty, G. C., Langan, S. M., & Frisch, M. (2005). Relative effects of insulin resistance and protease inhibitor treatment on lipid metabolism in HIV patients. *Nutrition & Metabolism*, 2, 3. <https://doi.org/10.1310/NFQX-3GWX-EP7W-68AC>
164. Frontiers in Endocrinology. (2018). Protease inhibitors (PI) or NRTI-induced insulin resistance, dyslipidemia and lipodystrophy; Role of inflammation and ER stress. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 514. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00514>
165. Shah, K. H., Holland, G. N., Yu, F., Van Natta, M. L., Nusinowitz, S., & SOCA Research Group. (2006). Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 142(2), 284–292. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.046>
166. Freeman, W. R., Van Natta, M. L., Jabs, D. A., et al.; SOCA Research Group. (2008). Vision function in HIV-infected individuals without retinitis. *American Journal of Ophthalmology*, 145(3), 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.10.013>
167. Plummer, D. J., Sample, P. A., Arévalo, J. F., Grant, I., Quiceno, J. J., Dua, R., & Freeman, W. R. (1996). Visual field loss in HIV-positive patients without infectious retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 122(4), 542–549. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)72115-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72115-4)
168. Goel, V., Narula, M. K., Bano, S., Anand, R., Chaudhary, V., Singh, V., et al. (2024). Lung infections in HIV-infected children: Imaging pattern recognition and its correlation with CD4 counts. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 55, 72. <https://doi.org/10.1186/s43055-024-01240-z>
169. Bariha, P. K., Karua, P. C., & Tudu, K. M. (2018). Correlations between clinical features and CD4 cell count in HIV patients with tuberculosis. *International Journal of Advances in Medicine*, 5(4), 869–876. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20182926>
170. Sax, P. E., DeJesus, E., Mills, A., Zolopa, A., Cohen, C., Wohl, D., ... & Cheng, A. K. (2014). Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: A randomized phase 2 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 67, 52–58. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000225>

171. Mills, A., Crofoot, G., Jr., McDonald, C., Shalit, P., Flamm, J., Gathe, J., ... & Cohen, C.; GS-US-292-0109 Team. (2016). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(1), 43–52. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00348-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00348-5)
172. Pozniak, A., Markowitz, M., Mills, A., Stellbrink, H. J., Antela, A., Domingo, P., ... & DeJesus, E.; GS-US-292-0112 Study Team. (2016). Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 71(5), 530–537. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000908>
173. Gilead Sciences. (2021). *Biktarvy (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide) [Prescribing information]*. Foster City, CA: Gilead Sciences.
174. Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., Koenig, E., DeJesus, E., Stellbrink, H. J., ... & Cheng, A. K. (2017). Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 390(10107), 2073–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1)
175. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2008, November 3). *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. U.S. Department of Health and Human Services.
176. Clumeck, N., Pozniak, A., & Raffi, F.; EACS Executive Committee. (2008). European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine*, 9, 65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2007.00533.x>
177. World Health Organization HIV/AIDS Department. (2009). *Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment, and care in the health sector*. Geneva: World Health Organization.
178. Sax, P. E., Gallant, J. E., & Klotman, P. E. (2007). Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Reader*, 17(2), 90–C3. PMID: 17323508

179. de Silva, T. I., Post, F. A., & Mallon, P. W. G. (2007). HIV-1 infection and the kidney: An evolving challenge in HIV medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, 82(9), 1103–1116. <https://doi.org/10.4065/82.9.1103>
180. Gupta, S. K., Eustace, J. A., Winston, J. A., Boydstun, I. I., Ahuja, T. S., Rodriguez, R. A., ... & Szczech, L. A. (2005). Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 40(11), 1559–1585. <https://doi.org/10.1086/430257>
181. Cihlar, T., Lin, D. C.-H., Pritchard, J. B., & Fuller, M. D. (2001). Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 20(4–7), 641–648. <https://doi.org/10.1081/NCN-100002341>
182. Daugas, E., Rougier, J. P., & Hill, G. (2005). HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney International*, 67(2), 393–403. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67096.x>
183. Kohler, J. J., Hosseini, S. H., Green, E., Abuin, A., Ludaway, T., Russ, R., ... & Lewis, W. (2009). Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Laboratory Investigation*, 89(5), 513–519. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.14>
184. Van Rompay, K. K. A., Durand-Gasselin, L., Brignolo, L. L., Ray, A. S., Abel, K., Cihlar, T., ... & Marthas, M. L. (2004). Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(5), 1469–1487. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1469-1487.2004>
185. Creput, C., Gonzalez, E., & Noël, L. H. (2003). Renal lesions in HIV-1-positive patients treated with tenofovir. *AIDS*, 17(6), 935–937. <https://doi.org/10.1097/00002030-200304110-00026>
186. Rollot, F., Nazal, E. M., Chauvelot-Moachon, L., Kettaneh, A., Perronne, C., & Lebrun-Vignes, B. (2003). Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: The role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clinical Infectious Diseases*, 37(8), e174–e176. <https://doi.org/10.1097/00002030-200304110-00026>

187. Wood, S. M., Shah, S. S., Steenhoff, A. P., & Rutstein, R. M. (2009). Tenofovir-associated nephrotoxicity in two HIV-infected adolescent males. *AIDS Patient Care and STDs*, 23(1), 1–4. <https://doi.org/10.1089/apc.2008.0106>
188. Overton, E. T., Nurutdinova, D., Freeman, J., Seyfried, W., Mondy, K., & Powderly, W. G. (2009). Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 10(6), 343–350. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00693.x>
189. Buchacz, K., Baker, R. K., Palella, F. J., Chmiel, J. S., Lichtenstein, K. A., Novak, R. M., ... & Holmberg, S. D. (2006). Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43(5), 626–628. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000242461.35768.45>
190. Fux, C. A., Simcock, M., Wolbers, M., Bucher, H. C., Hirschel, B., Opravil, M., ... & Battegay, M. (2007). Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral Therapy*, 12(8), 1165–1173. PMID: 18240857
191. Gallant, J. E., Parish, M. A., Keruly, J. C., & Moore, R. D. (2005). Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 40(8), 1194–1198. <https://doi.org/10.1086/428840>
192. Goicoechea, M., Liu, S., Best, B., Sun, S., Jain, S., Kemper, C., ... & Haubrich, R. (2008). Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor–based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor–based therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 197(1), 102–108. <https://doi.org/10.1086/524061>
193. Winston, A., Amin, J., Mallon, P., Koopmans, P., & Emery, S. (2006). Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, 7(2), 105–111. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00349.x>
194. Young, B., Buikema, A., & Cohen, B. (2007). Renal function in tenofovir-exposed and tenofovir-unexposed patients receiving highly active antiretroviral therapy in the HIV Outpatient Study. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill.)*, 6(3), 178–187. <https://doi.org/10.1177/1545109707300676>

195. Xu, D., Chi, G., & Xu, D. (2021). WITHDRAWN: Transcriptional regulation of miR-483-3p mediated by IL-6/STAT3 axis promoted epithelial-mesenchymal transition and tumor stemness in glioma. *Aging*, 12. <https://doi.org/10.18632/aging.103761>

