



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HIV HASTALARINDA DOLUTEGRAVİR + LAMİVUDİN,
TENOFÖVİR ALAFENAMİD + EMTRİSTABİN +
ELVİTEGRAVİR + COBİCİSTAT VE TENOFÖVİR
DİSOPROXİL FUMARAT + EMTRİSTABİN+ EFAVİRENTZ
KULLANAN HASTALARIN TAKİP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ADEM ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. OĞUZ KARABAY

2022 - SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HIV HASTALARINDA DOLUTEGRAVİR + LAMİVUDİN,
TENOFÖVİR ALAFENAMİD + EMTRİTABİN +
ELVİTEGRAVİR + COBİCİSTAT VE TENOFÖVİR
DİSOPROXİL FUMARAT + EMTRİTABİN+ EFAVİRENZ
KULLANAN HASTALARIN TAKİP SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ADEM ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM
DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. OĞUZ KARABAY

2022 - SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Tez Sahibi : Adem Şimşek
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : HIV HASTALARINDA DOLUTEGRAVİR + LAMİVUDİN, TENOFOVİR ALAFENAMİD + EMTRİSTABİN + ELVİTEGRAVİR + COBİCİSTAT VE TENOFOVİR DİSOPROXİL FUMARAT + EMTRİSTABİN+ EFAVİRENZ KULLANAN HASTALARIN TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 01/10/2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:

17/02/2022

Adem

Şimşek

İmza

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Oğuz Karabay’a,

Bölüme ilk başladığım günden bu yana eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul Güçlü ve Doç. Dr. Aziz Öğütlü’ye,

Her daim desteklerini esirgemeyen, sorularımıza her koşulda yanıt veren ve bizlere bu yolda en güzel örnekler olan çok sevgili uzmanlarım Aylin Çalıcı Utku, Aslı Vatan, Gökçen Gürkök Budak, Seda Kabukcu ve Hüseyin Doğuş Okan’a,

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Cem Uzun, Sevgi Alan, Hüseyin Özdemir, Merve Kaçar, Mustafa Erdemir, Nurselin Can ve İlknur Yılmaz olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personele,

Emek ve sevgileriyle beni bu günlere getiren anne ve babama, varlıklarından onur duyduğum kardeşlerime,

Ve her daim sevgisi ve desteğiyle yanımda olan sevgili eşim Ayşe Şimşek’e sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim

Dr.ADEM ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	iiii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ	iii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIV Enfeksiyonun Tarihçesi	3
2.2. HIV Mikrobiyolojisi	4
2.2.1. HIV genomu, virion yapısı	4
2.2.2. HIV replikasyonu	6
2.3. HIV/AIDS Epidemiyolojisi	7
2.3.1. Dünya da HIV/AIDS	7
2.3.2. Türkiyede HIV/AIDS	9
2.3.3. Bulaşma yolları	11

2.3.3.1. Cinsel yolla bulaş	12
2.3.3.2. Kan ve kan ürünleriyle bulaş	12
2.3.3.3. Anneden bebeğe bulaş	13
2.4. HIV Enfeksiyonu Klinik Belirtiler ve Bulgular	14
2.4.1. Primer HIV-1 enfeksiyonu	16
2.4.2. Kronik HIV-1 enfeksiyonu	17
2.4.2.1. Kronik asemptomatik evre	17
2.4.2.2. Semptomatik kronik enfeksiyon	18
2.4.2.3. AİDS ve ileri HIV enfeksiyonu	18
2.5. HIV Laboratuvar Tanı Belirteçleri	19
2.5.1. Serolojik testler	21
2.5.2. Moleküler testler	22
2.5.3. Direnç testleri	22
2.6. HIV ile Yaşayan Bireylerde Tedavi Öncesi ve Sonrası İzlem	24
2.7. Antiretroviral Tedavi	27
2.7.1. Nükleozit veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri	28
2.7.1.1. Zidovudin	29
2.7.1.2. Abacavir	30
2.7.1.3. Emtrisitabin ve Lamivudin	31
2.7.1.4. Tenofovir disoproksil fumarat	31
2.7.1.5. Tenofovir alafenamid	32

2.7.2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri	33
2.7.2.1. Efavirenz	33
2.7.2.2. Nevirapin	34
2.7.2.3. Etravirin	34
2.7.2.4. Rilpivirin	34
2.7.2.5. Doravirin	35
2.7.3. Proteaz inhibitörleri	35
2.7.3.1. Atazanavir	36
2.7.3.2. Lopinavir	37
2.7.3.3. Darunavir	37
2.7.3.4. Fosamprenavir	38
2.7.3.5. Saquinavir	38
2.7.3.6. Tipranavir	38
2.7.4. İntegraz sarmal transfer inhibitörleri	39
2.7.4.1. Raltegravir	39
2.7.4.2. Elvitegravir	40
2.7.4.3. Dolutegravir	40
2.7.4.4. Bictegravir	41
2.7.4.5. Cabotegravir	42
2.7.5. Füzyon inhibitörleri	43
2.7.6. CCR5 reseptör antagonistleri	43

2.7.7. CD4 T lenfosit bağlanma inhibitörleri	44
2.8. Güncel Rehberler Eşliğinde Antiretroviral Tedavi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	50
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	50
3.3. Etik Kurul Onayı	50
3.4. İstatiksel Analiz	51
4. BULGULAR	52
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	62
6. KAYNAKLAR	81
7. EKLER	102
7.1. EK-1: Etik Kurul Onayı	

ÖZGEÇMİŞ

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

3TC: Lamivudin

ABC: Abacavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Kortikotropin

AgRP: Aguti ilişkili peptit

AHI: Akut HIV enfeksiyonu

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome/ Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ART: Antiretroviral tedavi

AST: Aspartat aminotransferaz

ATV: Atazanavir

BIC: Bictegravir

CAB: Cabotegravir

CART: Kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin

CBC: Tam kan sayımı

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CK: Kreatinin kinaz

CMV: Sitomegalovirüs

CYBE: Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

d4T: Stavudin

ddC: Zalsitabin

DDI: Didanozin

DEXA: Kemik mineral dansitometresi

DHHS: Department of Health and Human Services

DLV: Delavirdine

DNA: Deoksiribonükleik Asid

DOR: Doravirine

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

EBV: Epstein-Barr virüs

EFV: Efavirenz

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

ELİSA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay/ Enzimle Bağlantılı İmmün Deney

ESE: Erkeklerle seks yapan erkekler

ETR: Etravirine

EVG: Elvitegravir

FDA: U.S Food and Drug Administration

Fİ: Füzyon inhibitörleri

FK: Sol femur kalınlığı

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtrisitabin

GGT: Gama glutamil transferaz

GP: Glikoprotein

HAART: Highly active antiretroviral therapy/ Yüksek Etkili Antiretroviral tedavi

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HIV: Human immunodeficiency virus/ İnsan İmmün Yetmezlik Virus

HOMA-IR: İnsülin direnç testi

HTLV-III: Human T-cell Lymphotropic Virus III

HYB: HIV / AIDS ile yaşayan bireyler

IFA: İndirekt immünfloresan antikor testi

INSTI: İntegraz sarmal transfer inhibitörleri

İRİS: İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

LAV: Lymphadenopathy-associated virus/ Lenfadenopati ilişkili virus

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LIA: Line-immunoassay

LPV/r: Lopinavir/Ritonavir

MC4R: Melanokortin 4 reseptör

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MSH: Melanosit uyarıcı hormonlar

MSS: Merkezi sinir sistemi

NAT: Nükleik asit amplifikasyon testi

NNRTI: Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü

NPY: Nöropeptit Y

NRTI: Nükleozit veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri

NVP: Nevirapin

OK: Omurga kalınlığı

PCP: Pneumocystis jirovecii pnömonisi

PCR: Polymerase Chain Reaction / Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PDW: Trombosit dağılım hacmi

PI: Proteaz İnhibitörü

PJL: Persistan jeneralize lenfadenopati

POMC: Proopiomelanokortin

RAL: Raltegravir

RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

RNA: Ribonükleik Asid

RPV: Rilpivirine

RT: Reverse transkriptaz

RTV: Ritonavir

SQV: Sakinavir

SEAH: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TAF: Tenofovir alafenamid

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TPV: Tipranavir

UGT: Üridin difosfat glukuronil transferaz

UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS / Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı

VKİ: Vücut kitle indeksini

WB: Western blot

WBC: Beyaz kan hücre sayısı

ZDV: Zidovudin /Azidotimidin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. HIV' in şematik yapısı	5
Şekil 2.2. HIV-1'in genomik yapısı.....	5
Şekil 2.3. HIV'in konak hücrede hayat siklusu.....	7
Şekil 2.4. HIV enfeksiyonunun doğal seyri.....	14
Şekil 2.5. HIV enfeksiyonu sürecinde in vitro tanı metotlarının günlere göre kullanımı.....	20
Şekil 2.6. HIV enfeksiyonu tarama ve doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma 2018.....	23
Şekil 4.1. Tedaviyle CD4 sayılarının zaman içerisindeki değişimi.....	61
Şekil 5.1. Hipotalamusda proopiomelanokortin (POMC) sisteminin iştah üzerine etkisi.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. HIV (+) vakaların 1985-2020 tarihleri arasında yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	9
Tablo 2.2. Türkiye’de HIV (+) ve AIDS vaka sayısının ve ölümlerin son beş yıla göre dağılımı.....	10
Tablo 2.3. HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı.....	11
Tablo 2.4. CDC’e göre HIV enfeksiyonunun evrenmesi, 2008.....	15
Tablo 2.5. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri.....	15
Tablo 4.1. Hastaların tedavi başlangıcındaki hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerinin dağılımı	52
Tablo 4.2. Hastaların hepatit markerlarının dağılımı.....	54
Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki bazı ölçümlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı.....	55
Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram parametrelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı.....	56
Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki böbrek fonksiyonlarının tedavi gruplarına göre dağılımı.....	57
Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki karaciğer fonksiyonlarının ve kolesterol değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı.....	58
Tablo 4.7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki bazı metabolik parametrelerin incelenmesi.....	59

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: HIV ile yaşayan bireylerde (HYB) komorbiditeler artırmakta ve farklı tedavilerin dezavantajları ve avantajları vardır. Bu nedenle gerçek hayattaki vakalardan elde tedaviye yönelik bilgilerin kıyaslanması önemlidir. Bu araştırmada, HYB'de farklı antiretroviral tedavilerin seyrinde etkinlik, klinik ve laboratuvar bulgularına yönelik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Dolutegravir & Lamivudin (3TC/DTG), TenofovirAlafenamid&Emtricitabin& Elvitegravir&Cobicistat (EVG/c/TAF/FTC) ve Tenofovir Disoproxil Fumarat & Emtricitabin & Efavirenz (EFV/FTC/TDF) kullanan 54 HYB'nin retrospektif dosya verileri başlangıçta ve antiretroviral tedavi (ART) sonrası 12. ayda derlenerek veriler istatistik olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Toplam 54 HYB dahil edilmişse de 7 HYB (altısı EFV/FTC/TDF grubundan, biri EVG/c/TAF/FTC grubunda) araştırmadan dışlanarak 47 hastayla araştırma tamamlandı. Hastaların 22'si (%46,8) 3TC/DTG, 19'u (%40,4) EVG/c/TAF/FTC ve 6'sı (%12,8) EFV/FTC/TDF grubunda idi. 12 ay tedaviden sonra, 3TC/DTG grubundakilerin VKİ, HIVRNA, CD4, WBC, hemoglobin, MCV, PDW, RDW, trombosit sayısı, kreatinin, eGFR, HDL, AST, glukoz, Beck depresyon ölçeği, sol femur ve omurga kalınlığı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). 12 aylık tedaviden sonra EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundakilerin VKİ, HIVRNA, CD4 sayısı, MCV, kreatinin, eGFR, HDL, LDL, TG, TK, AST, HOMA-IR, serum fosfor, Beck depresyon ölçeği istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). 12 aylık tedaviden sonra EFV/FTC/TDF tedavi grubundakilerin HIV RNA, total bilirubin, LDL, sol femur kalınlığı değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

SONUÇ: Tüm tedavi gruplarında bir yıl sonunda HIV RNA'da azalma ve CD4'de artış görülmüştür. EFV alanlarda CD4 yükselişi INSTI alanlara göre azken, kilo artışı INSTI alanlarda fazladır. EVG/c/TAF/FTC kullananlarda lipid profili ve insülin direnci olumsuzluğu dikkat çekicidir. 3TC/DTG grubunda lipid profili daha güvenli bulunmuştur. EFV/FTC/TDF grubunda bilirubin düşüklüğü anlamlı derecede farklıdır.

Anahtar sözcükler; İkili tedavi, integras sarmal transfer inhibitörleri, efavirenz, kilo artışı

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Patients living with HIV (PLWH) have got different comorbidities becoming more frequent with the increase of life expectancy. It is important to compare information from real-life cases, as different treatments have disadvantages and advantages. In this study, it was aimed to determine real-life data regarding the efficacy, safety, and evaluation of clinical and laboratory findings in the course of three different antiretroviral treatments in CAD.

METHODS: In this study, 54 retrospective patients file data contained with Dolutegravir & Lamivudine (3TC/DTG), Tenofovir Alafenamide & Emtricitabine & Elvitegravir & Cobicistat (EVG/c/TAF/FTC) and Tenofovir Disoproxil Fumarate & Emtricitabine & Efavirenz (EFV/FTC/TDF) made using the data. Data were observed at baseline and at 12 months after antiretroviral therapy (ART), and the all data were statistically compared.

RESULTS: Although a total of 54 PLWH were included in the study but, 7 PLWH (six in the EFV/FTC/TDF group, one in the EVG/c/TAF/FTC group) were excluded from the study. The study was completed with 47 patients. Of the patients, 22 (46.8%) were in the 3TC/DTG group, 19 (40.4%) were in the EVG/c/TAF/FTC group, and 6 (12.8%) were in the EFV/FTC/TDF group. After one year therapy with 3TC/DTG; BMI, HIV RNA, CD4, WBC, hemoglobin, MCV, PDW, RDW, platelet count, creatinine, eGFR, HDL, AST, glucose, Beck depression scale, left femur and spine thickness values change were statistically significant ($p < 0.05$). After 12 months of treatment, BMI, HIV RNA, CD4 count, MCV, creatinine, eGFR, HDL, LDL, TG, TK, AST, HOMA-IR, serum phosphorus, Beck depression scale were statistically significant in the EVG/c/TAF/FTC treatment group. difference was detected ($p < 0.05$). After 12 months of treatment, there was a statistically significant difference in HIV RNA, total bilirubin, LDL, left femur thickness values in the EFV/FTC/TDF treatment group ($p < 0.05$).

CONCLUSION: All treatment groups had a decrease in HIV RNA and an increase in CD4 at the end of one year treatment. CD4 elevation in EFV recipients is less than in INSTI recipients. Weight gain is greater in those taking INSTI. In the group using EVG/c/TAF/FTC, the negative lipid profile and increase in insulin resistance were remarkable, and the lipid profile course was found to be safer in the 3TC/DTG group. The decrease in bilirubin in EFV/FTC/TDF patients was significantly different from other treatment groups.

Key words; Dual therapy, integrase strand transfer inhibitors, efavirenz, weight gain

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1981 senesinde klinik bir tablo olarak tanımlanan, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) daha önce sağlıklı olan erkeklerle seks yapan erkekler (ESE)'de, Kaposi sarkomu ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinin daha sık görülmesiyle dikkatleri çekmiştir (Gottlieb ve ark., 1981). Etkeninin Lentivirus ailesine mensup bir Retrovirus olan “human immunodeficiency virus” (HIV) olduğu anlaşılmıştır. Azidotimidin ya da Zidovudin (ZDV) 1987 senesinde ilk antiretroviral ilaç olarak onay almıştır. Sonrasında antiretroviral tedavi (ART) için kullanılan yeni ilaçların bulunmasıyla birlikte “highly active antiretroviral therapy” (HAART) ön plana çıkmış ve HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olmaktan çıkıp kronik bir hastalık haline gelmiştir (De Cock ve ark., 2011). Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen, dünya da her sene milyonlarca insan HIV ile enfekte olmaktadır. Orta ve Batı Avrupa ülkelerinde yeni olgu sayısı ve ölüm oranlarının düşmesine rağmen, Doğu Avrupa ülkelerinde insidans hızı yükselmeye devam etmektedir. Özellikle Türkiye'nin de içinde bulunduğu ülkelerinin epidemiyolojiye katkısı, az gibi görünse de 10 yıl öncesi ile kıyaslandığında, Doğu Avrupa bölgesindeki yeni hasta sayısı %41,7 ile Avrupa'da en fazla artışı sergilemiştir (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>. Erişim tarihi: 18.10.2021). Ayrıca Avrupa bölgesinde vakaların yarısından fazlası geç dönemde tanı almakta ve özellikle Orta ve Doğu Avrupa bölgesinde, bu vakaların tedavilerine, rehberlerde önerilenlerin aksine geç başlanmakta, bu nedenle de virolojik başarı oranları düşük ve toplum içinde bulaşma oranları yüksek kalmaktadır (Gokengin ve ark., 2018). HAART şeklindeki kombine tedaviyle amaç, kandaki virus yükünü en aza indirerek, immünolojik ve klinik yanıt sağlamak, hastanın sağlıklı yaşam süresini arttırmaktır. HIV ile yaşayan bireyler (HYB)'de yaşam süresinin artmasıyla komorbiditeler giderek daha sık görülmektedir. ART seçiminde ömür boyu kullanım gerekliliği ve kullanım kolaylığı olan tek tablet rejimlere karşın hastanın komorbite gelişimi düşünülerek en uygun ART seçilmelidir. İlaçların etkinliği, metabolik yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yakından izlenmelidir. Farklı tedavilerin hem dezavantajları hem de avantajları söz konusudur. Bunların gerçek

hayattaki vakalarda elde edilen bilgilerle kıyaslanması değerli verilere ulaşmayı sağlamaktadır. Bu nedenle, Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde 2019-2021 tarihleri arasında izlenen HIV hastalarında Dolutegravir + Lamivudin, Tenofovir Alafenamid + Emtrisitabin + Elvitegravir + Cobicistat ve Tenofovir Disoproxil Fumarat + Emtrisitabin + Efavirenz kullanan hastaların tedavi seyrinde etkililik, güvenlik ve klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirme amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 HIV Enfeksiyonun Tarihçesi

AIDS ilk kez 1981 yılında ABD’de New York, Los Angeles ve San Francisco şehirlerinde 41 genç ESE’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bildirilmesi ile ortaya çıkmıştır (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/index86.html>). Erişim tarihi: 15.10.2021). Daha sonraki vakalar, hemofili hastaları, kan transfüzyonu alan kişiler, damar içi ilaç kullananlar, heteroseksüel bireylerde hızla yayılmıştır. Atlanta Emory Üniversitesi’nde çalışmakta olan André Nahmias, Afrika’nın çeşitli bölgelerinden toplanmış olan 1200 plazma örneğini, HIV varlığı açısından 1986 senesinde taradı ve 1959 yılına ait bir plazma örneğinden HIV’i izole etti (Nahmias ve ark., 1986). 1983’de HIV, Fransa’da Pasteur Enstitüsü’nde Barre-Sinoussi F. ve ark. lymphadenopathy-associated virus (LAV) ve İtalya’da Gallo R ve ark. tarafından Human T-cell Lymphotropic Virus tip III (HTLV-III) olarak izole edilmiştir (Barré-Sinoussi ve ark., 2004). 1984’de ABD’nin Ulusal Sağlık Enstitüsü’nde, AIDS etkeninin HTLV-III olduğunu açıklamıştır (Marx, 1984). 1986’da Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi, daha önce HTLV-III/LAV olan virüsün HIV olarak adlandıracağını belirtilmiştir (Case, 1986). HIV e karşı antikorları saptamak için bir test olarak “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELİSA) 1985 senesinde ABD de geliştirilmiş ve kan bankalarında kullanılmaya başlanmıştır (Miller ve ark., 1973). ZDV 1987’de ilk ART iken, 1995 yılında ilk proteaz inhibitörü (PI) sakonavir (SQV) ve ilk non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan nevirapin kullanıma girmiştir (Broder, 2010; James, 1995). HIV ile enfekte kişilerin ART kullanımı ile ilgili ilk rehber DHHS (Department of Health and Human Services) tarafından 1998 senesinde yayınlanmıştır (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, 1998).

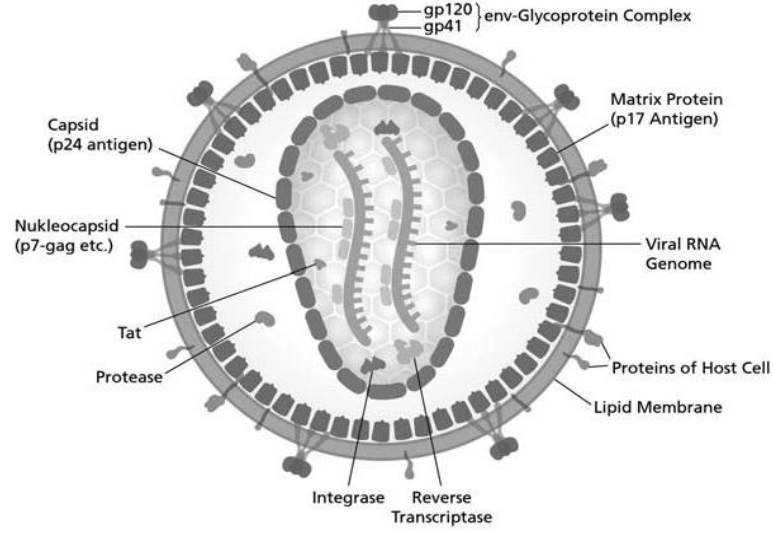
2.2 HIV Mikrobiyolojisi

HIV, *Retroviridae* ailesinden *Lentivirinae* alt grubunda yer alan bir virüstür. Tek sarmallı RNA (Ribonükleik Asid)'yı çift sarmallı DNA (Deoksiribonükleik Asid)'ya Reverse transkriptaz (RT) enzimiyle çevirip konakçı kromozomuna entegre eder.

Virüsün iki serotipi yaygındır, HIV-1 tüm dünya da, HIV-2 daha çok Afrika'da saptanmaktadır. Biyolojik karakterleri çok benzer olan bu iki virüsten HIV-2'nin bulaşma riski daha az ve enfekte ettikten sonra da kliniğin ilerlemesini daha yavaşdır (Goff, 2019). HIV-1'in dört alt tipi vardır; M, N, O, P. HIV-1'in pandemi yapan tipi M'dir, 9 alt tipi (A-K) vardır. Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa ve Türkiye'de hakim olan alt tip B iken, Güney Doğu Asya'da yaygın olan alt tip E'dir. HIV-2'de A'dan H'ye kadar 8 alt tipi vardır. En yaygın görülen genotipi grup A'dır (Ibe ve ark., 2010; Kuşkucu ve ark., 2017; Sayan ve ark., 2013).

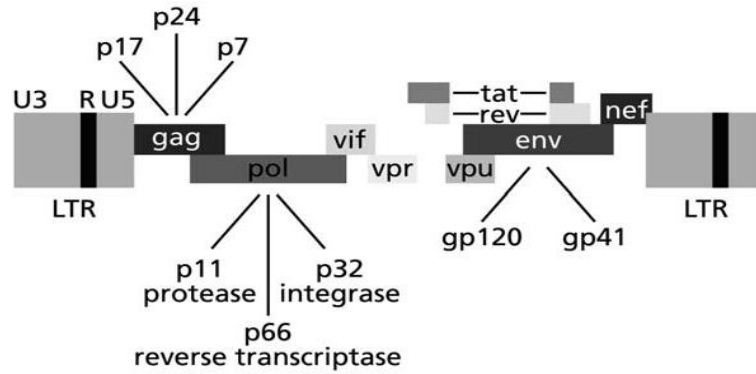
2.2.1 HIV genomu, virion yapısı

HIV 110 nm çaplı sferik nükleokapsid lipitten iki tabakalı zarfla çevrilidir. Her viral partikülün zarf yüzeyinde 72 adet glikoprotein (gp) kompleks vardır. Her kompleks, gp120 ve bir transmembran protein olan gp41'den oluşur. Gp120 antijeni HIV-1'in hedef hücredeki CD4 reseptörlerine tutunmasında rol oynar. Gp41 virüsün konak hücreye füzyonunda görevlidir. Viral membranın iç yüzünde p17 adlı matriks proteini bulunmaktadır. Replikasyon için gerekli olan enzimler (RT, integras, proteaz) kapsitte yer almaktadır. Bu kapsit p24'ün binlerce kopyası ile meydana gelir ve p7, p9 gibi nükleoproteinlerle kompleks oluşturan 9,7 kb (kilobayt) uzunluğunda birbirinin eşi iki tek sarmallı RNA'yı çevreler (Fanales-Belasio ve ark., 2010). p6 dışındakilerin güçlü antijenik özelliklere sahiptir. HIV'in şematik yapısı Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1. HIV' in şematik yapısı (Rockstroh JK ve ark., 2016'dan kullanılmıştır)

HIV genomunda yapısal ve işlevsel düzenlemeyi yapan üç temel gen olan *gag*, *pol* ve *env* mevcuttur. Replikasyonda görevli yedi düzenleyici gen olan *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu*, *vpr*, *vpx* genomda yer alır. Replikasyonun erken düzenleyici genleri *tat*, *rev* ve *nef* iken geç düzenleyici genler *vif* ve *vpu*'dur. Ayrıca HIV-1'de *vpr* ve HIV-2'de *vpx* genleri de replikasyonun verimliliğinde etkilidir. Genomdaki *pol* geni, viral öncül proteinleri parçalayan proteaz enzimini (p11), tek sarmallı RNA yı çift sarmallı DNA ya çeviren revers transkriptaz enzimini (p51) ve viral DNA nın hücre DNA sına bağlayan integras enzimini (p32), *env* geni, iki zarf glikoproteinini olan gp120 ve gp41'i, *gag* geni, nükleokapsid proteinleri olan p24, p40, p55, p7 ve p17 gibi matriks proteinlerini kodlar (Reitz ve Gallo, 2015). HIV-1'in genomik yapısı Şekil 2.2'de verilmiştir.



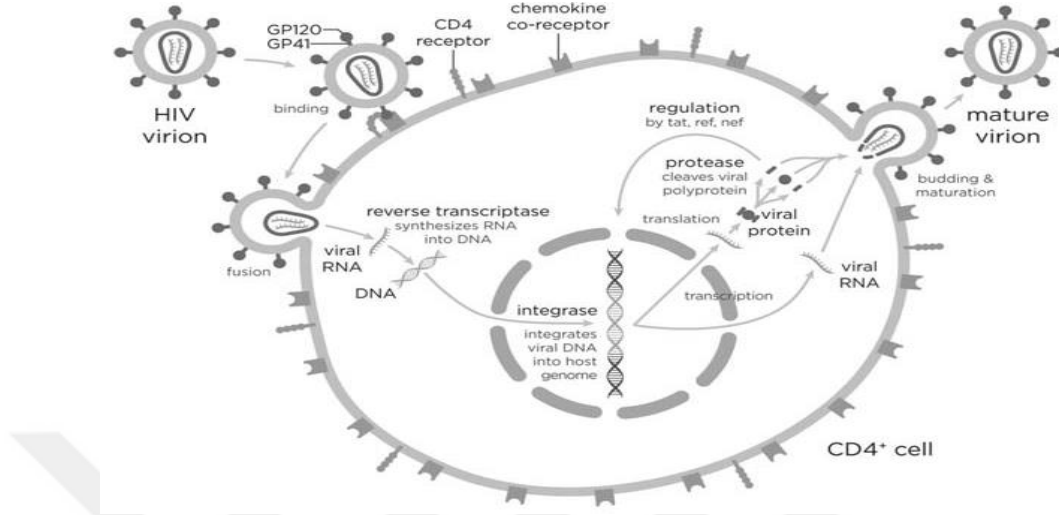
Şekil 2.2. HIV-1'in genomik yapısı (Rockstroh JK ve ark., 2016'dan kullanılmıştır)

2.2.2 HIV replikasyonu

HIV'in yaşam döngüsü enfeksiyon ve ekspresyon olarak iki döneme ayrılır. Enfeksiyon döneminde virüsün hücreye tutunup girişi, revers transkripsiyonu ve proviral DNA'nın konak hücre genomuna entegrasyonu gerçekleşir. Ekspresyon döneminde transkripsiyon, translasyon ve virüsün olgunlaşması ve salınımı gerçekleşir.

HIV, CD4 ve kemokin koreseptörlerini kullanarak hücreleri enfekte eder (Levy, 2009). Kemokin koreseptörleri CXC ailesi (CXCR1-CXCR5) ve CC ailesini (CCR1-CCR9) kapsar. Bu kemokinler ve CD4 sayesinde gp120 ve gp41 de hücre içine girişi kolaylaştıran yapısal değişiklikler oluşur. HIV-1 tropizminin nedeni, hücrelerde bulunan farklı kemokin reseptörlerinin varlığıdır (Coakley ve ark., 2005). M-tropik HIV izolatları CCR2, CCR3 ve CCR5 ile makrofaj, dendritik hücreleri ve monositleri sinsityum oluşumunu indüklemeyen enfekte eder. T lenfositlerinde üreyen ve sinsityum indükleyen izolatlar (T-tropik) CXCR4 koreseptör olarak kullanılmaktadır. CCR8 hem T-tropik hem M-tropik HIV izolatlarının enfekte etmesine izin verir. Dual-tropik HIV şuşları CCR5 ve CXCR4 gibi birden fazla kemokin reseptörü kullanabilir (Fanales-Belasio ve ark., 2010). Gp120'nin glikozillenmiş alt birimi ile CD4 reseptörünün bağlanmasından sonra, gp120'nin üç boyutlu yapısında değişim olur ve gp120'nin V3 halkası koreseptör ile etkin bir şekilde bağlanır. Gp41'de konformasyonel değişiklikler sonucunda viral ve konak hücre membranlarının füzyonu gerçekleşir ve virus hücre sitoplazmasına geçer. Konak hücre sitozolünde siklofilin A viral kapside bağlanarak soyunma gerçekleşir ve viral RNA serbestlenir. Viriyonun RNA genomu, RT işlemi ile çift iplikli lineer DNA şeklini alır. Bu işlemi virüs tarafından kodlanan RT enzimi gerçekleştirir. Lineer viral DNA konak hücre genomuna, viral integras ile entegre olur ve provirusu oluşturur (Fanales-Belasio ve ark., 2010; Sierra ve ark., 2005). RT için hata oranı her bir 2000 baz çifti için birdir. Kişinin hastalığı sırasında yeni şuşların ortaya çıkması genetik değişkenliğe sebep olur. Bu genetik değişkenlik bağışık yanıttan kaçışını sağlar ve virüsün patojenitesini değiştirir (Gilbert ve ark., 2003). Proviral DNA'dan genomik viral RNA ve proteinleri, konak hücrenin RNA polimeraz II enziminin yardımıyla sentezlenir. Genomdaki yapısal ve aksesuar genlerinde etkisiyle oluşan olgun virüsler, konak hücre yüzeyinden

tomurcuklanarak çıkar ya da hücreden hücreye sinsisya oluşumu ile de yayılabilir (Jouvenet ve ark., 2011). HIV'in replikasyon döngüsü Şekil 2.3'de görülmektedir.



Şekil 2.3. HIV'in konak hücrede hayat siklusu (Rockstroh JK ve ark., 2016'dan kullanılmıştır)

2.3 HIV/AIDS Epidemiyolojisi

2.3.1 Dünya da HIV/AIDS

AIDS, 1981 yılında görülmeye başladıktan sonra 10 yıl içinde 192 ülkeden bir milyondan fazla AIDS vakası bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) verilerine göre pandeminin başlangıcından 2019 sonuna kadar 75,7 milyon [55,9 milyon-100 milyon] HYB olduğu, 32,7 milyon [24,8 milyon-42,2 milyon] insan AIDS'e bağlı hastalıklardan yaşamını yitirdiği bildirilmiştir. UNAIDS verilerine göre 2019 yılında HYB sayısı 38 milyon [31,6 milyon-44,5 milyon]du. Bu hastaların 36,2 milyon [30,2 milyon-42,5 milyon] yetişkin iken, 1,8 milyon [1,3 milyon-2,2 milyon] 0-14 yaş çocuktur. Sadece Afrika kıtasında 21 milyon kişi yaşamaktadır (Tüm dünyanın %55'i). Aynı yılda HIV insidansı 1,7 milyon [1,2 milyon-2,2 milyon] kişiydi. 690 000 [500 000-970 000] insan AIDS'e bağlı hastalıklardan hayatını kaybetti.

Yeni HIV enfeksiyonları 1998'deki zirveden bu yana %40, 2010 yılından bu yana %23 oranında azaldı. 1998'de 2,8 milyondan, 2010'da 2,1 milyona ve son olarak 2019'da

1,7 milyona geriledi. 2010 yılından bu yana çocuklar arasında yeni HIV enfeksiyonları %52 oranında azalarak 310 000 seviyesinden 150 000'e düşmüştür. Doğu ve Güney Afrika (2010'dan bu yana% 38'lik bir azalma), Karayipler'de (% 29), Batı ve Orta Afrika (% 25), Batı ve Orta Avrupa (%15) ve Kuzey Amerika (% 15) oranında yeni HIV enfeksiyonlarında düşüş izlendi. Aksine, Doğu Avrupa'da ve Orta Asya'da salgın büyüyerek yeni HIV enfeksiyonları 2010 ile 2019 arasında % 72 oranında arttı. Aynı şekilde Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da (% 22) ve Latin Amerika (% 21) oranında yeni HIV enfeksiyonları arttı. AIDS'e bağlı ölümler, 2004'teki zirveden bu yana %60, 2010 yılından bu yana %39 oranında azaldı. 2019'da dünya genelinde AIDS'e bağlı hastalıklardan yaklaşık 690 000 [500 000–970 000] kişi ölürken, bu rakam 2004'te 1,7 milyon [1.2 milyon-2.4 milyon] ve 2010'da 1.1 milyon [830 000 –1.6 milyon] kişiydi. 2009 yılında 6,4 milyon kişi ART ulaşabiliyorken, 2020 haziran sonu itibarıyla 26 milyon [25,1 milyon-26,2 milyon] kişi ART'ye erişiyor. 2019 yılında HYB'in %67'si [%54-%79] tedaviye erişiyorlardı. Bunlardan 15 yaş ve üstü yetişkinlerin %68'i [%54-%80], 0-14 yaş arası çocukların ise %53'ü [%36-64] tedaviye erişti. 2019'un sonunda, düşük ve orta gelirli ülkelerde AIDS'le mücadele için ayırdıkları mali kaynak 18,6 milyar ABD dolarıdır. Bu da 2017'ye göre neredeyse 1,3 milyar ABD doları daha azdı. UNAIDS, 2020'deki AIDS ile mücadele için 26,2 milyar ABD doları gerektiğini tahmin ediyor (<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Erişim tarihi: 17.10.2021).

DSÖ'ye göre 2019 yılında, Avrupa bölgesinde bulunan 53 ülkenin 47'sinden toplam 136 449 yeni HIV tanısı bildirilmiştir (her 100 000 kişi için 15,6). Bildirilen vakaların %79'ünden sorumlu olan Doğu Avrupa iken, Batı Avrupa'da %16 ve Orta Avrupa'da % 5 saptanmıştır. Aynı şekilde insidans da Doğu Avrupa bölgesinde en yüksektir (her 100 000 kişi için 41,7); bunu Batı (her 100 000 kişi için 5,7) ve Orta Avrupa (her 100 000 kişi için 3,4) izlemektedir.

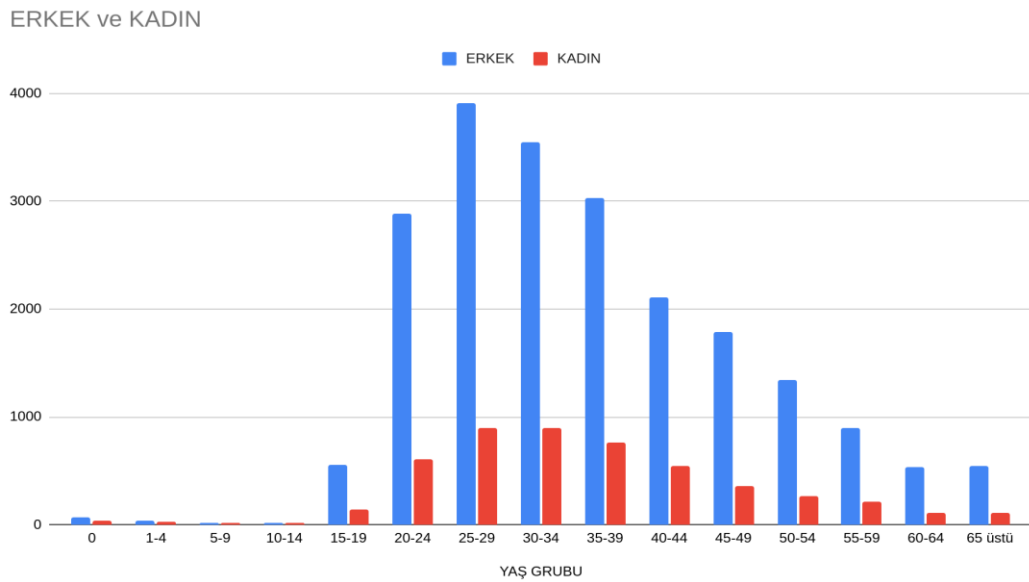
Orta Avrupa'nın epidemiye katkısı düşük gibi görünmekle birlikte, son 15 yıllık dönemde Avrupa'daki en hızlı artışın bu bölgede olduğu görülmüştür (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>. Erişim tarihi: 15.10.2021).

2.3.2 Türkiye'de HIV/AIDS

Ülkemizde ilk kez 1985 senesinde bir AIDS olgusu bildirimi yapılmıştır. Vakanın ardından Umumi Hıfzıssıhha Kanununun verdiği yetkiyle C grubu ihbarı zorunlu hastalıklar arasına alınmış ve gizlilik kurallarına uyularak bildirimine başlanmıştır. 1985 yılında toplam 3 olan olgu sayısı, 31 Ocak 2021 itibariyle toplam 26,447'dir.

Ülkemizde 1985 yılından 31 Ocak 2021 tarihine kadar doğrulaması testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 26.447 HIV (+) kişi ve 1974 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların % 81,05'i erkek, % 18,95'i kadın olup % 15,6'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş grubudur (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>)(2018). Erişim tarihi: 18.10.2021). Türkiye'deki 1985-2020 arası istatistikler Tablo 2.1'de sunulmuştur. Bu verilere göre tüm yaş gruplarında erkekler daha ön plandadır. Erkeklerdeki yoğunluk 20 ile 55 yaş arası dikkat çekmektedir. Bu grafiksel görünüm bayanlarda da benzeri bir ivmelenme göstermektedir. HIV hastalığının en yoğun olduğu yaşlar dikkate alındığında epidemiyolojisindeki cinsel aktivite ile ilişkisi net gösterilmektedir.

Tablo 2.1. HIV 'le yaşayan bireylerin 1985-2020 tarihleri arasında yaş ve cinsiyete göre dağılımı (HSGM istatistik'den kullanılmıştır)



01 Ocak - 31 Aralık 2020 tarihlerinde ise 2076 HIV (+) kişi ve 46 AIDS vakası olmak üzere toplam 2122 vaka doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiştir. Bildirilen vakaların % 84,63'ü erkek, % 15,36'sı kadındır. Vakaların % 14,13'ü yabancı uyrukludur. 2020 yılında en çok bildirim yapılan yaş grubu, 25-29 yaş grubudur. Son beş yılı değerlendirdiğimizde 2020 yılı hariç hastalık trendinde artış Tablo 2.2'de izlenmektedir. 2014 yılında HIV pozitif kişi sayısı 1917 iken, 2019 yılında 4058 ve 2020 yılında 2076 olmuştur (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (2018). Erişim tarihi: 18.10.2021).

Tablo 2.2. Türkiye’de HIV (+) ve AIDS vaka sayısının ve ölümlerin son beş yıla göre dağılımı (HSGM istatistik’den kullanılmıştır)

HIV / AIDS TOPLAM VAKA VE ÖLÜM SAYILARININ SON 5 YIL DAĞILIMI				
YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2016	2580	107	2687	14
2017	3145	126	3271	32
2018	3823	130	3953	31
2019	3927	131	4058	39
2020	2076	46	2122	24
* 31 Ocak 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vaka				

Türkiye’de vaka sayısındaki artışın nedenleri arasında HIV ile ilgili farkındalığın düşük olması, bireylerin hastalık ile ilgili güncel bilgiye erişimindeki zorluk, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve korunma yöntemleri ile ilgili eğitimlerin yetersiz olması, medya katılımının yetersiz olması, yurtdışı seyahatler (uzun yol kamyon şoförlüğü, uluslararası deniz taşımacılığı, inşaat işçiliği), ülkemizin turizm ülkesi olması, genç nüfusun ve iç göçün fazla olması, damar içi keyif verici madde kullanımındaki artış, kayıtlı olmayan seks işçilerinin fazlalığı, HIV tarama yetersizliği ve HYB’e yönelik ayrımcılığın ve damgalanmanın devam etmesi bulunmaktadır.

2.3.3 Bulaşma yolları

Avrupa’da DSÖ 2020 raporuna göre heteroseksüel bulaş %50,2, ESE’de bulaşma oranı %20,7, damar içi ilaç kullananlarda bulaş % 13, anneden bebeğe bulaş %0,7, bilinmeyen bulaş oranı ise % 15,3’dır (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2020.pdf>. Erişim tarihi: 18.10.2021). Türkiye’de yaygın bulaşma yolu korunmasız cinsel ilişkidir (%47,2). 2020 yılı resmi verilere göre heteroseksüel cinsel ilişkiyle bulaşma oranı %32,47, ESE’le bulaşma oranı % 14,75 ve damar içi ilaç kullanımı % 1,06’dır; olguların % 51,2’sinde bulaşma yolunun bilinmediği Tablo 2.3’ de bildirilmektedir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> (2018). Erişim tarihi: 18.10.2021). Türkiye’de 2011 ile 2016 yılları arasında 15 farklı merkezden 2 953 hasta dahil edildiği bir çalışmada yeni tanı konan HYB erkek ağırlıklı olması (E/K:5/1) ve ESE sayısındaki hızlı artış eğilimi dikkat çekmiştir (Erdinc ve ark., 2020).

Tablo 2.3: HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı (HSGM istatistik’den kullanılmıştır)

HIV/AIDS VAKALARININ OLASI BULAŞ YOLLARINA GÖRE DAĞILIMI (1985 - 31 Aralık 2020)		
OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
HETEROSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	9228	32,47
HOMOSEKSÜEL CİNSEL İLİŞKİ	4191	14,75
DAMAR İÇİ MADDE KULLANIMI	302	1,06
ÇOKLU BULAŞ	273	0,96
ANNEDEN BEBEĞE GEÇİŞ	192	0,68
ENFEKTE KAN TRANSFÜZYONU	131	0,46
HASTANE KAYNAKLI GEÇİŞ	80	0,28
BİLİNMIYOR	14570	51,26
TOPLAM	28421	100
* 31 Ocak 2021 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakalar		

HIV, mukozal yüzeyler üzerinden cinsel temas, HIV ile enfekte kan ve kan ürünleri transfüzyonu, enjektör paylaşımı, anneden bebeğe gebelik döneminde vertikal yolla bulaşabilmektedir (Shaw ve Hunter, 2012). HIV; sosyal öpüşme, dokunma, sarılma, aynı işyeri, ev ve odada bulunma, banyo, genel tuvalet, havuz, hamam, sauna paylaşımı, aynı telefonu kullanma, giysilerin ortak kullanımı, sigarayı paylaşma, tabak, kaşık, çatal, bıçak, bardak paylaşımı, hayvan ısırması, evcil hayvanlarla aynı ortamda bulunma ile bulaşmamaktadır. Hastalık kalıtsal değildir.

2.3.3.1 Cinsel yolla bulaş

HIV enfeksiyonunun dünyada en sık bulaş yoludur. Afrika, Güney Amerika gibi gelişmekte olan ülkelerde heteroseksüel yolla bulaş sık görülürken, Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde ESE'le bulaşma ön plandadır. Korunmasız vajinal cinsel ilişki sonrası HIV bulaş riski 5-20/10 000'dir (Garcia ve ark., 2005). Anal ilişkide bulaşma riski vajinal ilişkiye kıyasla daha fazladır. Sünnet HIV bulaşını azaltan bir uygulamadır (Gray ve ark., 2007). Kondom kullanımı en riskli cinsel ilişkide bile bulaşı en az 20 kat azaltmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı, eşlerin kondom kullanmamasına neden olduğu ve servikal vaskülaritesinin artması nedeniyle bulaş riskini arttırmaktadır. Cinsel ilişkide bulaş riskini vireminin düzeyi, cinsel ilişkinin tipi, ilişki sıklığı, mikro travmalar, cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, genital bölgede ülsere lezyon varlığı ve konağın genetik faktörleri etkilemektedir (Royce ve ark., 1997).

2.3.3.2 Kan ve kan ürünleriyle bulaş

1985 yılından beri, ülkemizde kan ve kan ürünleri HIV enfeksiyonu açısından ELISA yöntemiyle taranmaktadır. Pencere dönemindeki yanlış negatif sonuçlar nedeniyle gelişmiş ülkelerde P24 antijen testi kullanılmaktadır. P24 kullanılmasıyla bulaş riski 1/600 000 ile 1/800 000 ünite kan'a kadar düşmüştür (Lackritz ve ark., 1995). HIV ile enfekte kanın transfüzyonu sonucu bulaş riski % 90-100'dür. Tam kan, eritrosit, trombosit, lökosit ve plazma transfüzyonu ile bulaşma olurken, hepatit B aşısı, hiperimmün gamma globulin, Rh0 immunoglobulin ve hepatit B immünglobulin verilmesiyle bulaş bildirilmemiştir.

İntravenöz ilaç kullanan kişilerde özellikle enjektörlerin ortak kullanılması bulaşın en önemli nedenidir. Bulaş oranı paylaşılan kişi sayısı, enjektör paylaşım sıklığı ve bölgedeki HIV sıklığı ile ilişkilidir. Bağımlılık tedavisi, sosyal yardım programları, iğne ve enjektör değişim programları, HIV test teşviki ve eğitim çalışmaları toplumlardaki HIV bulaşını azaltmada etkili bulunmuştur (Mathers ve ark., 2010).

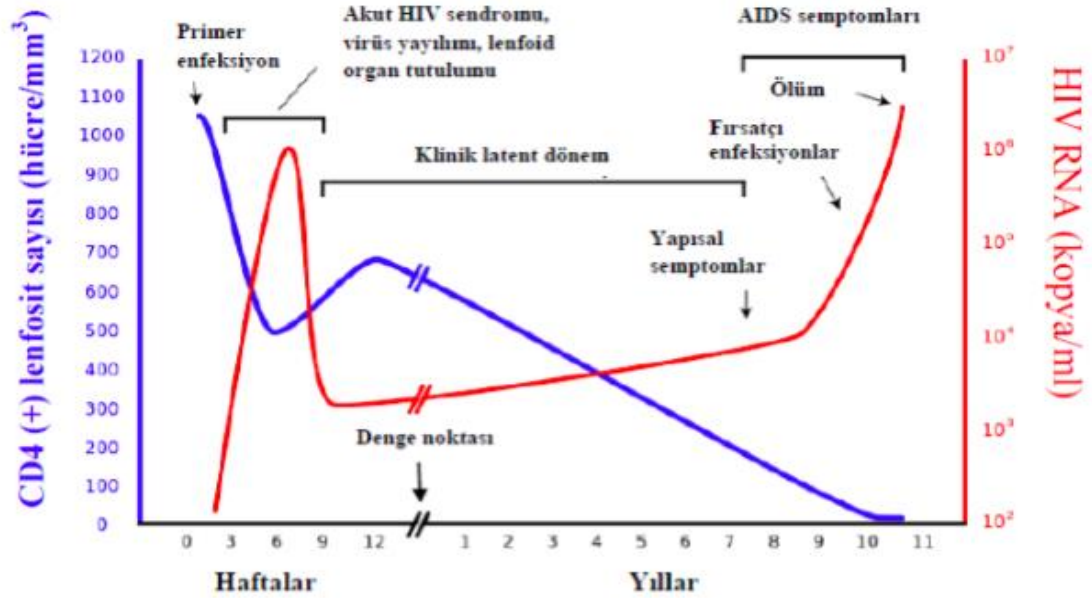
Sağlık personelinde kesici/delici alet yaralanmaları, kan ve kan ürünlerinin mukozaya veya bütünlüğü bozulmuş deriye teması sonrasında bulaş meydana gelmektedir. Hastanın viral yükü, temas süresi ve cilt-mukoza bütünlüğü bulaşta önemlidir. Kesici/delici alet yaralanmaları ile bulaş riski yaklaşık % 0,3 civarında bildirilmiştir (Henderson ve ark., 1990). Enfekte kanın bütünlüğü bozulmuş cilt ve mukozaya temas etmesi sonucunda bulaş riski ise % 0,09 olarak kabul edilmektedir (“Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis,” 2001). Serolojik sonuçlara bakılmaksızın tüm hastaların vücut sıvıları enfekte kabul edilmeli, standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmalıdır. HIV bulaş riski yüksek olması halinde, ilk 72 saat içerisinde, mümkün olduğunca erken antiretroviral profilaksi başlanmalıdır (Kuhar ve ark., 2013).

2.3.3.3 Anneden bebeğe bulaş

Anneden bebeğe gebelik döneminde, doğum sırasında veya doğum sonrası emzirme ile bulaşabilmektedir. Dünya da bebeklerin ve çocukların % 90’ı HIV enfeksiyonunu anneden bulaş yoluyla almıştır. Ülkemizde anneden bebeğe bulaşma riski % 0,68’dir. Tedavi edilmeyen annelerden bebeklerine HIV bulaşma riski % 25 civarındadır. Annenin viral yükü, CD4 T lenfosit sayısı, erken ya da uzamış doğum eylemi, anne ile fetüs kan temasını arttıran intrapartum olaylar, korioamnionit ve funisit varlığı, vajinal doğum ve uzamış membran rüptürü ile bulaş riskinin artması ilişkilendirilmiştir (Gao ve ark., 1999). Anneden bebeğe bulaşın azaltılması için prenatal dönemde her gebeye HIV testi yapılması, seropozitif gebelere acilen ART başlanması, viral baskılanma olmayan gebelerde (viral yük >1000 kopya/ml) elektif sezaryen doğum yapılması ve anne sütünün verilmemesi gereklidir (Kiwanuka ve ark., 2009).

2.4. HIV Enfeksiyonu Klinik Belirtiler ve Bulgular

HIV ile oluşan enfeksiyonlar, asemptomatik taşıyıcılıktan, yaşamı tehdit eden malignitelerin ve fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıktığı immün yetmezlik gibi farklı klinik tablolar oluşturabilir. HIV'in klinik seyri, yaş, cinsiyet, kişisel alışkanlıklar, coğrafi özellikler, ırk ve tedavi durumuna göre farklılık göstermektedir (Sterling ve Chaisson, 2015). Primer HIV enfeksiyonunun özelliği, kanda HIV-RNA düzeyinin yükselmesi ve CD4 T lenfositlerinin sayıca azalmasıdır. Viremi 6-12 ay içerisinde denge noktasına ulaşır. Tedavi edilmeyen asemptomatik olguların birçoğunda CD4 T lenfosit sayısı seneler içerisinde yavaş yavaş azalır. Semptomatik dönemin başlangıcında CD4 T lenfosit sayısındaki azalma hızlanır ve plazmadaki HIV RNA düzeyi artış gösterir. Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonlar, nörolojik komplikasyonlar, maligniteler ve ölüm riski artar (Sterling ve Chaisson, 2015). Tedavi edilmeyen olgulardaki HIV enfeksiyonunun doğal seyri Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4. HIV enfeksiyonunun doğal seyri (Moir ve ark., 2015'den değiştirilerek kullanılmıştır)

HIV enfeksiyonunun evrenmesi, güçlü ART'nin kullanıldığı günümüzde azalmış olup, daha çok epidemiyolojik olarak kullanılmaktadır. Evrenmesinin temeli, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4 T lenfosit sayısı ve yüzdesiyle, başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanmaktadır. CDC tarafından önerilen evrelemeye

Tablo 2.4’de yer verilmiştir. Bu evrelemede kullanılan klinik tablolar Tablo 2.5’te sunulmuştur.

Tablo 2.4. CDC ye göre HIV enfeksiyonunun evrenmesi, 2008

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4 T lenfosit sayısı ve oranı
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	200-499/ mm^3 veya $\%14-28$
3(AIDS)	Var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

Tablo 2.5. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri

Kategori A Asemptomatik HIV enfeksiyonu	
Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu	Persistan jeneralize lenfadenopati
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücrel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
- Basiller anjiomatozis - Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları - Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster - İdiyopatik trombositopenik purpura - Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	- Listeriyoz - Oral kılıklı lökoplaki - Orofaringeal kandidoz - Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz - Servikal displazi veya karsinoma in situ - Periferik nöropati

Tablo 2.5. CDC sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri (devamı)

Kategori C	AIDS tanımlayan hastalıklar
• Bronş, trakea veya akciğerlerde kveidoz • Özefagal kandidoz • Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları • Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi • HIV ile ilişkili ensefalopati • Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit • Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz • Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz • Kaposi sarkomu • Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz • Ekstrapulmoner kriptokokkoz • Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	• Burkitt lenfoması • İmmünoblastik lenfoma • Primer santral sinir sistemi lenfoması • Yaygın veya akciğer dışı Mycobacterium avium complex veya Mycobacterium kansasii enfeksiyonu • Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon • Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP) • Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni • Progresif multifokal lökoensefalopati • Tekrarlayan Salmonella sepsisi • Tüberküloz • Tükenmişlik sendromu • İnvaziv serviks karsinomu

HIV enfeksiyonu, bulaşma, primer HIV enfeksiyonu (akut enfeksiyon ya da serokonversiyon), asemptomatik dönem, semptomatik dönem ve fırsatçı enfeksiyonla seyreden AIDS den oluşan kronik HIV enfeksiyonundan oluşmaktadır.

2.4.1 Primer HIV-1 enfeksiyonu

HIV ile karşılaştıktan ilk 1-6 hafta içerisinde hastaların %10-60 da görülen akut retroviral sendrom olarak da adlandırılan klinik tablo gelişebilir. Bu dönemde görülen klinik bulgular, HIV enfeksiyonuna özgü olmayıp, Epstein-Barr virüs (EBV) ve CMV gibi birçok viral enfeksiyonda gelişebilir. Ateş (%96), lenfadenopati (%74), makülo papüller, ürtiker veya roseola benzeri deri döküntüleri (%70), farenjit (%70), artralji, miyalji (%54), baş ağrısı (%32), ishal (%32), bulantı, kusma (%27), kilo kaybı,

karaciğer ve dalak büyümesi (%14) görülebilir (Balslev ve ark., 1990; Pilcher ve ark., 2004). Belirti ve bulgular genellikle 2-4 hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur. Laboratuvar incelemelerinde geçici lenfopeni, lökopeni, rölatif monositoz ve trombositopeni görülür. Eritrosit sedimentasyon hızı, transaminaz ve alkalen fosfataz düzeylerinin yükselmiş olduğu görülebilir. CD8 T hücre sayılarının artması ve CD4 T hücre sayısındaki geçici düşüş nedeniyle CD4/CD8 oranı tersine döner. Kronik enfeksiyon döneminde de bu oran aynı şekilde devam eder (Pilcher ve ark., 2004).

İlk olarak primer bölgesi olan lokal lenf nodlarında HIV çoğalmaya başlar ardından kana salınır ve uzak lenf nodlarında yayılım meydana gelir. Hastalar akut enfeksiyon döneminde yüksek viremi nedeniyle son derece bulaştıdırıcıdır. Bu dönemde kazanılmış bağışıklık olmadığından, HIV doku rezervuarlarına yayılıp özellikle barsak lenfoid dokusunda yer alan CD4 T lenfositlerin yıkımı gerçekleşir. HIV erken enfeksiyonun döneminde hastalarda virüs bulunmasına rağmen antikor ve antijen saptanamamaktadır. Bu döneme pencere dönemi denir. Hastaların büyük çoğunluğunda 6-12 hafta içerisinde HIV'e karşı antikorlar geliştirir. Bu döneme de serokonversiyon dönemi denir. HIV antikorlarının ortaya çıkması ile plazma viremisi stabil bir duruma ulaşır. "Viral Eşik Değer" olarak bilinen bu dönemde pik düzeyine ulaşan plazma HIV RNA miktarı çok fazla değişmez (O'Brien, 1996). Hastalığın AIDS'e gidiş süresini viral eşik değer düzeyi belirlemektedir. Bu değer ne kadar düşükse AIDS'e gidiş süresi o kadar yavaştır (Lavreys ve ark., 2006).

Primer HIV enfeksiyonu döneminde nonspesifik klinik ve laboratuvar bulguların görülmesi ya da asemptomatik olması nedeniyle HIV enfeksiyonu tanısını bu dönemde koymak zordur ve yüksek klinik şüphe gerektirmektedir.

2.4.2 Kronik HIV-1 enfeksiyonu

Akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral eşik değer oluştuktan sonra gelen dönemdir. Bu dönem dörde ayrılır.

2.4.2.1 Kronik asemptomatik evre

Primer HIV-1 enfeksiyonunda viral eşik değere ulaştıktan sonra uzun süreli klinik (ortalama 8-10 yıl) latent döneme geçiş yapılır. Asemptomatik dönemin süresi konağın

hücrel bağışık yanıtın, virüsün alınma yolu ve virülansına bağlıdır. Bu dönemde genellikle herhangi bir belirti olmamakla birlikte, bazı vakalarda persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) görülmektedir. PJL, servikal, oksipital, submandibular ve aksiller yerleşimli en az iki bölgede olan en az 3-6 aydır devam eden lenf büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Mediastinal ve hiler lenfadenopati tipik değildir. Yapılan fizik muayenede lenf düğümleri genellikle simetrik, hareketli, ağrısız, lastik kıvamında olup 0,5-2 cm çapında saptanır. PJL'nin temel nedeni, CD4 T hücreleri tarafından lenf düğümlerinin hızlı bir şekilde infiltre edilmesidir. Histopatolojik inceleme yapılırsa genellikle foliküler hiperplazi saptanır. HIV enfeksiyonunun doğal seyri, PJL bulunan ve bulunmayan kişiler arasında farklı değildir (Murray ve ark., 1989; Osmond ve ark., 1987). Hastada ciddi immünsüpresyon ya da AIDS tanımlayıcı klinik belirtiler yoksa simetrik lenfadenopati için ileri inceleme genellikle gerekmez. Lenfoid dokuda viral replikasyon ve yıkım sürdüğü için periferik kandaki virüs yükü genellikle sabit kalır (Henrard ve ark., 1995). Asemptomatik dönemde bulaştırıcılık devam eder.

2.4.2.2 Semptomatik kronik enfeksiyon

Kronik enfeksiyon döneminde, hastaların çoğu PJL dışında asemptomatiktir. Ancak CD4 T lenfosit sayısının düşmesiyle (200 -500 hücre/mm³) deri ve mukozada klinik tablolar gelişir. Tekrarlayan oral veya vulvovajinal kandidiyazis, zona, oral tüylü lökoplaki, seboreik dermatit sık görülen bulgulardır. Hastalarda subfebril ateş, gece terlemeleri ve halsizlik görülebilir. Bu dönemde hastalarda varisella zoster, human papilloma virüs ve herpes simpleks enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddeti artar. Hepatit B ve C, sifiliz, pnömokoksik pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyonların sıklığı da artmıştır (Hanson ve ark., 1995).

2.4.2.3 AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu

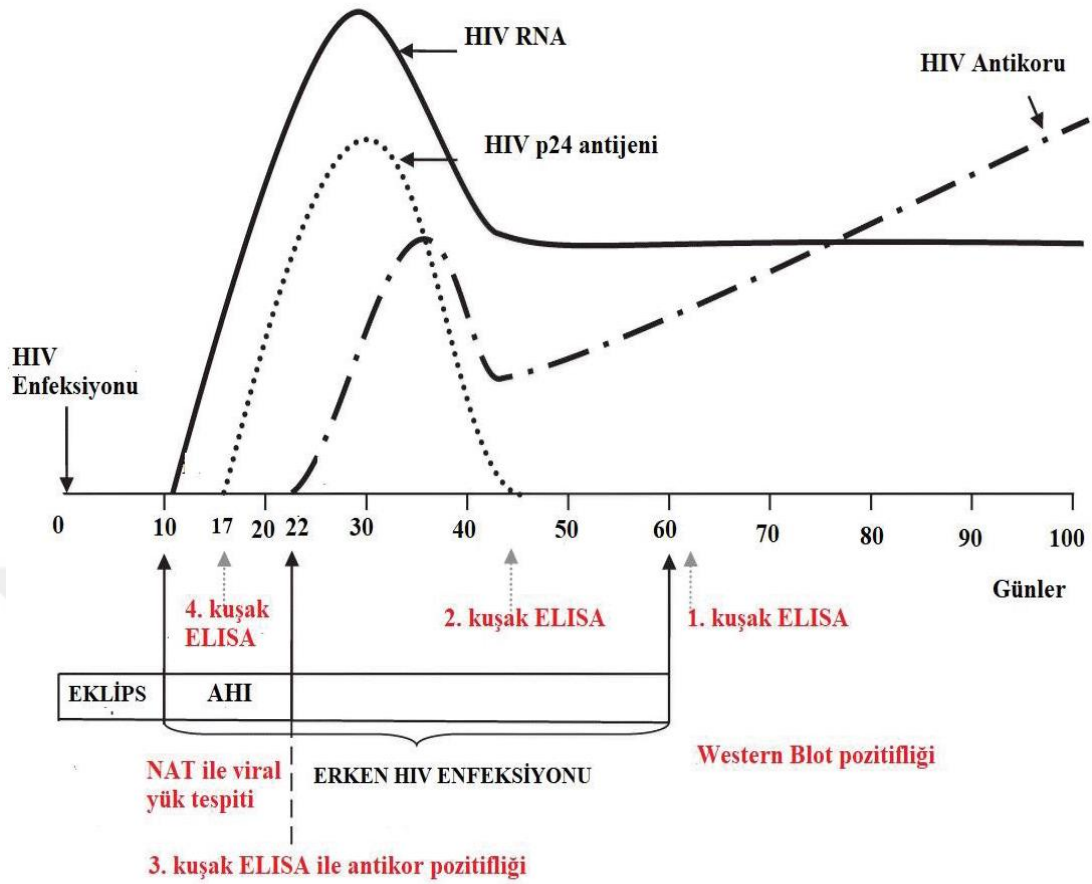
AIDS, kronik HBV enfeksiyonunda viral replikasyonun sürmesi nedeniyle CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve/ya AIDS tanımlayan klinik tablolardan birinin bulunması ile tanımlanır. Ciddi immun yetmezlik durumunda ağır seyreden fırsatçı enfeksiyonlar, kaposi sarkomu, ensefalopati, tükenme sendromu ve malignansiler görülebilir.(bakınız Tablo 2.5) HIV hastalarında PJP en sık görülen AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyondur. HIV enfeksiyonunun tüm evrelerinde

görülebilen *mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonları bu evrede daha sık görülmektedir. AIDS aşamasında anemi, lenfopeni, lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar sık görülmektedir. Tedavi edilemeyen hastalarda AIDS gelişme süresi ortalama 10-11 yıldır (Kuşkucu ve ark., 2017).

CD4 T lenfosit sayısı azaldıkça klinik bulgular daha sık ve şiddetli görülmeye başlar. CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, hastalığın en ağır dönemine ileri HIV enfeksiyonu denir. CMV retinitisi ve yaygın *mycobacterium avium complex* enfeksiyonu gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir. Bu dönemde uygun ART kullanılmadığında ortalama yaşam süresi 12 ile 18 aydır (Marrazzo ve ark., 2014).

2.5 HIV Laboratuvar Tanı Belirteçleri

UNAIDS'e göre 2025 yılına kadar tüm popülasyon ve yaş gruplarında % 95–% 95–% 95 hedefleri konuldu. Bu hedefler HYB'in % 95'inin belirlenmesi, % 95'inin uygun ART alması ve bu kişilerin % 95'inde viral baskılanmanın sağlanması amaçlanmaktadır. UNAIDS, HIV ile enfekte kişilerin % 81'nin enfekte olduklarını bildiklerini tahmin etmektedir (<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Erişim tarihi: 17.10.2021). HYB'in erken tanı alıp, uygun ART'ye ulaşması hastalığın kontrolünde önemli rol oynar (Zhang ve ark., 2016). HIV enfeksiyonunun doğal seyri esnasında tanı yöntemlerinin günlere göre kullanımı Şekil 2.5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. HIV enfeksiyonu sürecinde in vitro tanı metotlarının günlere göre kullanımı (Branson ve ark., 2014’den değiştirilerek kullanılmıştır) (AHI: Akut HIV enfeksiyonu, NAT: Nükleik asit amplifikasyon testi)

HIV bulaştıktan sonra ilk sekiz-on günlük dönemde enfeksiyonun saptanmasına yönelik herhangi bir tanı metodu bulunmamaktadır. Bu dönem eklips dönemi olarak bilinir. Eklips döneminin süresi konağın immün yanıtı ve genetik özelliklerine, virüsün genetik yapısına, oluşan antijene/antikora göre değişir. Bu döneminin bittiği, bulaşmadan ortalama 10 gün sonrasında NAT ile viral RNA’nın, bulaşmadan 14-20 gün sonrasında ise ELISA ile p24 antijeninin tespiti yapılabilir. P24 antijenemisi geçicidir. Eklips dönemi ardından henüz antikorların saptanamadığı bu dönem akut HIV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Viral replikasyonun çok hızlı olduğu bu dönemde bulaştırıcılık oldukça fazladır. Serolojik testlerle HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının saptanması serokonversiyon döneminin bittiğini göstermektedir. IgM sınıfı antikorlar viral RNA’nın saptanmasından 10-13 gün, p24 antijenemisinden 3-5

gün sonra tespit edilir. En son pozitifleşen IgG sınıfı antikorlar daha geç ortaya çıkar ama enfeksiyon boyunca kalıcıdır (Branson ve ark., 2014).

2.5.1 Serolojik testler

HIV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan testlerdir. ELİSA testleri tarama amacıyla, Western Blot (WB), Line-immunoassay (LİA), indirekt immünfloresan antikor testi (IFA), HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri gibi antikor saptayan testler ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır.

ELİSA 1985 yılında ilk kullanıldığından bu yana sürekli geliştirilmektedir. Bir ve ikinci kuşak ELİSA sadece Ig G sınıfı antikorları saptayabilirken, üç ve dördüncü kuşak ELİSA hem IgM hem IgG yi saptayabilir. Günümüzde HIV-1 p24 antijenini ile HIV-1 ve HIV-2 karşı oluşan IgM ve IgG antikorlarını birlikte saptayabilen “combo test” olarak adlandırılan dördüncü kuşak ELISA testlerinin kullanımı önerilmektedir. Bu testlerinin avantajları, HIV varlığını enfeksiyonun 14. gününden itibaren saptayabilmeleri, maliyet etkin olması, duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olmasıdır. Ancak teknik ve biyolojik nedenlerle yalancı pozitiflik ya da negatiflik izlenebilmektedir. Birinci basamak (tarama) testi olarak kullanılması uygun testlerdir (Branson ve ark., 2014; Çobanoğlu, 2018).

WB gag, pol ve env proteinlerine karşı serolojik reaktivitenin olup olmadığını saptayan bir yöntemdir. Özgüllüğü > %99 olduğu için yıllarca HIV enfeksiyonunda doğrulama testi olarak kullanıldı. Diğer önemli doğrulama yöntemlerinden biri olan LİA, WB’nin modifiye edilmiş halidir. Bu yöntemde HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını aynı çalışmada gösterebilmektedir. Aynı zamanda WB’dan daha az yalancı sonuçlara yol açar (Simonetti ve ark., 2015).

CDC tarafından 2014 senesinde HIV tanı ve doğrulama algoritması güncellenerek WB testlerinin yerine HIV1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri kullanılması önerilmiştir. *Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA)* lateral-flow metoduna dayalı hızlı ELISA testi olarak ilk kullanılmaya başlanmıştır. Bu testte HIV-1’in sentetik ya da rekombinant gp41 ve HIV-2’nin sentetik gp36 peptidleri üç farklı noktada bulunmaktadır. İki test noktasında antijen-

antikor kompleksi oluşursa, mor renklenme olur ve test pozitif kabul edilir. WB ile kıyaslandığında duyarlılık ve özgüllüğü benzer iken, kuşkulu sonuçlar daha az ve çok daha hızlı sonuç verir. Aynı zamanda testin kullanımı WB'a göre daha kolaydır. İkinci bir hızlı doğrulama testi olarak *Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA)* kitleri daha sonra kullanıma sunulmuştur. Bu testte de HIV-1'e özgü gp41, gp160, gp31, p24 bulunurken, HIV-2'ye özgü gp36, gp140 peptidleri farklı bantlarda bulunmaktadır. İki farklı bant reaktifliği saptandığında test pozitif kabul edilir. DSÖ tarafından 2017 yılında HIV doğrulama testi olarak önerilen kitler arasına girmiştir (Branson ve ark., 2014; Çobanoğlu, 2018; Demir ve ark., 2021).

2.5.2 Moleküler testler

Akut HIV enfeksiyonunda, 18 aydan küçük bebeklerde HIV enfeksiyonunun tanısında, HYB'in tedavi takibinde ve prognoz değerlendirmesinde kullanılır. HIV RNA veya DNA'nın düzeyini belirlenmek için geçerli üç yöntem kullanılmaktadır; bunlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dallı DNA ve nükleik asit dizileme temelli amplifikasyon testleridir (Kuşkucu ve ark., 2017; Tang ve Ou, 2012). Moleküler testlerin en önemli dezavantajları; pahalı olması, ileri teknoloji cihaz ve laboratuvar koşulları ve deneyimli personel gerektirmektedir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılmamalıdır (Tang ve Ou, 2012).

2.5.3 Direnç testleri

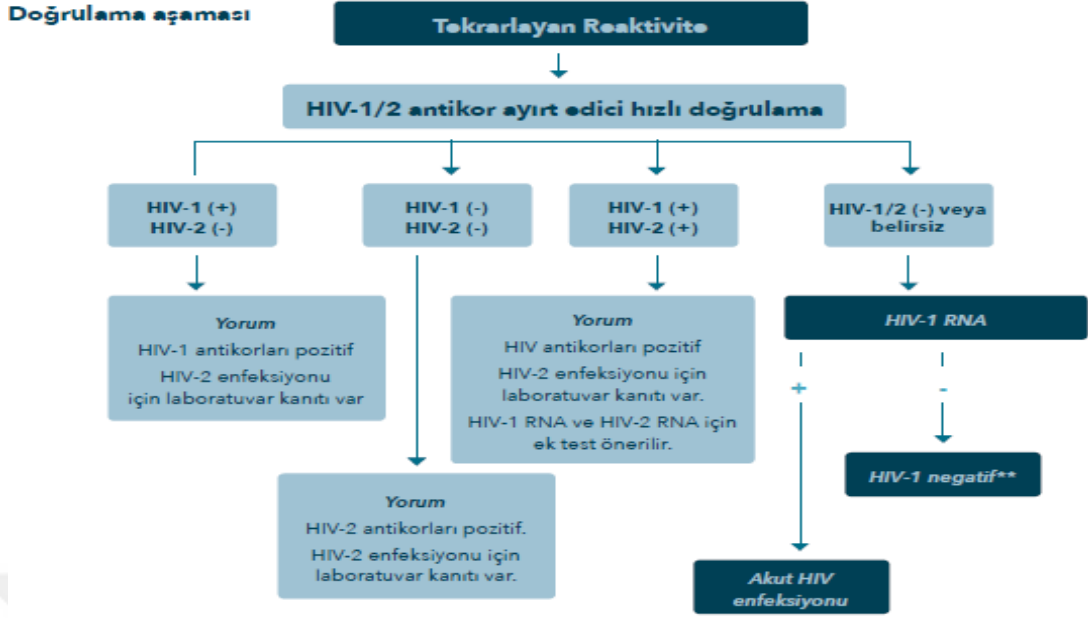
ART'ye karşı direnç olup olmadığını saptamak için genotipik ve fenotipik direnç testleri kullanılır. Fenotipik testler ilaç duyarlılık testleridir. Hücre kültüründe, ilacın varlığında virüsün replikasyonunu inhibe eden ilaç konsantrasyonu in vitro olarak belirlenir. Uygulaması daha kompleks, uzun sürede sonuçlanan ve maliyeti daha yüksektir (Clutter ve ark., 2016). Genotipik testlerde, ilaç direnci ilişkili mutasyonlar araştırılır. Direnç ile ilişkili mutasyonlar DNA dizi analizi, hibridizasyon temelli testler ve real time PCR gibi yöntemlerle saptanabilmektedir. Genotipik testler daha hızlı, daha ucuz olduğu için daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak direnci dolaylı olarak göstermesi ve sonuçları yorumlaması hala netleştirilmemiştir. Genotipik ilaç direnci testi tanı aldıktan hemen sonra ya da ART'ye başlanmadan önce yapılmalıdır.

DSÖ ve CDC, HIV enfeksiyonu tanısında iki aşamalı yaklaşım önermektedir. Öncelikle tarama testi yapıp, pozitif sonuçları reaktif olarak adlandırılır. Reaktif tüm sonuçlar için doğrulama testi yapılmalıdır. Doğrulama testinde pozitif sonuçların ise pozitif olarak tanımlanması önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun varlığı, ancak doğrulama testi sonucunun pozitif olması halinde kanıtlanmış olur (Bentsen ve ark., 2011; Branson ve ark., 2014).

```

graph TD
    A[4. Kuşak ELISA] --> B[Non-reaktif]
    A --> C[Reaktif]
    
    B --> D["*Akut HIV enfeksiyonu ile ilişkili bulgu ve  
belirti ve/veya  
* Kısa süre önce riskli temas öyküsü"]
    D --> E[YOK]
    D --> F[VAR]
    E --> G["Test Sonucu - Negatif  
Yorum  
Örnek p24 antijen ve HIV-1/2 antikorları  
açısından negatiftir.  
HIV enfeksiyonuna  
ait laboratuvar kanıtı  
yoktur."]
    F --> H[HIV-1 RNA]
    F --> I[ELISA non-reaktif]
    H --> J[Negatif]
    H --> K[Pozitif]
    J --> L["Test Sonucu - HIV-1 Negatif  
Yorum  
HIV-1 enfeksiyonuna ait kanıt yoktur.  
HIV-2 şüphesi varsa HIV-2 RNA araştırılır."]
    K --> M[Akut HIV-1 enfeksiyonu]
    I --> N["Test Sonucu - HIV-1 Negatif  
Yorum  
p24 antijeni ve HIV-1/2 antikorları  
açısından negatiftir.  
Temas öyküsünün 1 ve 3. ayında tekrar  
test edilmelidir."]
    
    C --> O["Aynı kitle aynı/farklı günlerde iki kez ELISA  
tekrar edilir (Tekrarlardan birisi aynı tüpten  
alınan kanla yapılmalıdır) **"]
    O --> P[Her ikisi de non-reaktif]
    O --> Q[En az birisi reaktif]
    P --> R["Test Sonucu - Negatif  
Yorum  
Teknik sorun ya  
da örnek karışma  
olasılığını dışlamak  
koşulu ile sonuç  
negatiftir."]
    Q --> S[ ]
    style S fill:none,stroke:none
    S --> T[ ]
    style T fill:none,stroke:none
    T --> U[ ]
    style U fill:none,stroke:none
    U --> V[ ]
    style V fill:none,stroke:none
    V --> W[ ]
    style W fill:none,stroke:none
    W --> X[ ]
    style X fill:none,stroke:none
    X --> Y[ ]
    style Y fill:none,stroke:none
    Y --> Z[ ]
    style Z fill:none,stroke:none
    Z --> AA[ ]
    style AA fill:none,stroke:none
    AA --> AB[ ]
    style AB fill:none,stroke:none
    AB --> AC[ ]
    style AC fill:none,stroke:none
    AC --> AD[ ]
    style AD fill:none,stroke:none
    AD --> AE[ ]
    style AE fill:none,stroke:none
    AE --> AF[ ]
    style AF fill:none,stroke:none
    AF --> AG[ ]
    style AG fill:none,stroke:none
    AG --> AH[ ]
    style AH fill:none,stroke:none
    AH --> AI[ ]
    style AI fill:none,stroke:none
    AI --> AJ[ ]
    style AJ fill:none,stroke:none
    AJ --> AK[ ]
    style AK fill:none,stroke:none
    AK --> AL[ ]
    style AL fill:none,stroke:none
    AL --> AM[ ]
    style AM fill:none,stroke:none
    AM --> AN[ ]
    style AN fill:none,stroke:none
    AN --> AO[ ]
    style AO fill:none,stroke:none
    AO --> AP[ ]
    style AP fill:none,stroke:none
    AP --> AQ[ ]
    style AQ fill:none,stroke:none
    AQ --> AR[ ]
    style AR fill:none,stroke:none
    AR --> AS[ ]
    style AS fill:none,stroke:none
    AS --> AT[ ]
    style AT fill:none,stroke:none
    AT --> AU[ ]
    style AU fill:none,stroke:none
    AU --> AV[ ]
    style AV fill:none,stroke:none
    AV --> AW[ ]
    style AW fill:none,stroke:none
    AW --> AX[ ]
    style AX fill:none,stroke:none
    AX --> AY[ ]
    style AY fill:none,stroke:none
    AY --> AZ[ ]
    style AZ fill:none,stroke:none
    AZ --> BA[ ]
    style BA fill:none,stroke:none
    BA --> BB[ ]
    style BB fill:none,stroke:none
    BB --> BC[ ]
    style BC fill:none,stroke:none
    BC --> BD[ ]
    style BD fill:none,stroke:none
    BD --> BE[ ]
    style BE fill:none,stroke:none
    BE --> BF[ ]
    style BF fill:none,stroke:none
    BF --> BG[ ]
    style BG fill:none,stroke:none
    BG --> BH[ ]
    style BH fill:none,stroke:none
    BH --> BI[ ]
    style BI fill:none,stroke:none
    BI --> BJ[ ]
    style BJ fill:none,stroke:none
    BJ --> BK[ ]
    style BK fill:none,stroke:none
    BK --> BL[ ]
    style BL fill:none,stroke:none
    BL --> BM[ ]
    style BM fill:none,stroke:none
    BM --> BN[ ]
    style BN fill:none,stroke:none
    BN --> BO[ ]
    style BO fill:none,stroke:none
    BO --> BP[ ]
    style BP fill:none,stroke:none
    BP --> BQ[ ]
    style BQ fill:none,stroke:none
    BQ --> BR[ ]
    style BR fill:none,stroke:none
    BR --> BS[ ]
    style BS fill:none,stroke:none
    BS --> BT[ ]
    style BT fill:none,stroke:none
    BT --> BU[ ]
    style BU fill:none,stroke:none
    BU --> BV[ ]
    style BV fill:none,stroke:none
    BV --> BW[ ]
    style BW fill:none,stroke:none
    BW --> BX[ ]
    style BX fill:none,stroke:none
    BX --> BY[ ]
    style BY fill:none,stroke:none
    BY --> BZ[ ]
    style BZ fill:none,stroke:none
    BZ --> CA[ ]
    style CA fill:none,stroke:none
    CA --> CB[ ]
    style CB fill:none,stroke:none
    CB --> CC[ ]
    style CC fill:none,stroke:none
    CC --> CD[ ]
    style CD fill:none,stroke:none
    CD --> CE[ ]
    style CE fill:none,stroke:none
    CE --> CF[ ]
    style CF fill:none,stroke:none
    CF --> CG[ ]
    style CG fill:none,stroke:none
    CG --> CH[ ]
    style CH fill:none,stroke:none
    CH --> CI[ ]
    style CI fill:none,stroke:none
    CI --> CJ[ ]
    style CJ fill:none,stroke:none
    CJ --> CK[ ]
    style CK fill:none,stroke:none
    CK --> CL[ ]
    style CL fill:none,stroke:none
    CL --> CM[ ]
    style CM fill:none,stroke:none
    CM --> CN[ ]
    style CN fill:none,stroke:none
    CN --> CO[ ]
    style CO fill:none,stroke:none
    CO --> CP[ ]
    style CP fill:none,stroke:none
    CP --> CQ[ ]
    style CQ fill:none,stroke:none
    CQ --> CR[ ]
    style CR fill:none,stroke:none
    CR --> CS[ ]
    style CS fill:none,stroke:none
    CS --> CT[ ]
    style CT fill:none,stroke:none
    CT --> CU[ ]
    style CU fill:none,stroke:none
    CU --> CV[ ]
    style CV fill:none,stroke:none
    CV --> CW[ ]
    style CW fill:none,stroke:none
    CW --> CX[ ]
    style CX fill:none,stroke:none
    CX --> CY[ ]
    style CY fill:none,stroke:none
    CY --> CZ[ ]
    style CZ fill:none,stroke:none
    CZ --> DA[ ]
    style DA fill:none,stroke:none
    DA --> DB[ ]
    style DB fill:none,stroke:none
    DB --> DC[ ]
    style DC fill:none,stroke:none
    DC --> DD[ ]
    style DD fill:none,stroke:none
    DD --> DE[ ]
    style DE fill:none,stroke:none
    DE --> DF[ ]
    style DF fill:none,stroke:none
    DF --> DG[ ]
    style DG fill:none,stroke:none
    DG --> DH[ ]
    style DH fill:none,stroke:none
    DH --> DI[ ]
    style DI fill:none,stroke:none
    DI --> DJ[ ]
    style DJ fill:none,stroke:none
    DJ --> DK[ ]
    style DK fill:none,stroke:none
    DK --> DL[ ]
    style DL fill:none,stroke:none
    DL --> DM[ ]
    style DM fill:none,stroke:none
    DM --> DN[ ]
    style DN fill:none,stroke:none
    DN --> DO[ ]
    style DO fill:none,stroke:none
    DO --> DP[ ]
    style DP fill:none,stroke:none
    DP --> DQ[ ]
    style DQ fill:none,stroke:none
    DQ --> DR[ ]
    style DR fill:none,stroke:none
    DR --> DS[ ]
    style DS fill:none,stroke:none
    DS --> DT[ ]
    style DT fill:none,stroke:none
    DT --> DU[ ]
    style DU fill:none,stroke:none
    DU --> DV[ ]
    style DV fill:none,stroke:none
    DV --> DW[ ]
    style DW fill:none,stroke:none
    DW --> DX[ ]
    style DX fill:none,stroke:none
    DX --> DY[ ]
    style DY fill:none,stroke:none
    DY --> DZ[ ]
    style DZ fill:none,stroke:none
    DZ --> EA[ ]
    style EA fill:none,stroke:none
    EA --> EB[ ]
    style EB fill:none,stroke:none
    EB --> EC[ ]
    style EC fill:none,stroke:none
    EC --> ED[ ]
    style ED fill:none,stroke:none
    ED --> EE[ ]
    style EE fill:none,stroke:none
    EE --> EF[ ]
    style EF fill:none,stroke:none
    EF --> EG[ ]
    style EG fill:none,stroke:none
    EG --> EH[ ]
    style EH fill:none,stroke:none
    EH --> EI[ ]
    style EI fill:none,stroke:none
    EI --> EJ[ ]
    style EJ fill:none,stroke:none
    EJ --> EK[ ]
    style EK fill:none,stroke:none
    EK --> EL[ ]
    style EL fill:none,stroke:none
    EL --> EM[ ]
    style EM fill:none,stroke:none
    EM --> EN[ ]
    style EN fill:none,stroke:none
    EN --> EO[ ]
    style EO fill:none,stroke:none
    EO --> EP[ ]
    style EP fill:none,stroke:none
    EP --> EQ[ ]
    style EQ fill:none,stroke:none
    EQ --> ER[ ]
    style ER fill:none,stroke:none
    ER --> ES[ ]
    style ES fill:none,stroke:none
    ES --> ET[ ]
    style ET fill:none,stroke:none
    ET --> EU[ ]
    style EU fill:none,stroke:none
    EU --> EV[ ]
    style EV fill:none,stroke:none
    EV --> EW[ ]
    style EW fill:none,stroke:none
    EW --> EX[ ]
    style EX fill:none,stroke:none
    EX --> EY[ ]
    style EY fill:none,stroke:none
    EY --> EZ[ ]
    style EZ fill:none,stroke:none
    EZ --> FA[ ]
    style FA fill:none,stroke:none
    FA --> FB[ ]
    style FB fill:none,stroke:none
    FB --> FC[ ]
    style FC fill:none,stroke:none
    FC --> FD[ ]
    style FD fill:none,stroke:none
    FD --> FE[ ]
    style FE fill:none,stroke:none
    FE --> FF[ ]
    style FF fill:none,stroke:none
    FF --> FG[ ]
    style FG fill:none,stroke:none
    FG --> FH[ ]
    style FH fill:none,stroke:none
    FH --> FI[ ]
    style FI fill:none,stroke:none
    FI --> FJ[ ]
    style FJ fill:none,stroke:none
    FJ --> FK[ ]
    style FK fill:none,stroke:none
    FK --> FL[ ]
    style FL fill:none,stroke:none
    FL --> FM[ ]
    style FM fill:none,stroke:none
    FM --> FN[ ]
    style FN fill:none,stroke:none
    FN --> FO[ ]
    style FO fill:none,stroke:none
    FO --> FP[ ]
    style FP fill:none,stroke:none
    FP --> FQ[ ]
    style FQ fill:none,stroke:none
    FQ --> FR[ ]
    style FR fill:none,stroke:none
    FR --> FS[ ]
    style FS fill:none,stroke:none
    FS --> FT[ ]
    style FT fill:none,stroke:none
    FT --> FU[ ]
    style FU fill:none,stroke:none
    FU --> FV[ ]
    style FV fill:none,stroke:none
    FV --> FW[ ]
    style FW fill:none,stroke:none
    FW --> FX[ ]
    style FX fill:none,stroke:none
    FX --> FY[ ]
    style FY fill:none,stroke:none
    FY --> FZ[ ]
    style FZ fill:none,stroke:none
    FZ --> GA[ ]
    style GA fill:none,stroke:none
    GA --> GB[ ]
    style GB fill:none,stroke:none
    GB --> GC[ ]
    style GC fill:none,stroke:none
    GC --> GD[ ]
    style GD fill:none,stroke:none
    GD --> GE[ ]
    style GE fill:none,stroke:none
    GE --> GF[ ]
    style GF fill:none,stroke:none
    GF --> GG[ ]
    style GG fill:none,stroke:none
    GG --> GH[ ]
    style GH fill:none,stroke:none
    GH --> GI[ ]
    style GI fill:none,stroke:none
    GI --> GJ[ ]
    style GJ fill:none,stroke:none
    GJ --> GK[ ]
    style GK fill:none,stroke:none
    GK --> GL[ ]
    style GL fill:none,stroke:none
    GL --> GM[ ]
    style GM fill:none,stroke:none
    GM --> GN[ ]
    style GN fill:none,stroke:none
    GN --> GO[ ]
    style GO fill:none,stroke:none
    GO --> GP[ ]
    style GP fill:none,stroke:none
    GP --> GQ[ ]
    style GQ fill:none,stroke:none
    GQ --> GR[ ]
    style GR fill:none,stroke:none
    GR --> GS[ ]
    style GS fill:none,stroke:none
    GS --> GT[ ]
    style GT fill:none,stroke:none
    GT --> GU[ ]
    style GU fill:none,stroke:none
    GU --> GV[ ]
    style GV fill:none,stroke:none
    GV --> GW[ ]
    style
```

Şekil 2.6. HIV enfeksiyonu tarama ve doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma 2018



Şekil 2.6. HIV enfeksiyonu tarama ve doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma 2018 (devam)

Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için, doğrudan virüsü tespit eden moleküler testler kullanılmalıdır. Perinatal HIV teması olan yenidoğanlarda moleküler testlerin doğumdan sonra 14 – 21 gün, 1 – 2 ay ve 4 – 6 ay arasında bakılması önerilmektedir. Özellikle perinatal HIV geçişi açısından yüksek riskli olan yenidoğanlarda doğumda bakılan teste ilaveten HIV RNA bakılması düşünülmelidir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf. Erişim tarihi: 18.10.2021).

2.6 HIV ile Yaşayan Bireylerde Tedavi Öncesi ve Sonrası İzlem

Hastanın doğrulanmış HIV enfeksiyonu tanısı aldığı tarih, bulaş için yüksek riskli (korunmasız cinsel temas, ortak enjektör kullanımı gibi) davranış tarihi, akut retroviral sendrom benzeri semptom ve bulgular sorgulanmalıdır. Buna göre tahmini bulaş zamanı not edilmelidir. Cinsel öyküde cinsel yönelimi öğrenilmelidir. Partnerleri, partnerlerinin durumu, partnerine hastalığını söyleyip söylemediği, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan (CYBE) korunma yöntemleri kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Bu esnada CYBE'ler için bulaş riskini azaltmaya yönelik

danışmanlık hizmeti verilmelidir. Danışmanlık hizmeti HIV bulaşını engellemeye ve diğer CYBE'lerden korunmaya odaklanmalıdır. Genel tıbbi öykü alınır. Belirtiler varsa öykü o yönde derinleştirilir. HIV ile ilişkili komplikasyon (fırsatçı enfeksiyon, AIDS) ve yandaş hastalıkları (maligniteler, diyabet, kronik iskemik kalp hastalığı ve hiperlipidemi) sorgulanmalıdır. Kadın hastada gebelik ve çocuk durumu mutlaka sorgulanıp, gebelik durumunda hızlıca ART başlanıp bulaş riski azaltılmalıdır. Çocuklarda taranmalıdır. Tedavi deneyimli hastada en yüksek viral yük, en düşük CD4 T hücre sayısı, alınan ART kombinasyonları, tedavi süresi, tedavi değişiklikleri ve nedenleri, tedaviye CD4 T hücre ve viral yük yanıtı, ilaç yan etkileri, tedavi uyumuna engel olan durumlar ve eğer varsa önceki ilaç direnç testi sonuçları öğrenilmelidir (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf. Erişim tarihi: 18.10.2021). Özgeçmişinde suçiçeği veya zona geçirip geçirmediği, tüberküloz hastalığı geçirme öyküsü veya tüberkülozlu kişi ile temas öyküsü varsa not edilmelidir. Genel aşı öyküsü alınıp, erişkin aşılanma durumu gözden geçirilmelidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (üretal akıntı, ülser) ve jinekolojik problemler sorgulanmalıdır.

Hastanın yakınması olmasa da tam bir sistemik muayene yapılır. Hastalarda kaposi sarkomu, psoriasis ve fungal enfeksiyon olup olmadığına dikkat edilmelidir. CD4 T hücre sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda CMV retiniti açısından göz muayenesi yapılmalıdır(<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani>

[Tedavi Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani_Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf). Erişim tarihi: 18.10.2021). HIV enfeksiyonu olan hastanın ilk vizitinde istenen laboratuvar testlerinin amacı, hastayı enfekte eden virüsün yükü ve direnç durumu, hastanın bağışıklık ve organ fonksiyonlarının durumunu belirlemektir. Bu amaçla yapılacak testler tam kan sayımı, biyokimyasal testler, HIV RNA düzeyi, CD4/CD8 T lenfosit sayısı ve yüzdesi, HIV direnç testleri, akciğer grafisi ve HLA-B5701 allel varlığının araştırılmalıdır. Serumda biyokimyasal parametreler; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, insülin, üre, kreatinin, total bilirubin, trigliserid (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), tam idrar tetkiki, hepatit A, B ve C, sifiliz, varisella zoster, kızamık, kızamıkçık, CMV, toksoplazma serolojisi bakılmalıdır

(<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/tests-initial-assessment-and-follow?view=full>. Erişim tarihi: 5.11.2021).

HIV enfeksiyonuna özgü testleri incelediğimizde plazma HIV RNA düzeyi ve CD4 T hücre sayısının önemi daha fazladır. Plazma HIV RNA düzeyinin alt sınır değerleri 20-75 kopya/ml arasında değişmektedir. Viral baskılama, hastanın viral yükünün sürekli olarak testin saptama sınırının altında olmasıdır. DHHS rehberi virolojik başarısızlığı, HIV RNA>200 kopya/ml olarak tanımlamaktadır. Viral yük, aşılamalar, ilaç etkileşimleri ve araya giren bazı hastalıklarla geçici olarak yükselebilir. O nedenle bu yükseklikleri seri ölçümlerle doğrulamak gereklidir. HIV RNA düzeyine, ART başlandığında veya tedavi değişikliği yapıldığında, viral yük testin saptama düzeyinin altına inene dek her 4-8 haftada bir bakılmalıdır. Viral baskılanmanın sağlandığı stabil hastalarda HIV RNA bakılma sıklığı her 3-4 ayda bir olmalıdır. Viral yükü 2-3 yıl boyunca baskılanmış, immünolojik ve klinik olarak stabil hastalarda bu aralık 6 aya çıkabilir. CD4 T hücre sayısı, hastalığın evresini, fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi gereğini ve ART'ye yanıtı değerlendirmede önemlidir. ART ile birlikte immünolojik düzelmenin göstergesidir. CD4 T hücre sayısı genellikle 3-6 ayda bir takip edilmelidir. Viral baskılanma sağlanmış hastalarda, CD4 T hücre sayısı >300 hücre/mm3 saptanmışsa, klinik durumunda bir değişiklik olmadıkça her 6-12 ayda bir bakılması yeterlidir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani>

[Tedavi Rehberi/HIV AIDS Tani Tedavi Rehberi Yeni.pdf](#). Erişim tarihi: 18.10.2021; <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/plasma-hiv-1-rna-viral-load-and-cd4-count-monitoring?view=full>. Erişim tarihi: 5.11.2021).

ART başlamadan önce ve başladıktan 1-3 ay sonra açlık kan glukozu, hemoglobin A1c ve açlık lipid seviyelerine bakılmalıdır. Postmenopozal kadınlarda ve ≥ 50 yaş erkeklerde osteoporoz taraması için bazal kemik dansitometresi yapılmalıdır (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/hiv-and-older-person?view=full>. Erişim tarihi: 5.11.2021).

DSÖ, tedaviye bağlılığın her hasta görüşmesinde değerlendirilmesini ve desteklenmesini önermektedir. Klinisyen hastayı, yargılamadan ve yapıcı

davranmalıdır. Kılavuzlar, tedavi yanıtını değerlendirmek ve tedavi başarısızlığını saptamak için viral yükü 3-6 ay aralıklarla izlemeyi önermektedir. Başka bir öneri, hastalara son poliklinik başvurusundan bu yana kaç doz ilaç kaçırdıklarını sormak yardımcı olabilir. Aynı zamanda eczane kayıtlarını incelemek ilaçların kullanımına dair bilgi sağlar.

2.7 Antiretroviral Tedavi

Asemptomatik HIV enfeksiyonu dahil olmak üzere doğrulanmış HYB’de olabildiğince erken ART başlanmalıdır. Bu sayede, etkin viral baskılanma, immünolojik düzelme, yaşam süresi ve kalitesinde artma sağlanırken, fırsatçı enfeksiyon ve malignite gibi komplikasyonların gelişme riski ve toplumda HIV enfeksiyon yayılımı azalır (“Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents,” 2009). Tüm uluslararası rehberlerde CD4 sayısından bağımsız olarak herkese ART önerilmektedir. ART’nin erken başlanması yan etki insidansında artışa neden olmamaktadır (INSIGHT START Study Group, 2015). ART, ömür boyu ve doz atlamadan her gün kullanılacağından tedaviye başlama kararı hasta ile beraber alınmalıdır. Nadir de olsa bazı klinik ve/veya psikososyal faktörlerden (mental problemler, madde kullanımı vb) dolayı tedavi ertelenebilir. Bu klinik durumlar, elit kontrol ediciler ve immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (İRİS) gelişme ihtimali olan hastalardır. Elit kontrol ediciler, ART almadığı halde HIV RNA < 50 kopya/ml olup, uzun süreli takiplerde CD4+ T hücre sayısı >500 hücre/mm³ olan hasta grubu olarak tanımlanır. Bu kişiler bir süre tedavi başlanmaksızın takip edilebilir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tani-tedavi-rehberi.html>(2018). Erişim tarihi: 22.11.2021). İRİS, HYB’de önceden var olan fırsatçı enfeksiyonun ART’nin başlanması ardından paradoksal olarak kötüleşmesiyle ilişkili bir enflamatuvar bozukluk olarak tanımlanır. ART’ye başlamadan önce CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olanlarda İRİS açısından dikkatli olunmalıdır (<https://www.uptodate.com/contents/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome> Erişim tarihi: 6.11.2021). 13 000 HYB’in incelendiği meta-analizde İRİS insidansı % 13 saptanmıştır (Müller ve ark., 2010). İlk ART olan ZDV 1987 yılında ruhsatlandırılmıştır (Chaudhuri ve ark. 2018). Ardından 1989 yılında ikinci ilaç olarak didanozin (DDI) bulunmuştur. Sonrasında ART keşif yarışı hız

kazanmıştır. 1993 yılında ZDV'e karşı direnç geliştiği saptanmıştır (Elhaggar, 1993). HAART, birden farklı mekanizmalarla etki eden en az üç ilacın tedavide birlikte kullanımı olup, 1999'da kullanılmaya başlanmıştır (<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>(2016). Erişim tarihi: 10.11.2021). Tedavi uyumunu artırmak için ART'de tek tablet rejimi 2006 yılı itibariyle kullanılmıştır. 2007 yılında CCR5 inhibitörü ve integras sarmal transfer inhibitörleri ART'de kullanımı başlamıştır. Yeni aşı ve ilaç çalışmalarına halen devam edilmektedir (<https://canfar.com/awareness/about-hiv-aids/history-of-hiv-aids/> (2017). Erişim tarihi: 10.11.2021). ART seçimi için 7 ana ilaç grubundan toplam 30'dan fazla antiretroviral ilaç bulunur; ancak rehberlerce tedavi başlanması için bu ajanların sadece küçük bir kısmı önerilmektedir. Bu ana ilaç grupları şu şekildedir.

- Nükleozit veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
- Non nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
- Proteaz inhibitörleri (PI)
- İntegraz sarmal transfer inhibitörleri (INSTI)
- Füzyon inhibitörleri (FI)
- CCR5 reseptör antagonistleri
- CD4 T lenfosit bağlanma inhibitörü

2.7.1 Nükleozit veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri

HIV'de bulunan RT enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ön ilaçlardır. Bu ilaç grubu riboz halkalarının 3'-hidroksil grubunun eksik olması ile doğal nükleotitlerden ayrılır. Hücre içinde iki ya da üç kere fosforilasyonla aktif hale gelir. RT enziminin alternatif bir substratı gibi davranıp, proviral DNA'ya entegre olur. Proviral DNA'ya doğal nükleotitlerin bağlanmasını engeller ve DNA sentezini durdurur (De Clercq, 2007). Tüm NRTI yapısal olarak nükleozid iken, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ana molekülünde bir fosfat grubu içerdiği için nükleotiddir. NRTI, klinik kullanıma giren ilk ilaçlardır. Bunlar başlangıçta monoterapi ve ardından 2-NRTI kombinasyonu

olarak kullanılmış, günümüzde 2-NRTI ek olarak, bir NNRTI, bir güçlendirilmiş PI, bir INSTI veya bir CCR5 antagonisti ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Bu "omurga tedavisi" olarak adlandırılır (Pau ve George, 2014). Son rehberlerde bir NRTI ile bir INSTI'nin kombinasyonu da ön planda önerilmektedir. Buna da 'ikili tedavi' denilmektedir. İkili tedavi, yaşlanan HIV hastaları da düşünülerek ART ömür boyu planlandığı için ilaç yükünü azaltmak amacıyla ortaya çıkmıştır. İki farklı mekanizmaya etki eden ilaçtan seçilmelidir.

HIV enfeksiyon tedavisi için onaylanan dokuz NRTI, zidovudin (ZDV), didanozin (ddl), zalsitabin (ddC), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abacavir (ABC), emtrisitabin (FTC), tenofovir alafenamid (TAF) ve TDF'dir. Günümüzde en sık FTC, TDF, TAF, 3TC ve ABC NRTI olarak kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Eski NRTI'lerin hücresel mitokondriyal DNA'sı üzerindeki inhibisyonu sonucu ciddi toksisiteler izlenmiştir (Nolan ve Mallal, 2004). Bunlardan bazıları, miyopati ve kemik iliği toksisiteleri ile ilişkili ZDV, periferik nöropati ile ddl, ddC, d4T, lipotrofi ile ZDV, d4T ve pankreatit ile ddl, d4T ilişkilidir. Ayrıca bazen ölümcül olabilen laktik asidoz ve hepatik steatoz gibi ciddi toksisitelerle ilişkilidir. ABC, TDF, FTC, 3TC, TAF gibi daha yeni NRTI'lerin, mitokondriyal hasarı daha az olduğu için daha az toksisiteyle ilişkilendirilmiştir (Moyle, 2005). NRTI'lar, sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize edilmediği için ilaç-ilac etkileşimleri düşüktür. ABC hariç çoğu NRTI, böbrekten atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirir (Pau ve George, 2014). Uygun ART kullanılmadığında, virüste, herhangi bir NRTI'ya karşı direnç oluşturan mutasyonlar gelişebilir. Genel olarak, tek bir mutasyon, 3TC, FTC, TDF veya ABC'ye karşı direnç yol açabilirken, ZDV ve d4T'e karşı direnç genellikle çoklu mutasyonlar gerektirir (<https://hivdb.stanford.edu/>. Erişim tarihi: 15.11.2021). Günümüzde en çok kullanılan beş NRTI aşağıda anlatılmıştır.

2.7.1.1 Zidovudin

ZDV, onaylanan ilk NRTI, aktif trifosfat formuna hücre içinde dönüştürülen ve daha sonra RT'nin DNA polimerazına bağlanan bir timidin analogudur. Gebelerde 1994 yılında, zidovudin monoterapisi kullanıldığında perinatal HIV bulaşmasında dramatik bir azalma sağlanmıştır (Connor ve ark., 1994). Oral emilimi iyi olan ZDV,

karaciğerden glukuronidasyona uğrar ve son olarak böbrekler tarafından atılır. ZDV, günde iki kere yiyeceklerden bağımsız alınır. ZDV'nin yan etkileri nedeniyle günümüzde gebelerde perinatal bulaşı önleme dışında kullanımı yoktur. Geçmişte 3TC ve ABC ile beraber kullanılmıştır. En sık görülen yan etkileri; kemik iliği baskılanması sonrası görülen nötropeni ve makrositer anemi, bulantı, kusma, baş ağrısı ve tırnak pigmentasyonudur. Miyopati, laktik asidoz ve kardiyomiyopati gibi ciddi yan etkiler daha az bildirilmiştir (Pau ve George, 2014).

2.7.1.2 Abacavir

ABC, aktif metaboliti karbovir trifosfata dönüştürülerek RT enzimini inhibe eden bir guanozinin analogudur (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441300>. Erişim tarihi: 20.11.2021). Oral emili iyi olan ABC, karaciğerde metabolize edildiği için böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Geçmişte üç NRTI kombinasyonu ABC/3TC/ZDV olarak başlangıç tedavi rejimi olarak kullanılmış ama düşük potens nedeniyle artık önerilmemektedir (Gulick ve ark., 2004; <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-not-use?view=full>. Erişim tarihi: 21.11.2021). ABC, bir 2-NRTI omurgası olarak 3TC ile kombinasyon halinde kullanılır. Günde bir kez gıdaya bakılmaksızın kullanılır. ABC başlanan hastalarda ilk bir kaç haftada yüksek ateş, grip benzeri sendrom, yaygın deri döküntüsü, gastrointestinal bozukluklar ve solunum yetmezliği gibi semptomlarla birlikte bazen ölümcül seyredebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilmesi nedeniyle tedavi öncesinde HLA-B-5701 gen analizleri yapılmalıdır ve pozitif çıkanlara ABC verilmemelidir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/hla-b-5701-screening?view=full>. Erişim tarihi: 22.11.2021; Hetherington ve ark., 2001; Saag ve ark., 2008). ABC, önceden kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda akut miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmişken, son zamanlardaki çalışma ve meta analizlerde herhangi bir ilişki saptanmamış (Ding ve ark., 2012; Sabin ve ark., 2018). ABC/3TC kombinasyonu, bir INSTI olan Dolutegravir (DTG) ile beraber, HLA-B5701 negatif ve kronik hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu olmayan tedavi deneyimsiz hastalarda ön planda önerilmektedir. Lakin DTG ile kullanım haricinde ABC/3TC kombinasyonunu başlangıç viral yükü >100 000 kopya/mL olan hastalarda virolojik baskılama endişesi

nedeniyle önerilmemektedir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021).

2.7.1.3 Emtrisitabin ve Lamivudin

FTC ve 3TC'in sitozin analogudur, benzer yapı ve aktiviteleri vardır. Her ikisi de HBV'ine karşı etkilidir. Her ikisinde en sık görülen direnç mutasyonu M184V'dir. Bu iki ajanın oral emilimi iyidir, her ikiside böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Genellikle FTC ve 3TC, çok iyi tolere edilir ve en sık bildirilen yan etkisi ciltte renk değişikliğidir. Her iki ajan da ABC, ZDV, TDF ve TAF ile birlikte bir 2-NRTI omurgasının parçası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Benzer mekanizmalarla etki etmelerinden ve yapısal olarak benzer oldukları için bu iki ilacı birlikte kullanmanın bir faydası yoktur (Pau ve George, 2014).

2.7.1.4 Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

TDF, hem HIV hem de HBV'nin RT enzimini inhibe eden bir adenozin nükleotid analogudur. Bu nedenle HIV ve HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanım onayı mevcuttur. TDF/FTC, HIV bulaşma riski yüksek olan kişilerde temas öncesi profilaksi amacıyla kullanım için de onaylanmıştır (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021752s055lbl.pdf.

Erişim tarihi: 22.11.2021). TDF, oral yolla hızla emilir ve günde bir kez yemeklerden bağımsız kullanılır. Böbreklerden hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyon ile elimine edilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. TDF kullanımıyla renal proksimal tübülopati sonucu olarak, serum kreatininde artış, glikozüri, proteinüri veya hipofosfatemi olarak ortaya çıkabilen renal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Hall ve ark., 2011). TDF güçlendirilmiş PI ile birlikte kullanıldığında böbrekler üzerindeki bu etkileri artabilir (Morlat ve ark., 2013). Bu nedenle TDF alan hastalarda serum kreatinin düzeyi 3-6 ayda bir bakılmalıdır. Tam idrar tahlili ise albuminüri açısından yılda bir kez istenmelidir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tani-tedavi-rehberi.html> (2018). Erişim tarihi: 22.11.2021). TDF

kullanımı, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve kemik metabolizması ile ilişkili biyobelirteçlerde artışlara bu da kırık riskinde artışa neden olabilir (Havens ve ark., 2013; Huang ve ark., 2013). Böbrek ve kemik metabolizmasına etkileri sonucu hastalarda miyalji ve artaljiyle birlikte osteomalazi ve hipofosfatemi bildirilmiştir (Perrot ve ark., 2009; Haverkort ve ark., 2011). TDF ile FTC ve üçüncü bir ajan (bir NNRTI, güçlendirilmiş PI veya bir INSTI) ile birlikte kullanımının, kalıcı viral baskılanma sağladığı görülmüştür. TDF potensi ve kullanım kolaylığı nedeniyle, tedavi almamış hastalarda en çok tercih edilen kombinasyon antiretroviral rejimlerin bir parçasıdır (Pau ve George, 2014).

2.7.1.5 Tenofovir alafenamid (TAF)

TAF, TDF'nin bir lipofilik fosfonamidat ön ilacı, adenosin 5-monofosfatın sentetik bir nükleotid analogudur (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9574768>). Erişim tarihi: 22.11.2021). TDF'nin etkileriyle benzer olduğu için HBV ve HIV enfeksiyonunda kullanımına ABD'nin Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2015 yılında onay verilmiştir. TAF, karaciğerde hidrolize edilip, karboksilesteraz 1 ile tenofovire dönüştürülür. Hücre içinde fosforillenerek aktif formu olan tenofovir difosfata dönüşerek, RT enzimini inhibe eder. TAF, safra kesesi ve böbrek ile atılır. TAF, TDF ile karşılaştırıldığında, düşük plazma konsantrasyonu, ancak yüksek hücre içi konsantrasyon göstermesi ile karakterize edilen bir alanin ester formudur. TDF'tan on kat daha düşük dozlarda büyük bir antiviral etkinlik ürettiği bildirilmiştir (Ray ve ark., 2016). Bunun sonucu, uzun süreli kararlı plazma düzeyinin sağlanması ve aktif metabolitin daha çok hücre içinde birikmesidir. Böylece kemik ve böbrek üzerine etkileri daha az olacağından yan etkileri daha az beklenir (Ruane ve ark., 2013). Klinik gözlemlerde TDF'dan TAF'e geçen hastalarda lipid profili incelendiğinde, TK/ HDL oranında önemli bir değişiklik olmazken, TK ve LDL düzeyinde artış saptanmış (Kauppinen ve ark., 2019; Squillace ve ark., 2020). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda TAF, TDF den daha fazla kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur (Mallon ve ark., 2021). TAF, ilaç etkileşimleri açısından TDF'a göre daha fazla risklidir (Wassner ve ark., 2020)

2.7.2 Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri

NNRTI, hücre içi fosforilasyon yapmadan, RT enziminin aktif bölgesinin uzak bir kısmı ile etkileşerek yarışmasız olarak inhibe eder, bu da yapısal değişikliğe neden olur ve enzimin etkisini azaltır (De Clercq, 2007). Yarılanma ömürleri uzundur ve HIV-1'e karşı etkinlikleri ispatlanmıştır. Diğer ilaç gruplarına göre NNRTI'ların genetik bariyeri düşüktür. RT enziminde gelişen K103N ve Y181C nokta mutasyonu bu gruptaki etravirin hariç tüm ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olur (Pauwels, 2004). NNRTI'lerin çoğu (rilpivirin hariç), sitokrom P450 tarafından yüksek oranda metabolize edilir. Bu nedenle ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Klinisyenler, ilaç etkileşimlerinin yönetimi için kılavuzlara başvurmalıdır (Pau ve George, 2014). FDA, HIV-1 tedavisi için altı NNRTI onayladı. Bu antiviraller nevirapin (NVP, 1996), delavirdine (DLV, 1997), efavirenz (EFV, 1998), etravirine (ETR, 2008), rilpivirine (RPV, 2011) ve doravirine (DOR, 2018)'dir (Namasivayam ve ark., 2019). Tedavi deneyimsiz hastalar için en sık kullanılan NNRTI, EFV ve RPV'dir. DLV günde üç tablet nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir.

2.7.2.1 Efavirenz

EFV oral yolla hızlıca emilir ve yağlı besinlerle emilim artar. Bu nedenle, aşırı yan etkilerden kaçınmak için EFV aç karnına alınmalıdır. Baş dönmesi, halüsinasyon, rüyada düşme hissi gibi merkezi sinir sistemi (MSS) yan etkilerini uykuda geçirmek için EFV, yatmadan önce, yemekten iki saat sonrada alınması önerilmektedir. Yarılanma süresi uzun olduğu için günde bir kere 600 mg oral yolla kullanılması önerilmektedir (Namasivayam ve ark., 2019). Karaciğerde oksidatif metabolizma yoluyla elimine edildiği için böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Aynı zamanda ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Hastaların yarısında MSS yan etkisi görülmüştür. Depresyon, uykusuzluk, intihar eğilimi ve mani gibi psikotik bozukluklar daha az görülmekle birlikte, genellikle tedavinin ilk dört haftasında görülme ihtimali daha yüksektir ve zamanla şikayetler düzelir (Mollan ve ark., 2014). Aynı zamanda EFV kullanan hastalarda döküntü, karaciğer enzimlerinde artış ve lipid profilinde bozulma görülebilir. İlk trimesterde nöral tüp kusurları ile ilişkili olduğu için gebelik kategorisi D olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle, EFV doğurganlık çağındaki kadınlarda tercih edilmemelidir (Pau ve George, 2014). EFV, dünya çapında

tedavi deneyimsiz hastalarda tercih edilen bir NNRTI'dir. TDF/FTC ile birlikte popüler bir tedavi olarak uzun yıllarca kullanılmıştır. EFV'in yan etkileri ve yeni çıkan INSTI'nin tedavi uyum kolaylığından günümüzde rehberlerce alternatif rejimler içinde önerilmektedir.

2.7.2.2 Nevirapin

NVP kullanımı, düşük genetik bariyerli ve bu nedenle direnç gelişimi ve CD4 sayısına bağlı ciddi yan etkilerin görülme sıklığı nedeniyle artık önerilen NNRTI'lerinden biri değildir. Gelişmekte olan ülkelerde, HIV ile yaşayan gebe ve bebek antiretroviral profilaksisi için kullanılabilecek bir seçenektir. Hepatotoksisite, NVP kullanan CD4 sayısı ≥ 250 hücre/mm³ olan kadınlarda ve CD4 sayısı ≥ 400 hücre/mm³ olan erkeklerde çok daha sık bildirilmiştir. Aynı zamanda ilaç döküntüsü, stevens-johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlar sendromu ve toksik epidermal nekroliz bildirilmiştir (Pau ve George, 2014).

2.7.2.3 Etravirin

ETR, hem EFV hem de NVP direnç geliştirmiş hastalarda kullanılabilen 2. kuşak NNRTI seçeneğidir. Oral biyoyararlanımı artması nedeniyle yemekle birlikte alınması önerilir. Karaciğerde metabolize edilir ve günde iki kez 200 mg oral yoldan kullanılmaktadır. EFV'den farklı olarak, ETR MSS bozuklukları ile ilişkili değildir. Daha çok döküntü, hiperglisemi ve hiperkolesterolemi yan etki olarak rapor edilmiştir (Pau ve George, 2014). Sadece tedavi deneyimli hastalarda kullanım onayı almıştır. Diğer NNRTI'lerinde direnç olan hastalarda, ETR tek başına 2-NRTI ile kullanılmamalıdır. Bunun yerine, güçlendirilmiş PI veya INSTI veya enfuvirtid ile kombinasyon tercih edilmelidir (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022187s011s012s014lb1.pdf. Erişim tarihi: 24.11.2021). RPV tedavisiyle başarısız olan hastalarda ETR kullanılmamalıdır.

2.7.2.4 Rilpivirin

RPV, mide asit pH'ına bağlı emilimi arttığı için mutlaka yiyeceklerle birlikte kullanılmalıdır. Proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

RPV, uygun bir lipid profiline, küçük hap boyutuna sahiptir ve genellikle iyi tolere edilir. RPV, başlangıç viral yükü <100 000 kopya/mL ve CD4 sayısı > 200 hücre/mm³ olan hastalarda alternatif bir NNRTI olarak günde bir kere 25 mg oral yolla kullanılması önerilmektedir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021). Viral yükü > 100 000 kopya/mL olan hastalarda, EFV ile karşılaştırıldığında virolojik supresyon oranları daha düşük olduğu gösterildiğinden önerilmemektedir (Nelson ve ark., 2013). Tüm NNRTI'lar içinde RPV çok daha az oranda döküntü ile ilişkilendirilmiştir. RPV, EFV ile karşılaştırdığı bir çalışmada daha az oranda yaklaşık % 9'unda depresyon dahil MSS yan etkileri saptanmıştır (Nelson ve ark., 2013). Karaciğer enzimlerinde yükselmeler de bildirilmiştir.

2.7.2.5 Doravirin

En yeni NNRTI olan DOR, 2018 yılında FDA tarafından kullanım için onaylanmıştır. DOR, EFV ve Darunavir (DRV) bazlı rejimlere karşı yapılan klinik çalışmalarda etkinlik benzer bulunmuştur. EFV'den daha az MSS yan etkisine, hem EFV hem de DRV'den daha iyi lipid profillerine sahiptir. Diğer NNRTI'lere kıyasla ilaç ilaç etkileşimi daha azdır (Talwani ve Temesgen, 2020). Son yapılan çalışmalarda DRV'den daha etkili bulunmuştur. (<https://life4me.plus/en/news/doravirin-suppresses-hiv-more-effectively-than-the-combination-of-darunavir-ritonavir/> Erişim tarihi 30.01.2022)

2.7.3 Proteaz inhibitörleri (PI)

PI, HIV proteaz enzimin proteolitik aktivitelerini inhibe ederek olgun, enfeksiyöz viriyonların oluşmamasına neden olur. 2-NRTI'leri ile ritonavir (RTV) destekli bir PI rejimleri tedavi deneyimsiz hastalarda tercih edilmekle birlikte tedavi deneyimli hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. FDA tarafından onaylanan 10 PI vardır. Burada sadece yedisi tartışılacaktır: ritonavir (RTV, 1996), sakonavir (SQV, 1997), lopinavir/ritonavir (LPV/r, 2000), atazanavir (ATV, 2003), fosamprenavir (FPV, 2003), tipranavir (TPV, 2005) ve DRV (2006) (Marin ve ark., 2021). İndinavir (1996),

nelfinavir (1997) ve amprenavir (1999) yan etkiler nedeniyle tedavideki rolü azaldığından tartışılmayacaktır.

Tüm PI'leri, en sık sitokrom P450 enzim sisteminin bileşeni olan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimleri yüksek bir potansiyele sahiptir. PI'ne karşı direnç oluşması için çoklu direnç mutasyonlarının birikmesi gerektiğinden, genetik bariyeri yüksek olan önemli bir antiretroviral ilaç grubudur (Pau ve George, 2014). PI'nin sınıf yan etkileri insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi (öncelikle TG), lipodistrofi/lipoatrofi dahil metabolik anormallikler, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar bulunur (Bozzette ve ark., 2003; Bungau ve ark., 2020; Kotler, 2008; Marin ve ark., 2021).

RTV, anti-HIV etkinliği olmasına rağmen, aktif PI olarak kullanılması için yüksek doz gereklidir. Bu da ciddi gastrointestinal yan etkiler ve lipid bozukluklarına neden olduğundan aktif bir PI olarak kullanılmamaktadır. Bunun yerine rolü, diğer PI'lerin farmakokinetik profilini güçlendirmek veya desteklemektir. RTV, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olduğu için, RTV ile güçlendirilmiş PI'nin yarılanma sürelerinin ve plazma konsantrasyonlarının artmasını sağlar. Bu da düşük doz RTV, aktif PI'nin daha düşük dozda ve sıklıkta kullanımına izin verir. PI'lerin çoğu ile eş zamanlı RTV (günlük 100-400 mg) verilmesi tavsiye edilir (Pau ve George, 2014).

2.7.3.1 Atazanavir

ATV, oral emilimi hızlıdır. Asidik mide ortamına ihtiyaç duyulduğu için proton pompası inhibitörleri ve antiasitler ile beraber kullanılmaz. RTV (100 mg) destekli kullanımı önerilmektedir. Metabolik etkilerinin daha az olması nedeniyle LPV, FPV ve EFV ile tedavi edilen hastalara kıyasla ATV daha iyi tolere edilir. İndirekt hiperbilirubinemi, bulantı, döküntü, kolelitiazis ve nefrolitiazis en sık bildirilen yan etkileridir (Nishijima ve ark., 2014; Pau ve George, 2014; Rockwood ve ark., 2011). ATV'in ciddi ancak çok daha az bildirilen yan etkisi, PR aralığını uzatmasıdır; bu nedenle, kardiyak ileti bozukluğu olan hastalarda tercih edilmemelidir. ATV/r, tedavi naif ve deneyimli hastalarda güçlü virolojik etkinlik, direnç bariyerinin yüksek olması ve günde iki tablet alınması sayesinde tercih edilebilir.

2.7.3.2 Lopinavir

LPV/r birlikte formüle edilen PI'dir. LPV/r'in antiviral etkinliği oldukça artar ama ilaç etkileşimi de dikkatli düşünülmelidir. Oral Emilimi yiyeceklerle ilişkisiz olarak hızlıdır. Tedavi naif hastalarda günde iki kere LPV 400 mg/RTV 100 mg önerilir. Genellikle TDF/FTC ile beraber kombinasyon tedavisi olarak tercih edilmiştir. EFV ve NVP ile beraber kullanılırsa LPV/r dozu arttırılmalıdır. LPV/r'in yaygın yan etkileri arasında hipertrigliseridemi, hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler yer alır. TK ve TG yüksekliği diğer PI'lerinden daha sık görülmüştür. Pankreatit, esas olarak TG yüksekliğine bağlı görülmüştür. Mide bulantısı ve ishal de birçok hastada görülen yan etkilerdir. Tedavi deneyiminde kardiyomiyopati, hepatotoksisite, PR ve QT uzaması, tam atrioventriküler blok ve torsades de pointes vakaları bildirilmiştir (Pau ve George, 2014). Konjenital ya da yapısal kalp hastalığı olan hastalarda kaçınılmalıdır. Yeni PI'lerine göre, daha yüksek ilaç yükü ve metabolik bozukluk nedeniyle hasta uyumu zor olduğu için LPV/r artık tercih edilen PI olarak önerilmemektedir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021).

2.7.3.3 Darunavir

DRV, en son onaylanan PI'dir ve tüm hastalarda RTV ile desteklenmelidir. Çünkü oral Emilimi RTV destekli olduğunda 14 kat artar. Aynı zamanda eliminasyonu azaldığı için yarılanma ömrü 15 saate kadar uzar. RTV destekli olduğu için ilaç etkileşimleri potansiyeli yüksektir. DRV/r, FDA tarafından ilk önce tedavi deneyimli hastalarda günde iki kere 600 mg DRV/100 mg RTV onaylandı. Daha sonra tedavi naif ve DRV ilişkili direnç gösterilmeyen tedavi deneyimlilerde günde bir kez 800 mg DRV/100 mg RTV onaylanmıştır (<https://pdf.ilacprospektusu.com/7982-prezista-600mg-film-kapli-tablet-kub.pdf>. Erişim tarihi: 26.11.2021). DRV'in en yaygın görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal, hepatotoksisite ve döküntü yer alır. FPV gibi DRV de bir sülfonamid kısmı içerir ve sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer PI'leri gibi DRV/r de dislipidemi ve hiperglisemi ile ilişkilidir; ancak, LPV/r den daha az ilişkilidir. Aynı zamanda LPV/r den virolojik etkinliği daha yüksektir (Orkin ve ark., 2013). PI'lar arasında en yüksek direnç bariyerine sahiptir.

ATV gibi, DRV/r de düşük hap yükü ve hasta uyumu nedeniyle tercih edilen bir PI'dır (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021).

2.7.3.4 Fosamprenavir

FPV, amprenavirin fosforile ön ilacıdır. Diğer PI'leri gibi ilaç etkileşimleri için yüksek bir potansiyele sahiptir. FPV, RTV olmadan kullanılmak için onaylanmış olsa da, virolojik yanıt nedeniyle RTV ile beraber kullanılması önerilir. FPV 1400 mg /RTV 100-200 mg günde bir kez ya da FPV 700 mg/RTV 100 mg günde iki kere kullanılması önerilir. FPV ile ilişkili en sık görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, ishal, döküntü ve TG yüksekliği yer alır. FPV, sülfonamid parçası olduğundan sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. FPV, daha yüksek ilaç yükü ve diğer PI rejimlerine kıyasla virolojik etkinliğinin düşük olması nedeniyle daha az tercih edilir (Pau ve George, 2014).

2.7.3.5 Saquinavir

SQV, ilk onaylanan ve oral emilimi kötü olan PI'dır. Yemeklerle birlikte ve RTV destekli kullanılmalıdır. Sık görülen yan etkileri arasında bulantı, ishal sayılırken, doza bağımlı olarak PR ve QT aralığında uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (X. Zhang ve ark., 2012). Torsades de pointes olguları bildirildi. Bu nedenle SQV başlanmadan önce EKG mutlaka görülmelidir. Yapısal kalp hastalığı ve kardiyak ileti bozukluğu olan hastalarda tercih edilmemelidir. SQV'in potansiyel kardiyak toksisiteleri nedeniyle kullanımı büyük ölçüde azalmıştır.

2.7.3.6 Tipranavir

TPV, birden fazla PI'e karşı direnç gösteren tedavi deneyimli hastalarda kurtarma seçeneğidir. Oral emilimi çok kötü olduğu içinde günde sekiz tablet ve günlük 400 mg RTV gerektiren tek PI'dır. Yaygın görülen yan etkileri arasında mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, miyalji, ateş ve döküntü görülür. Aynı zamanda nadir görülen, karaciğer yetmezliği ve intrakranial hemoraji gibi ölümcül olabilecek yan etkileri bildirilmiştir (Chan-Tack ve ark., 2008). Tolere edilebilirlik ve yan etki profili nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.

2.7.4 İntegraz sarmal transfer inhibitörleri

INSTI, lineer viral DNA'nın konak genomuna entegrasyonunu engeller. 1990 yılından itibaren uğraşlar sonucu ilk INSTI olarak Raltegravir (RAL) 2007 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Steigbigel ve ark., 2008). Daha sonra FDA, 2012'de Elvitegravir (EVG), 2013'de DTG ve 2018 yılında Bictegravir (BIC) olarak üç INSTI'ne ruhsat vermiştir (Ballantyne ve Perry, 2013; L. Hill ve ark., 2018; Sato ve ark., 2006). Beşinci INSTI, Cabotegravir (CAB) ilk olarak Kanada'da kullanım için lisans verilmiştir (Margolis ve ark., 2015; Markham, 2020; Yoshinaga ve ark., 2015). INSTI, oldukça etkili ve iyi tolere edilebilir. Tedavi naif hastalarda, bir ya da 2NRTI + INSTI içeren ART rejimleri güvenle tercih edilmektedir. Tüm INSTI'leri yapısal olarak antiasitlerle etkileşim potansiyeline sahiptir. Bu nedenle birkaç saat farkla kullanmak etkileşimi azaltabilir. Metabolizması daha farklı olduğu için EVG dışındaki INSTI'lerin ilaç etkileşimleri oldukça azdır (Pau ve George, 2014). Son çalışmalarda INSTI, NNRTI veya PI bazlı rejimlerinden daha fazla kilo alımı ile ilişkilendirildi (Sax ve ark., 2020). INSTI başlanan hastalarda hiperglisemi, diyabet mellitus ve diyabetik ketoasidoz vaka sunumları olduğu için dikkatle izlenmelidir (N. S. Nolan ve ark., 2021).

2.7.4.1 Raltegravir

RAL, 400 mg tablet formu günde iki kez kullanılmak kaydıyla altı yaş üzerinde tedavi naif ve deneyimli hastalarda onaylanmıştır (Lennox ve ark., 2010). RAL, Üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) enzim ailesinden UGT1A1 aracılı metabolize olur. Bu nedenle rifampisin ve antiasitler dışında ilaç etkileşimi azdır. Gebelik kategorisi C'dir

(https://www.msd.com.tr/static/pdf/ISENTRESS_400mg_Film_Tablet_Kapli_Tablet_KUB.pdf. Erişim tarihi: 10.12.2021). RAL, iyi tolere edilebilir ve en sık görülen yan etkileri karın ağrısı, mide bulantısı, döküntü, baş dönmesi, baş ağrısı ve yorgunluktur. Tedavi deneyiminde kreatinin kinaz (CK) yüksekliği, rabdomiyoliz ve miyopati vakaları bildirilmiştir (Hicks ve Gulick, 2009; Lee ve ark., 2013). RAL'e direnç esas olarak Y143, Q148 ve N155 aminoasit yolunda meydana gelir (Cooper ve ark., 2008). Birinci kuşak INSTI oldukları için direnç bariyeri daha düşük olsa da etkinlik ve

tolerabilite açısından değerlendirildiğinde birçok ilaçtan daha iyi bir seçenektir (Smith ve ark., 2021).

2.7.4.2 Elvitegravir

EVG, kinolon grubu antibiyotiklerin modifikasyonu sonucu antiviral etkinliği saptanması üzerine geliştirildi (Sato ve ark., 2006). EVG, birinci kuşak INSTI ve direnç bariyeri olarak RAL ile benzerdir (Margot ve ark., 2012). Günde bir kez dozlama yapılırken gıda ile birlikte alındığında Emilimi artar. INSTI deneyimli hastalarda direnç gelişimi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (Perry, 2014). FDA tarafından 2012 yılında onaylandıktan sonra tek tablet kullanılan TDF/FTC/EVG/Cobicistat içeren Stribild adlı kombinasyon tedavisi uzun dönem kullanılmıştır (Deeks, 2014; Perry, 2014). TDF'a bağlı olan renal ve kemik metabolizması bozuklukları nedeniyle TAF/FTC/EVG/Cobicistat içeren Genvoya adlı kombinasyon tedavisi 12 yaş üstü bireylerde FDA tarafından 2015 yılında onaylanmıştır. Viral baskılama açısından oldukça etkili olan Genvoya kemik metabolizması ve renal korunma açısından oldukça güvenilir profile sahiptir. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve ishaldir (Angione ve ark., 2018). Yapılan retrospektif kohort çalışmasında, INSTI içermeyen ART rejimlerinden Genvoya'ya değiştirildikten sonra istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı ve dislipidemi gözlemlendi (Kuo ve ark., 2020). EVG, hem CYP3A4 hemde UGT1A1 ile metabolize olurken, cobicistat güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Cobicistat, metabolizma da birçok yolağı inhibe ettiği için ilaç etkileşimi açısından riski artırır. Cobicistat aynı zamanda tübüler sekresyonu inhibe ettiği için kreatini artırabilir (Pau ve George, 2014).

2.7.4.3 Dolutegravir

DTG, 50 mg tablet formu günde bir kez kullanılmak kaydıyla 12 yaş üzerinde tedavi naif ve deneyimli hastalarda FDA tarafından 2013 yılında onaylanmıştır (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf. Erişim tarihi: 10.12.2021). Yemeklerle ilişkisiz kullanılır ancak yağlı bir öğünle Emilimi artar. DTG, büyük kısmı UGT1A1 tarafından metabolize edilir. Bu nedenle EFV, rifampisin, FPV, TPV gibi UGT1A1 ve CYP3A indükleyicileri olan ilaçlarla birlikte verildiğinde, DTG günde iki kez 50 mg'lık daha yüksek bir dozda uygulanmalıdır (Pau ve George,

2014). Aynı doz şekli, INSTI direncinden şüphelenilen veya RAL veya EVG ile ilişkili direnç mutasyonu olan hastalarda da bu dozda önerilir (Castagna ve ark., 2014). DTG, iyi tolere edilir, baş ağrısı (% 2) ve uykusuzluk (% 3) klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkilerdir. DTG, tedavinin genellikle ilk 4 haftasında kreatinin atılımını azaltarak, glomerüler filtrasyonu etkilemeden serum kreatinin düzeyinde artışa neden olur (Pau ve George, 2014). INSTI'lerin kullanımında hastalarda kilo artışı görülmüştür. Retrospektif kohortlar da DTG ve BİC, EVG/c'dan daha fazla kilo alımı ile ilişkili saptanmıştır (Sax ve ark., 2020). DTG, ilaç etkileşimleri en düşük olan ART seçeneklerindendir. Virolojik potens ile beraber düşünüldüğünde son yayınlanan rehberlerde ilk tercih edilen seçeneklerdendir. TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3TC gibi iki NRTI ile DTG rehberlerce ilk tercih olarak önerildi. Son iki yıldır ikili tedavi olarak DTG/3TC kombinasyonu, HIV RNA <500 000 copy/ml ve HBV koenfeksiyonu olmayan hastalarda ilk tercih önerilen seçeneklerdendir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021). DTG direnç bariyeri sayesinde ikili tedavinin temel noktasıdır. Gebelikte DTG, nöral tüp defekti riski nedeniyle ilk trimesterde kullanılması önerilmemekte iken son çalışmalarda bu riski saptanandan çok daha az olduğu için hasta ile konuşularak kullanılması önerilmektedir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines>. Erişim tarihi: 10.12.2021).

2.7.4.4 Bictegravir

FDA onaylı en son INSTI olan BIC, yapı olarak DTG'den tasarlanmış ve geliştirilmiştir (Smith ve ark., 2021). BIC, oral yolla hızla emilir ve UGT1A1 glukuronidasyonu ve CYP3A4 oksidasyonu yoluyla elimine edilir. BİC dozunun yaklaşık %1'i değişmeden idrarla atılır. Bu nedenle böbrek klirensi <30 olan hastalarda BİC alınmamalıdır (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90311989>. Erişim tarihi: 10.12.2021). FDA tarafından 2018 yılında TAF/FTC/BİC etken maddeli kombinasyon tedavisi 'Biktarvy' 18 yaş üstü için onaylanmış ve günde bir kez olarak kullanıma girmiştir. Tedavi naif HIV-1 hastalarında ve TAF, FTC ve BİC ile ilgili tedavi başarısızlığı olmayan tedavi deneyimli hastalarda endikedir. Biktarvy son

rehberlerde ilk tercih önerilen ART rejimlerdendir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>. Erişim tarihi: 10.12.2021). BİC'in DTG gibi direnç bariyeri yüksektir. Bugüne kadar direnç gelişimini gösteren herhangi bir rapor yayınlanmamıştır (Acosta ve ark., 2019). Rifampisin ve dofetilide ile birlikte kullanılmamalıdır. Genellikle iyi tolere edilir, en sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı ve baş ağrısıdır. Gebelikte yeterli veri olmadığı için kullanılması ilk planda önerilmemektedir (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210251Orig1s000TOC.cfm. Erişim tarihi: 10.12.2021). Retrospektif kohortlarda BİC, DTG ile beraber kilo alımında artış ile ilişkilendirilmiştir (Sax ve ark., 2020).

2.7.4.5 Cabotegravir

CAB, ilk olarak Kanada'da daha sonra da ABD'de kullanım için onaylanmıştır (Markham, 2020; Center for Drug Evaluation and Research, 2021). Yapısal olarak DTG ve BIC'e benzer; CAB, DTG ve BIC'nin "A" halkaları farklıdır. CAB, suda çözünürlüğü az olduğu için in vivo olarak uzun bir yarı ömre sahiptir; DTG için 12 saatin aksine CAB'nin yarı ömrü 40 güne yakındır. CAB, UGT 1A1 tarafından metabolize edilir (Trezza ve ark., 2015; Smith ve ark., 2021). Bir INSTI ve bir NNRTI olarak CAB/RPV kombinasyon tedavisi virolojik baskılama sağlanmış HIV hastalarında endikedir. İlk bir ay CAB/RPV tolerabilitesini değerlendirmek için oral başlangıç dozu (CAB 30 mg/RPV 25 mg) ile başlanır. Oral tedavinin son günü intramüsküler gluteal enjeksiyon tedavisi (CAB 600 mg/RPV 900 mg) ile başlanır. Aylık olarak CAB 400 mg/RPV 600 mg'lık enjeksiyon formları ile devam edilir. Antikonvülzanlar, rifampisin ve sistemik deksametazon tedavisi kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (<https://www.drugs.com/history/cabenuva.html>. Erişim tarihi: 10.12.2021). CAB/RPV, 96 haftalık tedavi boyunca viral baskılanmanın sürdürülmesi için ABC/3TC/DTG rejimi ile kıyaslandığında etkinlikleri benzerdir. Uzun etkili tedavi gruplarında görülen yan etki daha fazlaydı. HBV koenfeksiyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (Orkin ve ark., 2021). En yaygın görülen yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, ateş, baş ağrısı, kas-iskelet ağrısı, bulantı, uyku bozuklukları, baş dönmesidir. Özellikle RPV'e bağlı hipersensitivite reaksiyonları ve

hepatotoksisite açısından da dikkatli olunmalıdır (<https://www.drugs.com/history/cabenuva.html>. Erişim tarihi: 10.12.2021). CAB'nin direnç profili DTG ve BIC'den daha düşük olmasına rağmen, CAB'nin uzun etkili kullanılabilmesi oldukça önemlidir (Smith ve ark., 2021).

2.7.5 Füzyon inhibitörleri

Enfuvirtid, viral zarf glikoproteini gp41'e bağlanarak, HIV'in füzyonunu önler. Enfuvirtid günde iki kez subkütan enjeksiyon olarak kullanılır. Hastalarda ağrı, eritem, nodül, kaşıntı ve ekimoz şeklinde kendini gösterebilen enjeksiyon bölgesi reaksiyonu saptanabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından dikkatle izlenmelidir. Klinik çalışmalarda Enfuvirtid alan hastalarda pnömoni insidansında artış gözlenmiştir (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_en.pdf. Erişim tarihi: 10.12.2021). Günde iki kez enjeksiyon ihtiyacı nedeniyle, enfuvirtid birçok ART ajanının kullanılmadığı çoklu ilaca dirençli hastalar için saklanabilir (Pau ve George, 2014).

Fostemsavir (Rukobia), 2020 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Fostemsavir, temsavir'in ön ilacıdır ve gp120'ye bağlanarak HIV'in CD4 reseptörlerine bağlanmasını önleyerek HIV'ün girişini ve çoğalmasını önler. Fostemsavir, ibalizumab gibi çoklu ilaca dirençli HIV-1 ile enfekte hastaların tedavisi için kombinasyon tedavilerinde kullanım için onaylanmıştır. Günde iki kere 600 mg tablet olarak kullanılır. En sık yan etkisi bulantıdır (Kozal ve ark., 2020).

2.7.6 CCR5 Reseptör antagonistleri

Maraviroc, iki yaş ve üzeri hastalarda sadece CCR5-tropik HIV enfeksiyonunun tedavisi için diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan bir CCR5 ko-reseptör antagonistidir. Hücre zarı üzerindeki CCR5 reseptörüne seçici olarak bağlanır, böylece CCR5-tropik HIV'in hücre girişini önler. Bununla birlikte, hücre girişi için hem CCR5 hem de CXCR4 kullanan ya da CXCR4 tropik HIV enfeksiyonunda etkisizdir (Pau ve George, 2014). Maraviroc (SELZENTRY), 2007 yılında FDA onayı almıştır (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022128lbl.pdf. Erişim

tarihi: 10.12.2021). Tedavi öncesi HIV'in sadece CCR5 ko-reseptörünü kullandığını doğrulamak için viral tropizm testi yapılmalıdır (Saag ve ark., 2020). Maraviroc ile viral baskılanma sağlanamazsa tropizmin zamanla değişebileceği için test tekrarlanmalıdır. Günde iki kere 300 mg tablet kullanılır, ancak bir CYP3A4 indükleyicisi veya inhibitörü ile birlikte kullanılırsa, doz değiştirilmelidir (Pau ve George, 2014).

2.7.7 CD4 T lenfosit bağlanma inhibitörleri

T hücrelerinin CD4 reseptörlerine bağlanan ve normal immünolojik işlevi bozmadan HIV girişini ve çoğalmasını önleyen bir IgG4 monoklonal antikor olan ibalizumab (Trogarzo) FDA tarafından 2018 yılında onaylandı. İbalizumab, çoklu ilaca dirençli HIV-1 ile enfekte hastaların tedavisi için kombinasyon tedavilerinde kullanım için onaylanmıştır. İbalizumab, 2000 mg yükleme dozu intravenöz olarak verildikten sonra 2 haftada bir 800 mg intravenöz idame dozudur (Markham, 2018).

2.8 Güncel Rehberler Eşliğinde Antiretroviral Tedavi

Bir ART rejim seçimi için hastanın yaptığı iş, gebelik isteyip istememe durumu, fırsatçı bir enfeksiyonu olup olmadığı, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar öğrenilip, maliyet, ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli, HIV ilaç direnç testi değerlendirilerek, başlanması planlanan ART rejimindeki hap miktarı, dozlama sıklığı ve potansiyel yan etkileri anlatılıp beraber karar verilmelidir. HYB'de fırsatçı enfeksiyon (tüberküloz, CMV, PJP, oral kandidiyazis, serebral toksoplazmoz, kriptokok menenjit) saptanırsa ART başlanmadan fırsatçı enfeksiyon kontrol altına alınmalıdır. ART, çoğu fırsatçı enfeksiyon (tüberküloz menenjit ve kriptokokal menenjit hariç) tedavisinin başlamasından sonraki ilk 2 hafta içinde başlanabilir (Saag ve ark., 2020). Güncel rehberlerde yüksek oranda viral baskılama, minimum toksisite, düşük hap yükü ve az ilaç etkileşimine sahip olmaları nedeniyle tedavi naif HYB'de aşağıdaki rejimler ön planda önerilmektedir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>). Erişim tarihi: 10.12.2021; Saag ve ark., 2020).

- BİC&TAF&FTC
- DTG&(FTC veya 3TC)&(TAF veya TDF)
- DTG&3TC--- HIV RNA'sı <500 000 kopya/ml olan ve HBV koenfeksiyonu olmayan kişiler için
- DTG&ABV&3TC---yalnızca HLA-B5701 negatif olan ve HBV koenfeksiyonu olmayan kişiler için

Diğer ART rejimleri de hastaların çoğunda HIV RNA düzeyini baskılar ve tolere edilebilir. Farklı klinik özellikli hastalarda aşağıdaki rejimlerde güvenli şekilde kullanılabilir (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens-antiretroviral-naive?view=full>, Erişim tarihi: 10.12.2021; Saag ve ark., 2020).

- INSTI & 2 NRTI:
 - EVG/c&(TAF veya TDF)&FTC
 - RAL&(TAF veya TDF)&(FTC veya 3TC)
- Güçlendirilmiş PI & 2 NRTI:
 - (DRV/c veya DRV/r) &(TAF veya TDF)&(FTC veya 3TC)
 - (ATV/c veya ATV/r) &(TAF veya TDF)&(FTC veya 3TC)
 - (DRV/c veya DRV/r) &ABC&3TC — HLA-B5701 negatifse
 - Genel olarak, DRV, ATV'ye tercih edilir
- NNRTI + 2 NRTI:
 - DOR&TDF &3TC veya DOR& TAF&FTC
 - EFV&(TAF veya TDF)&(FTC veya 3TC)
 - RPV&(TAF veya TDF)&FTC --HIV RNA <100 000 kopya/ml ve CD4

sayısı > 200 hücre/mm³

- ABC, TAF ve TDF kullanılmadığında dikkate alınması gereken rejimler:
 - DTG&3TC HIV RNA <500 000 kopya/ml olan, HBV koenfeksiyonu olmayan
 - DRV/r&RAL HIV RNA <100 000 kopya/ml ve CD4 sayısı>200 hücre/mm³
 - DRV/r&3TC

HIV RNA >100 000 kopya/ml olduğunda, RPV bazlı rejimler ve DRV/r&RAL tedavileri kullanılmamalıdır. DTG&3TC ise HIV RNA >500 000 kopya/ml ya da HBV koenfeksiyonu olan hastalarda önerilmemektedir. Hamilelerde önerilen rejimler arasında DTG, RAL, ATV/r, DRV/r veya EFV bulunur ve her biri TDF/FTC veya TDF/3TC ile kombinasyon yapılması önerilir (Saag ve ark., 2020). Komorbiditesi olan HYB’de tedavi seçeneklerini değerlendirirken dikkat edilecek hususlar kısaca bahsedilmiştir. Kronik böbrek hastalığına ilerlemeyi önlemek için TDF içeren rejimlerden, DTG/3TC, DRV/r&RAL veya TAF içeren bir rejime (GFR>30 ml/dk) geçiş yapılabilir. Kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli hastalarda, ABC veya PI içeren rejimler (ATV hariç) kullanılmamalıdır. Tüm ART rejimlerinde kemik kaybı görülmektedir. En fazla kemik kaybı TDF ve PI içeren rejimlerde görülmüştür. Bu nedenle osteopeni veya osteoporoz varlığında, TDF ve PI içeren ART rejimleri değiştirilmelidir. İlaç etkileşimi açısından en avantajlı rejim DTG/3TC’dir. Günümüzde ART başarısı, tedavi alan hastalarda HIV replikasyonunun tamamen baskılanması ile ölçülmektedir. HIV RNA’nın saptanamayan seviyelere baskılanması, INSTI bazlı rejimlerle daha hızlı gerçekleşebilse de, 24 haftaya kadar tedavi gerektirebilir (Zhu ve ark., 2019).

ART kullanan HYB’de altı ay içerisinde HIV replikasyonunun durdurulamaması tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. Başarısızlığın güncel tanımları aşağıda verilmiştir.

Virolojik baskılanma: HIV RNA düzeyinin, kullanılan yöntemin saptama eşiğinin

altında kalması, saptanmaması.

Virolojik yanıtızsızlık: Viral replikasyonun <200 kopya/mL seviyesine inmemesi veya bu seviyede tutulamaması.

Tam olmayan virolojik yanıt: 24 hafta ART kullandıktan sonra, tedaviden önceki HIV RNA düzeyinin belirgin oranda azalmasına rağmen, ardışık 2 ölçümde >200 kopya/mL olmasıdır

Virolojik geri tepme (“rebound”): Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik sıçrama (“blip”): HIV RNA düzeyinin baskılanmayı takiben geçici olarak pozitifleşmesi, sonradan kontrolde negatif saptanmasıdır.

Düşük düzeyli viremi: HIV RNA düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde saptanabilir olması, ancak <200 kopya/mL düzeyinde seyretmesi (McCluskey ve ark., 2019).

Virolojik başarısızlık durumunda tedaviye uyum açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumda şüphe mevcut ise direnç analizi mutlaka istenmelidir. Direnç analizi ile hastanın tedavisi gözden geçirilmelidir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak, Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi (SEAH) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Hepatit Polikliniğinde 21.11.2019 - 15.08.2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu hastaları ile yapıldı. HYB'in geriye dönük tıbbi kayıtları incelendi. Klinik ve laboratuvar verilerine, poliklinik hasta dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Poliklinikte her HYB'in takip dosyaları isminin ilk iki harfi, soyadın ilk iki harfi ve doğum tarihi son iki rakamından oluşan ulusal kod ile adlandırılarak tutulmaktadır. Başlanan ART rejimleri 3TC/DTG (ikili tedavi), EVG/c/TAF/FTC ve EFV/FTC/TDF olan HYB ulusal kod ile excel dosyasına kaydedildi. En az bir yıl ART'yi kullanmış olan, başlangıç ve 12. ay laboratuvar sonuçlarına ulaşabilen HYB çalışmaya dahil edildi. Tedavi rejimini bırakanlar bilgi olarak verildi. Araştırmaya toplam 54 HYB dahil edildi. Dosya incelemesinde tedaviyi bıraktığı anlaşılan HYB çalışmadan dışlandı. Bu araştırma 47 HYB'nin verileri ile tamamlanmıştır. Bunların 22'si 3TC/DTG rejimini, 19'u EVG/c/TAF/FTC rejimini ve altısı EFV/FTC/TDF rejimini kullanmıştır. HYB'in klinik ve laboratuvar bilgileri (yaş, cinsiyet, ART deneyimli olup olmadığı, ART kullanım süreleri, hepatit A, B ve C durumu, başlangıç ve 12. ay HIV RNA düzeyi, CD4+ T lenfosit sayısı, kilo, boy, beyaz kan hücre sayısı (WBC), lenfosit sayısı, lökosit sayısı, hemoglobin değeri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit dağılım hacmi (PDW), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) AST, ALT, gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), fosfor, total bilirubin, CK, amilaz, insülin direnç testi (HOMA-IR), TK, LDL, HDL ve TG, beck depresyon ölçütü ve kemik mineral dansitometri (DEXA) değerleri) excel dosyasına kaydedildi. Hastalara ait verilerde başlangıç ve ART sonrası 12. ay sonuçları değerlendirilerek karşılaştırmalar yapıldı ve veriler istatistik olarak karşılaştırıldı.

HIV RNA ölçümü için EDTA'lı tüpte gelen tam kan örneği 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazması ayrılmıştır. HIV RNA Kantitasyonu Xpert HIV-1 Viral

Load (Cepheid, Sunnyvale, CA) kiti ile üreticinin talimatlarına göre çalışılmıştır. Bir mL plazma kartuşa aktarılarak GeneXpert cihazına yüklenmiştir. Bu test ile RNA ekstraksiyonu, reverse transkripsiyon ve HIV-1'in 5'-LTR bölgesinin gerçek zamanlı tespiti PCR ile tespiti tam otomatize şekilde kapalı bir kartuş sisteminde gerçekleşmektedir. Plazma örneğinin kartuşa yüklenmesinden yaklaşık 90 dakika sonra sonuç otomatik olarak analiz edilerek bilgisayar ekranına yansımaktadır. Kitin alt saptama limiti (limit of detection- LOD) < 40 kopya/mL olarak belirtilmektedir.

CD4 ve CD8 ölçümü için hastalardan, EDTA'lı tüplere 4-5 mL periferik kan örneği alınarak bekletilmeden SEAH mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiştir. EDTA içeren tüplerdeki periferik kan örnekleri monoklonal antikorlar kullanılarak işaretleme yapılmıştır. Tüpler 20 dakika karanlıkta oda ısısında inkübe edilmiş, inkübasyon sonunda örnekler içindeki eritrositler, 2-3 mL Lysing Solution (BD Biosciences, San Jose, CA) ilavesi ile ortamdan uzaklaştırılmıştır. Lysing Solution ile yıkamayı takiben 2 mL PBS (Phosphate Buffer Saline) ile yıkanmış, hücreler % 1 paraformaldehit içeren 500 µL PBS ile süspanse edilmiş ve analiz zamanına kadar 2-8 °C'de karanlıkta bekletilmiştir. Lenfosit alt kümeleri, floresan boyalı antikorlar kullanılarak; CD3 (PerCp) / CD4 (FITC) / CD8 (PE) / CD45 (APC) flow sitometri cihazında (BD Biosciences, San Jose, CA) çalışılmıştır.

Tam kan sayımı (CBC) için EDTA'lı tüpler ve serumdan çalışılacak testler için antikoagülan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüpleri kullanılmıştır. Venöz kan örneği alındıktan sonra numuneler biyokimya laboratuvarına ulaştıktan sonra CBC örnekleri hemen çalışılmıştır. Serumdan çalışılacak testler için antikoagülan içermeyen tüplerde gelen numunelerin pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra venöz kan numuneleri rutin işleyiş içinde 1500G de 10 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumdan biyokimya ve hormon parametreleri çalışılmıştır. Çalışma kapsamında üre, kreatinin, glukoz, fosfor, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, TG, TK, LDL, HDL, CK ve amilaz düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Olympus AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA 92821 USA) otoanalizöründe ölçülmüştür. İnsülin düzeyi ABBOTT ARCHITECT I 2000 SR (Abbott Laboratories Abbott Park IL,60064,USA) cihazında kemilüminesans yöntemle, CBC parametreleri CELL-DYN 3700 CD-3700SL (Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories Abbott Park

IL,60064,USA) cihazında lazer ölçüm ve LED Flow Cell yöntemiyle ölçülmüştür. eGFR cihaz tarafından CKD-EPI yöntemi ile hesaplanmaktadır. HOMA-IR, 10 saatlik açlık sonrası alınan kan şekeri ile açlık insülin düzeyi birbiri ile çarpılarak, 405'e bölünerek elde edilmiştir. HYB'in başlangıç ve ART sonrası 12. aydaki kilo ve boy değerleri ile vücut kitle indeksini (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. DEXA ölçümleri omurga kalınlığı (OK) ve sol femur kalınlığı (FK) olarak T skor verileri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. T skoru ölçülürken, kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlerin değerleriyle karşılaştırılarak hesaplanmıştır. OK ölçümünde lumbal 1-4 vertebra lar ölçülmüştür.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri hastalar
- En az bir yıl boyunca ART almış hastalar
- Klinik ve laboratuvar değerlerine ulaşılan hastalar

3.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- <18 yaş altı hastalar
- Klinik ve laboratuvar değerlerine ulaşamayan hastalar
- Yabancı uyruklu hastalar
- Gebeler
- Organ nakli hastaları
- Elit kontroller

3.3 Etik Kurul Onayı

Araştırma İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmanın etik kurul onayı SEAH girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan (01/10/2021- 431) onaylanmıştır. Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için hastalardan aydınlatılmış onam alınamamıştır.

3.4 İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 20.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde nitel veriler sayı, yüzde, nicel veriler ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ile verildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilkinson testi kullanıldı. Bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerin analizinde eşleştirilmiş (paired) t testi, normal dağılıma uymayan bağımlı iki grup verilerinin analizinde Wilcoxon testi uygulandı. Bağımsız ikiden çok grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerin analizinde tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) uygulandı.

4.BULGULAR

Araştırmaya toplam 54 hasta dahil edildi. Dosya incelemesinde tedaviyi bıraktığı anlaşılan yedi HYB çalışmadan dışlandı. Dışlananlardan altısı EFV/FTC/TDF grubundan iken, biri EVG/c/TAF/FTC grubundaydı. Hastaların %46'8'i 3TC/DTG, %40,4'ü EVG/c/TAF/FTC, %12,8'i EFV/FTC/TDF tedavisi alan grupta idi. Araştırmaya alınan hastaların 46'sı erkek (%97,8) biri (%2,2) kadındı. Yaş ortalaması $35,5 \pm 12,1$ ve yaş ortancası 34 (min:18; maks:65) idi. Tedavi aldıkları süre ortalaması $18,2 \pm 3,8$ aydı. Hastalardan 7'si (%14,9) daha önce tedavi deneyimli idi.

Hastaların tedavi öncesi hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerinin dağılımı Tablo 4.1'de sunulmuştur. HIV RNA sayısında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundakilerin tedavi başlangıcından önce HIV RNA sayısı diğer iki tedavi grubuna kıyasla daha yüksekti.

Tablo 4.1. Hastaların tedavi başlangıcındaki hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerinin dağılımı

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	*p
VKİ	$25,0 \pm 4,5$	$23,0 \pm 3,1$	$24,9 \pm 2,7$	0,223
HIV RNA	$106\ 372 \pm 131\ 335$	$2\ 011\ 543 \pm 3\ 589\ 614$	$209\ 411 \pm 133\ 000$	0,030
CD4 Sayısı	$533,6 \pm 289,0$	$405,6 \pm 241,6$	$354,5 \pm 189,8$	0,180
WBC	6538 ± 1802	6368 ± 2034	5714 ± 382	0,616
Nötrofil sayısı	3520 ± 1420	3364 ± 1010	3247 ± 396	0,867
Lenfosit sayısı	2245 ± 622	2224 ± 940	1802 ± 327	0,393
Hemoglobin	$14,3 \pm 1,4$	$14,2 \pm 1,3$	$14,1 \pm 1,4$	0,948
MCV	$89,0 \pm 6,7$	$88,2 \pm 5,3$	$90,5 \pm 2,7$	0,682
PDW	$17,9 \pm 1,1$	$17,7 \pm 0,9$	$17,8 \pm 1,3$	0,875
RDW	$14,9 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,1$	$14,8 \pm 1,6$	0,924
Trombosit sayısı	202636 ± 51546	221447 ± 51505	176100 ± 54540	0,165

*One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Tablo 4.1. Hastaların tedavi başlangıcındaki hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerinin dağılımı (devam)

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	*p
Üre	28,8 ± 6,6	24,8 ± 8,7	28,8 ± 3,6	0,211
Kreatinin	0,79 ± 0,12	0,75 ± 0,09	0,83 ± 0,14	0,278
eGFR	115,2 ± 13,9	120,6 ± 14,5	107,0 ± 18,1	0,140
CK	98,0 ± 43,6	111,8 ± 106,5	89,1 ± 23,1	0,758
Açlık kan şekeri	102,2 ± 30,4	101,0 ± 36,3	88,8 ± 19,6	0,655
HOMA-IR	2,54 ± 1,65	2,21 ± 2,38	2,00 ± 0,99	0,776
Fosfor	3,2 ± 0,5	3,1 ± 0,5	2,7 ± 0,7	0,225
TK	184,1 ± 61,2	155,8 ± 34,7	186,8 ± 32,4	0,152
HDL	35,9 ± 7,5	36,1 ± 8,3	35,5 ± 6,1	0,983
LDL	126,1 ± 45,3	104,2 ± 29,8	124,0 ± 18,0	0,163
TG	178,8 ± 92,6	142,7 ± 79,8	169,5 ± 90,8	0,419
Total Bilirubin	0,68 ± 0,43	0,53 ± 0,22	0,67 ± 0,39	0,459
ALT	29,9 ± 15,3	28,2 ± 26,9	21,6 ± 6,4	0,679
AST	26,5 ± 14,1	34,3 ± 26,6	24,6 ± 4,8	0,374
GGT	33,8 ± 22,9	54,0 ± 100,4	26,3 ± 9,6	0,532
ALP	82,3 ± 19,9	84,1 ± 27,7	94,8 ± 41,8	0,594
Amilaz	57,5 ± 18,4	68,1 ± 22,3	73,3 ± 23,7	0,156
Sol Femur Kalınlığı	0,10 ± 0,75	-0,40 ± 0,82	-0,30 ± 0,81	0,134
Omurga Kalınlığı	-0,48 ± 1,41	-0,96 ± 1,41	-0,28 ± 1,62	0,451
Beck Depresyon Ölçeği Puanı	15,4 ± 11,0	17,1 ± 10,0	5,83 ± 3,0	0,063

*One-way ANOVA testi yapılmıştır

Hastalara ait Hepatit markerlarının tedavi gruplarına dağılımı Tablo 4.2’dedir.

Tablo 4.2. Hastaların hepatit markerlarının dağılımı

		3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	TOPLAM (n=47)
		Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
HbsAg	Negatif	22 (100)	17 (89,5)	5 (83,3)	44 (93,3)
	Pozitif	0 (0)	2 (10,5)	1 (16,7)	3 (6,7)
Anti hbs	Negatif	8 (36,4)	11 (57,9)	3 (50,0)	22 (46,8)
	Pozitif	14 (63,6)	8 (42,1)	3 (50,0)	25 (53,2)
Anti HAV Ig G	Negatif	8 (36,4)	9 (47,4)	1 (16,7)	18 (38,3)
	Pozitif	14 (63,6)	10 (52,6)	5 (83,3)	29 (61,2)
Anti hbc Ig G	Negatif	18 (81,8)	14 (73,7)	4 (66,7)	36 (76,6)
	Pozitif	4 (18,2)	5 (26,3)	2 (33,3)	11 (23,4)
Anti-HCV	Negatif	22 (100,0)	19 (100,0)	6 (100,0)	47 (100,0)
	Pozitif	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Hastalarda en yüksek HbsAg pozitifliği EFV/FTC/TDF grubunda, en yüksek Anti hbs pozitifliği 3TC/DTG grubunda, en yüksek anti HAV Ig G pozitifliği EFV/FTC/TDF grubunda, en yüksek anti hbc Ig G pozitifliği EFV/FTC/TDF grubunda gözlenmiştir.

Tablo 4.3’de hastaların tedavi öncesi ve sonrası bazı vücut ölçümleri ve kan değerlerinin değişimi tedavi gruplarına göre sunuldu.

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki bazı ölçümlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	**p
VKİ tedavi öncesi	25,0 ± 4,5	22,7 ± 3,3	24,9 ± 2,7	0,223
VKİ tedavi sonrası 12.ay	26,2 ± 4,2	24,3 ± 2,9	25,2 ± 2,3	0,281
*p	0,001	0,001	0,643	
HIV RNA tedavi öncesi	106 372 ± 131 335	2 229 707 ± 3 854 983	209 411 ± 133 000	0,030
HIV RNA tedavi sonrası 12.ay	16,9 ± 54,9	241,1 ± 613,2	18,6 ± 45,7	0,173
*p	0,001	0,031	α 0,028	
CD4 sayısı tedavi öncesi	533,6 ± 289,0	398,0 ± 261,6	354,5 ± 189,8	0,180
CD4 sayısı tedavi sonrası 12.ay	831,2 ± 408,7	719,5 ± 440,8	538,8 ± 294,3	0,289
*p	0,001	0,001	0,133	

*:Eşleştirilmiş T testi uygulanmıştır **:One-way ANOVA testi uygulanmıştır

α: Wilcoxon testi uygulanmıştır.

3TC/DTG tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ, HIV RNA, CD4 hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ, HIV RNA, CD4 hücre sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EFV/FTC/TDF tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası HIV RNA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.4’de hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram parametrelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı sunuldu.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram parametrelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	**p
WBC tedavi öncesi	6538 ± 1802	6464 ± 2163	5714 ± 382	0,616
WBC tedavi sonrası 12.ay	7528 ± 1557	7527 ± 2160	7968 ± 3102	0,886
*p	0,039	0,111	0,117	
Nötrofil sayısı tedavi öncesi	3520 ± 1420	3378 ± 1065	3247 ± 396	0,867
Nötrofil sayısı tedavi sonrası 12.ay	4202 ± 1372	3941 ± 1424	5197 ± 2325	0,242
*p	0,070	0,183	0,079	
Lenfosit sayısı tedavi öncesi	2245 ± 622	2280 ± 994	1802 ± 327	0,393
Lenfosit sayısı tedavi sonrası 12.ay	2521 ± 480	2717 ± 1088	2030 ± 1011	0,230
*p	0,085	0,112	0,557	
Hemoglobin tedavi öncesi	14,3 ± 1,4	14,1 ± 1,3	14,1 ± 1,4	0,948
Hemoglobin tedavi sonrası 12.ay	15,1 ± 1,1	14,8 ± 1,4	15,0 ± 1,2	0,807
*p	0,001	0,109	0,184	
MCV tedavi öncesi	89,0 ± 6,7	88,0 ± 5,7	90,5 ± 2,7	0,682
MCV tedavi sonrası 12.ay	93,6 ± 6,1	92,8 ± 4,4	91,0 ± 2,4	0,558
*p	0,001	0,001	0,602	
PDW tedavi öncesi	17,9 ± 1,1	17,7 ± 1,0	17,8 ± 1,3	0,875
PDW tedavi sonrası 12.ay	17,3 ± 1,5	17,4 ± 1,1	17,7 ± 1,8	0,890
*p	0,049	0,432	0,835	
RDW tedavi öncesi	14,9 ± 1,1	14,6 ± 1,1	14,8 ± 1,6	0,924
RDW tedavi sonrası 12.ay	13,7 ± 1,3	14,4 ± 1,5	13,9 ± 1,4	0,337
*p	0,002	0,680	0,434	

*:Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır **:One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hemogram parametrelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı (devam)

Trombosit sayısı tedavi öncesi	202636 51546	±	219093 ± 56073	176100 ± 54540	0,165
Trombosit sayısı tedavi sonrası 12.ay	240186 62784	±	243650 ± 70754	220983 ± 104615	0,800
*p	0,001		0,179	0,133	

*:Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır **:One-way ANOVA testi yapılmıştır.

3TC/DTG tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası WBC, hemoglobin değerleri, MCV, PDW, RDW ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EFV/FTC/TDF tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında tabloda verilen değişkenler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5’de hastaların tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarının değişimi tedavi gruplarına göre sunuldu.

Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki böbrek fonksiyonlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	**p
Üre tedavi öncesi	28,8 ± 6,6	25,0 ± 8,8	28,8 ± 3,6	0,221
Üre tedavi sonrası 12.ay	27,0 ± 7,4	24,8 ± 5,7	32,1 ± 6,7	0,093
*p	0,244	0,952	0,210	
Kreatinin tedavi öncesi	0,79 ± 0,12	0,74 ± 0,09	0,83 ± 0,14	0,278
Kreatinin tedavi sonrası 12.ay	0,94 ± 0,15	0,85 ± 0,12	0,88 ± 0,11	0,153
*p	0,001	0,001	0,270	
eGFR tedavi öncesi	115,2 ± 13,9	121,2 ± 15,6	107,0 ± 18,1	0,140
eGFR tedavi sonrası 12.ay	101,7 ± 16,6	110,3 ± 13,9	102,0 ± 11,2	0,209
*p	0,001	0,001	0,270	
CK tedavi öncesi	98,0 ± 43,6	100,9 ± 102,9	89,1 ± 23,1	0,758
CK tedavi sonrası 12.ay	151,2 ± 140,9	100,1 ± 61,4	182,3 ± 137,3	0,251
p	0,116	0,981	0,148	

*:Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır **:One-way ANOVA testi yapılmıştır

3TC/DTG ve EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası kreatinin ve eGFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EFV/FTC/TDF tedavi grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında tabloda verilen değişkenler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.6'da hastaların tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri ve kolesterol değerlerinin değişimi tedavi gruplarına göre sunuldu.

Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki karaciğer fonksiyonlarının ve kolesterol değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	**p
TK tedavi öncesi	184,1 ± 61,2	153,0 ± 35,1	186,8 ± 32,4	0,152
TK tedavi sonrası 12.ay	187,5 ± 49,7	188,2 ± 41,6	213,3 ± 36,3	0,449
p	0,632	0,006	0,055	
HDL tedavi öncesi	35,9 ± 7,5	35,1 ± 8,5	35,5 ± 6,1	0,983
HDL tedavi sonrası 12.ay	41,1 ± 8,2	41,9 ± 10,4	41,1 ± 6,2	0,960
p	0,005	0,027	0,058	
LDL tedavi öncesi	126,1 ± 45,3	101,3 ± 28,4	124,0 ± 18,0	0,163
LDL tedavi sonrası 12.ay	137,1 ± 39,4	132,9 ± 28,2	162,5 ± 31,8	0,207
p	0,075	0,001	0,007	
TG tedavi öncesi	178,8 ± 92,6	142,2 ± 83,2	169,5 ± 90,8	0,419
TG tedavi sonrası 12.ay	180,5 ± 109,8	223,7 ± 199,9	161,0 ± 117,2	0,582
p	0,920	0,044	0,893	
Total bilirubin tedavi öncesi	0,68 ± 0,43	0,54 ± 0,23	0,67 ± 0,39	0,459
Total bilirubin tedavi sonrası 12.ay	0,69 ± 0,33	0,58 ± 0,29	0,46 ± 0,29	0,312
p	0,894	0,633	0,017	
ALT tedavi öncesi	29,9 ± 15,3	39,4 ± 43,6	30,1 ± 12,9	0,679
ALT tedavi sonrası 12.ay	24,2 ± 10,8	27,1 ± 25,4	25,0 ± 11,0	0,887
p	0,051	0,315	0,136	
AST tedavi öncesi	26,5 ± 14,1	36,4 ± 28,5	24,6 ± 4,8	0,374
AST tedavi sonrası 12.ay	20,8 ± 6,6	27,1 ± 25,4	26,1 ± 10,4	0,477
p	0,047	0,042	0,654	
GGT tedavi öncesi	33,8 ± 22,9	60,9 ± 109,1	26,3 ± 9,6	0,532
GGT tedavi sonrası 12.ay	36,0 ± 27,7	37,2 ± 30,3	30,3 ± 8,4	0,892

*:Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır **: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

Tablo 4.6. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki karaciğer fonksiyonlarının ve kolesterol değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı (devam)

p	0,562	0,292	0,263	
ALP tedavi öncesi	82,3 ± 19,9	86,2 ± 29,9	94,8 ± 41,8	0,594
ALP tedavi sonrası 12.ay	84,1 ± 25,5	88,5 ± 30,3	113,5 ± 32,8	0,084
p	0,655	0,662	0,097	

*:Eşleştirilmiş T testi yapılmıştır **: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

3TC/DTG tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL, LDL, TG, TK, AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EFV/FTC/TDF tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası total bilirubin ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.7’de hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki bazı metabolik parametrelerin incelenmesi sunuldu.

Tablo 4.7. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki bazı metabolik parametrelerin incelenmesi

	3TC/DTG (n=22)	EVG/c/TAF/FTC (n=19)	EFV/FTC/TDF (n=6)	**p
Açlık Kan şekeri tedavi öncesi	102,2 ± 30,4	102,8 ± 39,4	88,8 ± 19,6	0,655
Açlık kan şekeri tedavi sonrası 12.ay	112,6 ± 38,8	101,3 ± 22,4	102,6 ± 11,0	0,511
p	0,010	0,780	0,054	
HOMA-IR tedavi öncesi	2,54 ± 1,65	2,16 ± 2,56	2,00 ± 0,99	0,776
HOMA-IR tedavi sonrası 12.ay	2,89 ± 2,0	3,18 ± 3,47	1,62 ± 0,27	0,448
p	0,247	0,018	0,433	
Serum Fosfor tedavi öncesi	3,22 ± 0,56	2,99 ± 0,49	2,75 ± 0,70	0,225
Serum Fosfor tedavi sonrası 12.ay	3,46 ± 0,48	3,56 ± 0,59	3,20 ± 0,47	0,302
p	0,073	0,014	0,212	
Amilaz tedavi öncesi	57,5 ± 18,4	69,4 ± 21,3	73,3 ± 23,7	0,156
Amilaz tedavi sonrası 12.ay	58,2 ± 20,4	65,8 ± 13,8	69,8 ± 36,7	0,248
p	0,735	0,570	0,709	

*:Eşleştirilmiş T Testi yapılmıştır **: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

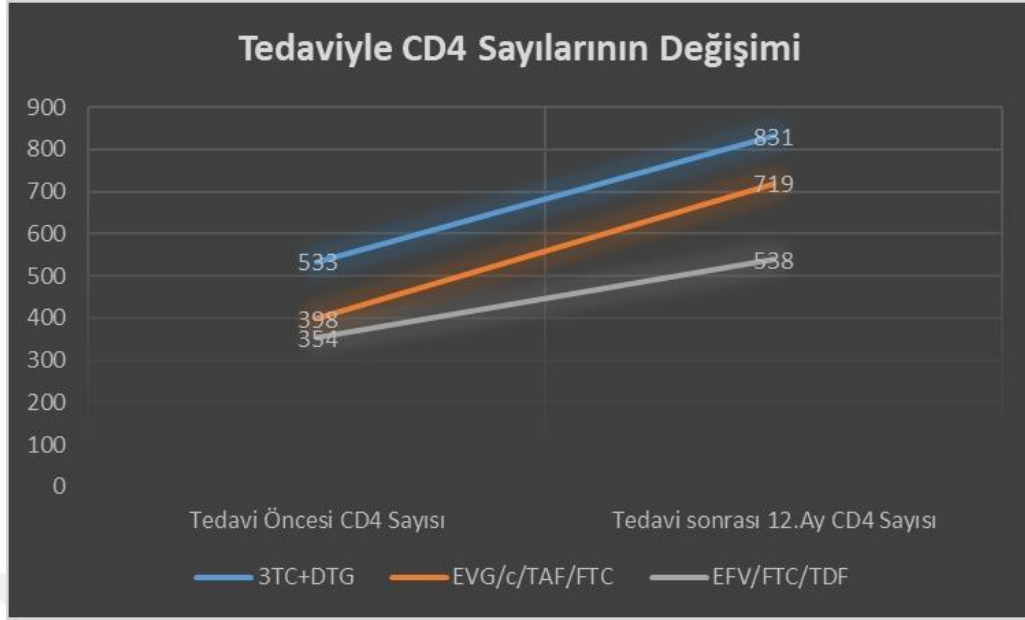
Tablo 4.7. Hastaların tedavi başlangıcı ve sonrasındaki bazı metabolik parametrelerin incelenmesi (devam)

Sol Femur Kalınlığı tedavi öncesi	0,10 ± 0,75	-0,40 ± 0,73	-0,30 ± 0,81	0,134
Sol Femur kalınlığı tedavi sonrası 12.ay	0,24 ± 0,76	-0,40 ± 0,59	-0,01 ± 0,86	0,042
p	0,037	0,999	0,023	
Omurga Kalınlığı tedavi öncesi	-0,48 ± 1,41	-0,94 ± 1,50	-0,28 ± 1,62	0,451
Omurga kalınlığı tedavi sonrası 12.ay	-1,1 ± 1,1	-1,25 ± 1,08	-0,60 ± 1,23	0,495
p	0,001	0,068	0,237	
Beck Depresyon Ölçeği Puanı tedavi öncesi	15,4 ± 11,0	18,9 ± 9,6	5,83 ± 3,06	0,063
Beck Depresyon Ölçeği Puanı tedavi sonrası 12.ay	9,7 ± 7,0	12,3 ± 6,4	5,50 ± 3,33	0,092
p	0,001	0,001	0,709	

*:Eşleştirilmiş T Testi yapılmıştır **: One-way ANOVA testi yapılmıştır.

3TC/DTG tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekeri, FK, OK ve Beck depresyon ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR, serum fosfor ve Beck depresyon ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EFV/FTC/TDF tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası FK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonrası gruplar arasında FK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Yapılan Bonferroni düzeltme testinde farkın 3TC/DTG grubu ile EVG/c/TAF/FTC grubunun arasında olduğu görüldü.

Farklı tedavi alan hastaların CD4 sayılarının tedaviyle zaman içerisindeki değişimi Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1: Tedaviyle CD4 sayılarının zaman içerisindeki değişimi

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırmada HYB'in aldığı farklı tedavi rejimlerinin etkileri karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastaların %46,8'i 3TC/DTG, %40,4'ü EVG/c/TAF/FTC, %12,8'i EFV/FTC/TDF tedavisi alan grupta idi. Hastaların tedavi öncesi kaydedilen parametreleri arasında sadece HIV RNA sayısında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). EVG/c/TAF/FTC tedavisi alan grubun HIV RNA yükünün diğer iki tedavi grubuna göre yüksek idi. Bu durum EVG/c/TAF/FTC tedavisinin diğer iki gruba göre HIV RNA sayısı yüksek olan hastalara verilmesine bağlı olabilir. Tedavi kılavuzuna göre 3TC/DTG kombinasyonunun HIV RNA sayısı 500 000 ve üzerinde olan hastalara verilmemesi önerilmektedir ([https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani_Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf) Erişim tarihi: 17.01.2022).

NNRTI içeren rejimlerin de genel olarak yüksek viral yüklü hastalara önerilmediği bilinmektedir. Yüksek viral yüke sahip olanlar için daha güçlü başlangıç rejimleri düşünülmelidir (Chen ve ark., 2020). HYB için tedavide kullanılan HAART plazma viral yükünü saptanamayan bir düzeye bastırarak ölümleri azaltmadaki faydaları iyi bilinmektedir (Egger ve ark., 2002; Hogg ve ark., 1998; Palella ve ark., 1998). Bununla birlikte, bazı hastalarda, beklenen virolojik baskılamayı elde etmek için uzun süreli tedavi gerektirebilecek, tedaviye zayıf virolojik yanıtı neden olabilmektedir. Hastaların, kendi dirençle ilişkili mutasyonlarının olmadığı birincil rejimde bile başarısız oldukları durumlar vardır. İşte bu nedenle başlangıç viral yükü düşük hastalara birçok rejim kullanılabilir iken, başlangıç viral yükü yüksek hastalarda bazı rejimlerden uzak durmak gerekmektedir. İşte bu nedenle başlangıç viral yükü yüksek hastalara daha fazla EVG/c/TAF/FTC rejimi tercih etmiş olabiliriz.

Literatürde benzer çalışmalara bakıldığında İstanbul'da bir üniversite hastanesinde en sık kullanılan iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi HIV RNA değerleri arasında fark görülmedi (Benli ve ark., 2018). Bu araştırmada HIV RNA sayısının kategorize edilmesi bunu sağlamış olabilir. EFV/FTC/TDF grubunun Beck depresyon ölçeği

puanı diğer gruplara göre daha düşük olarak gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, ilaç seçiminde hastanın tedavi öncesi sorgulaması sonucunda depresyona yatkınlığı olanlarda EFV içeren rejimi tercih edilmemesi ile ilişkili olabilir. Tedavi öncesi bakılan parametreler ve bunların dağılımı Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Bu araştırmada incelenen hastaların %98’i erkekti. İstanbul’da yapılan benzer bir çalışmada HYB’lerin %85’inin erkek olduğu bildirildi (Yemisen ve ark., 2014). Türkiye’de çok merkezli yapılan başka bir çalışmada da erkek hastaların çalışmaya alınanların %81’ini oluşturduğu gözlemlendi (Dokuzoguz ve ark., 2014). İstanbul’da yapılan bir diğer çalışmada erkek hasta sıklığının %76 olduğu gözlemlendi (Benli ve ark., 2018). Türkiye’de HIV epidemiyolojisini araştıran bir derlemede, neredeyse yapılan tüm araştırmalarda erkek hastalar daha fazla idi (Dökmetaş ve ark., 2016). Yine İstanbul’da bir eğitim araştırma hastanesinde erkek hastaların sıklığı %93’tü (Akkaya Isik ve ark., 2019). Ülkemizde istatistiklere bakıldığında HYB’in 23 739’u erkek (%81) ve 5 545’i (%19) kadın olarak bildirilmiştir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html> Erişim tarihi: 13.01.2022). Benzer şekilde araştırmamızda da erkeklerin ağırlıklı olması hasta grubumuzun ülke geneliyle benzer olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Hepatit göstergelerine baktığımızda, çalışmamızda hastaların %61,2’sinde anti-HAV IgG pozitifliği saptanmıştır. Ankara’da yapılan bir çalışmada hastaların anti-HAV IgG pozitifliği %82,3 olarak bildirilmiştir (Çerçi ve Ünal, 2013). İstanbul’da bildirilen iki farklı çalışmaya göre hastaların anti-HAV IgG pozitifliği 2017 yılında %65,0 ve 2021 yılında %76,7 olarak bildirilmiştir (Barkay ve Erol, 2017; Görür ve Erol, 2021). Ankara’da yapılan bir diğer çalışmada anti-HAV IgG pozitifliği sıklığı %80,8 olarak bulunmuştur (Türker ve ark., 2011). Anti-HAV IgG pozitifliğinin bölgelere göre değişen sıklıkta olduğu ve HYB’de genel ülke ortalamasına yakın olduğu söylenebilir. Teksas’da 3000 kişinin katıldığı bir kohortta hastaların sadece %10’unun hepatit A aşısı yaptığı saptanmıştır. Özellikle ESE’lerde birçok hepatit A salgını bildirilmiştir (Luetkemeyer ve Wyles, 2021). HYB’in % 35’inde Hepatit A ile hiç karşılaşmadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle tanıdan sonra hepatit A serolojisi bakılması

gerekmektedir. Özellikle ESE grupları hepatit A yönünden risklidir ve bu grubun aşılmasına önem verilmelidir.

Çalışmamızda hastaların HBsAg pozitifliği % 6,7 bulunmuştur. Ankara’da 233 hastanın incelendiği bir çalışmada HIV pozitif hastalarda HBsAg pozitifliği %1,6 olarak bildirilmiştir (Çerçi ve Ünal,2013). Ankara’da 212 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4,2 olarak bildirilmiştir (Arslan ve Eroğlu, 2018). Gaziantep’te 113 hasta ile yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %7,0 olarak bildirilmiştir (Şahin ve ark., 2016). Viral Hepatitle Savaşım Derneği’nin Sağlık Bakanlığı ile birlikte 2008-2011 yılları arasında yaptığı “Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme” çalışması kapsamında birçok ili kapsayan tarama testleri yapılmıştır. Bu çalışmada en yüksek HBsAg pozitifliği 2010 yılında %3 olarak gösterilmiştir (Tosun ve ark., 2012). ABD’de yapılan bir çalışmada HYB’de HBsAg pozitifliği %4,6 olarak bildirilmiştir (Shire ve ark., 2007). Sonuç olarak HYB’de normal popülasyona göre daha yüksek sıklıkta HBsAg pozitifliği görülmektedir. İki hastalığın da benzer bulaş yollarına sahip olması nedeniyle bu durum beklenen bir bulgudur. HYB tanıdan sonra hepatit serolojisi bakılması ve Hepatit A ve B ile karşılaşmamış kişilerde aşı ile bağışıklık sağlanması önerilmektedir. HYB’de tedavi öncesi aktif Hepatit B enfeksiyonu mutlaka araştırılmalıdır. Bu gruplarda mutlaka HBV’ye de etki eden bir ilacın (örneğin: tenofovir) bulunması gereklidir. Aksi halde HBV markerları bilinmeden yapılacak bir tedavide hastada Hepatit B nüksü yaşanabilir. ART ilaçları arasında 3TC, FTC, TAF ve TDF’nin tümü HBV’ye karşı aktiviteye sahiptir. Entecavir, zayıf HIV aktivitesine de sahip olan bir HBV nükleozid analogudur. TAF, HBV aktivitesine ve potansiyel olarak TDF’den daha az renal ve kemik toksisitesine sahip bir tenofovir ön ilacıdır. Ayrıca kronik HBV’li hastalara alkolden uzak kalmaları tavsiye edilmeli ve hem HBV hem de HIV bulaşmasına karşı koruma sağlayan korunma yöntemleri konusunda danışmanlık verilmelidir. (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/hepatitis-b-virus-hiv-coinfection> Erişim Tarihi: 21.01.2022)

HYB arasında Hepatit C (HCV) enfeksiyonu birlikteliği de sıktır. Bulaş yollarının benzer olması, özellikle ESE’lerde HCV bulaşmasının yaygın olması nedeniyle bu iki enfeksiyonun aynı kişilerde görülme olasılığı artmaktadır. İstanbul’da yapılan bir

çalışmada 175 hastanın yalnızca ikisinde anti HCV pozitifliği gösterilmiştir (Benli ve ark., 2018) İstanbul’da yapılan bir diğer çalışmada 131 hastanın yalnızca birinde anti HCV pozitifliği gösterilmiştir (Şenoğlu ve Aydın, 2020). Ankara’da 227 hastanın incelendiği bir çalışmada anti HCV pozitifliği %3 olarak bulunmuştur (Çerçi ve Ünal, 2013). 194 hastanın olduğu bir çalışmada yalnızca bir hastada anti HCV pozitifliği bulunmuş ve o hastanın da HCV RNA’sının negatif olduğu görülmüştür (Barkay ve Erol, 2017). Ankara’da yapılan bir araştırmada 55 hastanın üçünde anti HCV pozitifliği saptanmasına rağmen hastaların HCV RNA’sının negatif olduğu görülmüştür (Arslan ve Eroğlu, 2018). Asya-Pasifik bölgesinde yapılan bir araştırmaya göre HIV ile yaşayanlarda anti HCV pozitifliği %10,4 olarak bulunmuştur (Zhou ve ark., 2007). ABD’de yapılan bir çalışmada da 650 hastada %13,5 anti-HCV pozitifliği gösterilmiştir (Shire ve ark., 2007). HYB’de HCV enfeksiyonunun daha sık kronikleştiği ve bulaştırıcılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Matthews ve Dore, 2008). Çalışmamızda anti-HCV’si pozitif olan hastaya rastlanmamıştır. Türkiye’de yapılan çalışmalardaki çok düşük pozitiflik oranları düşünüldüğünde hasta sayımızın da az olmasından dolayı literatürle uyumlu bir bulgudur. HYB’de hastalığın tespiti sonrası mutlaka HCV yönünden değerlendirme yapmak ve tedavi düzenlenirken aktif HCV varlığına da dikkat etmek gereklidir.

Bu araştırmada hastaların tedavi öncesi ve 12.ayda yapılan bazı ölçüm değerleri karşılaştırılmıştır. Şüphesiz ki HYB’de tedavi başarısını gösteren en önemli iki parametre HIV RNA sayısındaki düşüş ve CD4 hücre sayısındaki artıştır. Araştırmamızda üç farklı tedavi grubunda da tedavi öncesi ve sonrası HIV RNA sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tedavilerden 3TC/DTG, EVG/c/TAF/FTC rejimlerini alan gruplarda CD4 hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup EFV/FTC/TDF tedavisi alan grupta artış varsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum EFV/FTC/TDF rejiminin CD4 seviyesinde yükselmeyi yavaş yapmasından da kaynaklanıyor olabileceği gibi çalışmamızda EFV/FTC/TDF tedavisi alan hastaların sınırlı sayıda olmasından kaynaklanıyor olabilir. EFV/FTC/TDF tedavi grubu ile FTC/TDF/LPV/r grubunun kıyaslandığı bir çalışmada da EFV alan gruptaki CD4 artışının LPV/r alan gruba kıyasla daha düşük kaldığı vurgulanmıştır (Benli ve ark., 2018). Yine İstanbul’da 196 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada 2 NRTI ve yanında

NNRTI, INSTI ve PI grupları karşılaştırılmıştır. PI alan hastaların 12. aydaki HIV RNA sayıları diğer gruplara göre daha yüksekti. NNRTI alan grupta CD4 sayısındaki artış diğer iki gruba kıyasla daha az olmuştur (Akkaya Isik ve ark., 2019). Kuzey Amerika’da 12 196 kişiyle yapılan bir çalışmada farklı tedavi rejimlerinin viral ve immünolojik yanıt açısından farklı olmadığı gösterilmiştir (Althoff ve ark., 2010). RAL ve EFV’in karşılaştırıldığı bir çalışmada ise INSTI grubu ilaçların HIV RNA sayısını azaltmada daha hızlı etki ettiği ama klinikle ilişkili olmadığı öne sürülmüştür (Grinsztejn ve ark., 2014). Etkin bir tedavide CD4 hücre sayısının bir yıl içinde 50-150 arasında artması beklenmektedir (Buzgan ve ark.,2013). Çalışmamızda üç tedavi grubunda da daha fazla artış görülmesine rağmen NNRTI grubu ilaçlardan EFV alan grupta CD4 sayısında artış diğer iki gruba kıyasla daha az olmuştur ve başlangıç CD4 sayısı ile 12.aydaki CD4 sayıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında EFV grubu ilaçların CD4 sayısı tedavi başlangıcında daha düşük olan gruplara kullanımında dikkatli seçim yapmak gerektiği söylenebilir. İmmünolojik yanıt olarak nitelendirebileceğimiz CD4 hücre sayısı artışı yavaş bir süreçtir ve bireysel değişkenlerden oldukça fazla etkilenmektedir. 3TC/DTG, EVG/c/TAF/FTC ve EFV/FTC/TDF tedavi gruplarının olduğu çalışmamızda hastaların bir yıl sonra yapılan ölçümlerinde CD4 hücre sayılarının tedavi gruplarında sırasıyla 280, 320 ve 180 artış gösterdiği görülmüştür (Şekil 4.1). İstanbul’da 196 hastanın bir yıl izlendiği bir çalışmada 24.haftada CD4 hücre sayısının ortalama 209 arttığı, 48.haftada ise ortalama 264 arttığı görülmüştür (Akkaya Isik ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada RAL’in EFV’e oranla daha çok CD4 artışı sağladığı gösterilmiştir (Rockstroh ve ark., 2013). INSTI ve PI grubu ilaçların karşılaştırıldığı bir çalışmada da CD4 sayısını artırma adına fark bulunamamış ancak INSTI grubu ilaçların daha hızlı yanıt almayla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (DeJesus ve ark., 2012). Farklı ART rejimlerinin 89 hasta üzerindeki etkilerini inceleyen bir araştırmada yaklaşık 6 aylık süre sonunda CD4 sayılarının en çok TDF/FTC/EFV grubunda artış gösterdiği saptanmıştır (Ertunç ve Kaya, 2014). Bunu 3TC/ZDV + LPV/r grubunun takip ettiği görülmüştür. Ancak çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi CD4 sayılarına bakıldığında en yüksek CD4 sayılarının da TDF/FTC/EFV grubunda olduğu anlaşılmıştır. İspanya’da yapılan bir çalışmaya göre en sık tercih edilen ABC/3TC/DTG rejimi CD4 hücre sayısını artırma açısından EVG/c/TAF/FTC rejimine karşı üstün bulunmuştur (Alejos ve ark., 2020).

Her iki tedavi rejiminde de CD4 sayısında beklenen artış gözlenmiştir. 96 hafta süren bir izlem çalışmasında 3TC/DTG tedavi grubundaki CD4 hücre artışı ve virolojik baskılanmanın DTG/TDF/FTC grubundan farklı olmadığı görülmüştür (Cento ve Perno, 2020). ART doğrudan CD4 sayısını artırmaz, ancak vücudun CD4 yapabileceği ortamın oluşmasına yardımcı olurlar. ART, CD4 sayısının daha yüksek ve daha güvenli seviyelere çıkmasını sağlar. Bu nedenle HYB'ler olabildiğince çabuk ART kullanmaya başlanmalıdır.

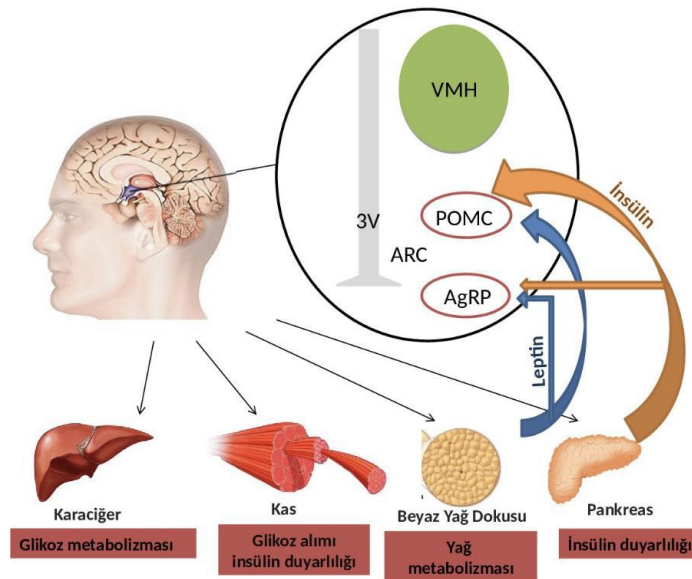
HYB'de bazı ART rejimleri kullanmasından sonra kilo artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bilindiği gibi kilo artışı ve obezite birçok faktörle ilişkilidir. Kilo artışında değiştirilebilen ve değiştirilemeyen faktörler söz konusudur. Bunlar içerisinde değiştirilemeyen faktör olarak genetik yapı, ırk ve cinsiyet sayılabilir. Değiştirilebilen faktörler içinde meslek ve fiziksel aktivite gibi kişinin yaşam tarzı sayılabilir.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve 12. ay sonrası VKİ değerleri kıyaslandığında INSTI alan gruplarda anlamlı derecede artış olduğu, EFV alanlarda ise bunun olmadığı saptanmıştır. ABD'de 5 000'den fazla katılımcı ile yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada INSTI'nin diğer tüm ilaçlara kıyasla daha fazla kilo artışı yaptığı gösterilmiştir. Kilo artışı en çok BİC ve DTG ile ilişkilendirilmiştir (Sax ve ark., 2020). İtalya'da yapılan bir kohort çalışmasında da INSTI grubundan olan DTG'nin bulunduğu tedavi kombinasyonlarında daha fazla kilo artışı görüldüğü gösterilmiştir (Taramasso ve ark., 2020). Afrika'da yapılan iki çalışmada ise DTG rejimi alanlarda EFV rejimi alanlara göre daha çok kilo artışı olduğu gösterilmiştir (Achhra ve ark., 2016; Koethe ve Heimbürger, 2010). ABD'de 6 908 hasta verisinin incelendiği bir çalışmada TDF'den TAF'a geçiş yapan hastaların kilo artışı yaşadığı gösterilmiştir. (Buzón-Martín, 2020; Mallon ve ark., 2021). Çalışmamızda da TAF içeren grupta kilo artışı yaşanırken TDF alan grupta kilo artışı görülmemesi bu bulguyu desteklemektedir. Literatürdeki birçok çalışmada INSTI'nin diğer grup ilaçlara göre kilo artışı yaptığı bildirilmiştir (Bourgi ve ark., 2020; Kerchberger ve ark., 2020; Kileel ve ark., 2021; Menard ve ark., 2017; Norwood ve ark., 2017; Venter ve ark., 2019). Ancak bazı yayınlarda INSTI'nin kilo artışına etkilerinin net olmadığını iddia eden görüşler de mevcuttur (A. Hill ve ark., 2019; Kuo ve ark., 2020). Bu araştırmalarda bazı karıştırıcı faktörlerin etkisi ile kilo artışı olabileceği vurgulanmıştır. Bu

faktörlerden bazıları tedavi öncesi CD4 hücre sayısının düşük olması, HIV RNA sayısının yüksek olması, siyah ırk ve kadın cinsiyet olarak sayılabilir. Bizim araştırmamızda literatür ile uyumlu olarak INSTI içeren tedavi gruplarında ağırlık artışı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda neredeyse hiç kadın cinsiyetten hasta bulunmamasına rağmen kilo artışı etkisinin görülmesi özellikle karıştırıcı faktör olarak cinsiyeti ve etnik kökeni ön plana çıkaran çalışmalara da yardımcı olacak niteliktedir. ART'nin kilo artışıyla ilişkisine dair genel teoriler; hastalarda katabolik sürecin sonlanması, dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinin azalması, iştahın yerine gelmesi ve besin emiliminin iyileşmesidir (Bailin ve ark., 2020). Aynı zamanda lipid metabolizmasındaki değişiklikler üzerinden de kilo artışı gerçekleşmektedir (Buzón-Martín, 2020). Netice olarak HYB'de ART tercihinde INSTI ve TAF'ın kilo artışı ve kardiyovasküler hastalık riski arttırmasını da göz önünde bulundurarak tercih edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. HIV tedavisi ile ilişkili kilo alımı, kardiyovasküler hastalık dışında diyabet riskini de arttırabilmesi nedeniyle önemlidir (Domingo ve ark., 2020). Tek ilaç kullanımıyla tedaviyi kolaylaştıran bu rejimlerin 10 yılın sonunda lipid metabolizmasına ve kardiyovasküler etkileri nedeniyle polifarmasiye neden olma olasılıkları dikkatle incelenmelidir.

İnsanlarda hipotalamusda proopiomelanokortin (POMC) / melanokortin 4 reseptör (MC4R) sistemi metabolik enerji dengesini ve besin alım davranışını ayarlayan en güçlü fizyolojik kontrol mekanizmasıdır. Hipotalamik POMC/MC4R devresinin sempatik sinir sistemi aktivitesini düzenlemede kritik role sahiptir. POMC, dokuya özgü bir şekilde bir dizi enzimatik adım yoluyla biyolojik olarak melanosit uyarıcı hormonlar (MSH'ler), kortikotropin (ACTH) ve β -endorfin kaynağını oluşturur. POMC ürünleri (MSH'ler, ACTH ve β -endorfin) cilt, stres tepkisi, yeme davranışı, bağışıklık sistemi ve cinsel işlevde de önemli rollere sahiptir. POMC nöronlarının, beslenme davranışını düzenleyen merkezi melanokortin sisteminin ayrılmaz bir parçasını oluşturduğunu gösterilmiştir (Millington, 2007). Leptin tarafından yönlendirilen santral melanokortin yolu, vücut ağırlığını ve enerji homeostazını düzenleyen kritik sinyal sistemi olarak ortaya çıkmıştır. Leptin-melanokortin sinyalleşme düzeneğini oluşturan proteinleri kodlayan genlerde işlev kaybı, erken çocukluk döneminde hiperfaji ile karakterize ciddi obeziteye ve çeşitli endokrin ve immün bozukluklara neden olur. Leptin hormonu tokluk hissini bildiren hormon olup

yağ hücreleri, mide, kalp gibi organlardan salgılanır. Hipotalamus üzerine etkilidir ve vücudumuzdaki yağ depoları hakkında beyne bilgi verir. Eğer açlık durumu yok ve vücutta yeterli yağ varsa leptin sayesinde iştahı azaltır. Eğer vücut yağ depolarında bir azalma varsa kandaki leptin miktarı azalır ve beynimiz bunu iştah artışı olarak algılar. Yemek sonrası, pankreastan insülin salgılanır ve kandaki insülin yükselir. Bu da midedeki leptin salınımını tetikler. Bu da leptinin kısa süreli gıda alımında yani günlük beslenmemizdeki rolünü gösterir. Yapılan çalışmalar kilo kaybetmenin kandaki leptin miktarını azaltıcı etkisi olduğu bulunmuştur. Yani kilo verdikçe, kanda tokluk hissinden sorumlu leptin hormonu miktarı azalmakta ve bu da daha çok yemeye teşvik etmektedir. Leptin hormonu kilo kontrolünde oldukça etkili olup leptin hormonunun kanda normal seviyelerde bulunması tokluk hissini sağlar. Leptin hormonunun kandaki miktarı normalden aşağı düştüğünde ise bireyde tokluk yeterli miktarda hissedilemez. Diğer yandan ghrelin hormonu açlık hissini veren hormondur. Ghrelin hormonu başlıca midenin içinde olmak üzere sindirim sisteminin içinde salgılanır. Bu hormonun salgılanması açlık durumuna bağlıdır. Yemek öncesi kanda bulunan ghrelin miktarı artar, yemek sonrası ise azalır. Ghrelin hormonu beyin üzerinde etkilidir, iştahı ve yemek yeme arzusunu arttıran bir rol üstlenir (Öztürk ve Arpacı, 2018). POMC sisteminin iştah üzerine etkisi Şekil 5.1’de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Hipotalamusda proopiomelanokortin (POMC) sisteminin iştah üzerine etkisi

Enerji metabolizmasının düzenlenmesinde hipotalamustaki arkuat nukleus, ventromedial, dorsomedial, paraventriküler ve lateral hipotalamik bölge önemli rol oynar (Al Massadi ve ark., 2017). Hipotalamusta, arkuat nükleus veya insanlarda infundibular çekirdek kendi nöronları ile etkileşen periferik peptitlerin (ghrelin, leptin, nöropeptit Y) kan-beyin bariyerini aşmasına ve sinyal iletmesine izin verir. Bunlar, gıda alımını azaltan ve kilo kaybını arttıran POMC ve “kokain ve amfetamin ile düzenlenen transkriptin”in (CART) yanı sıra gıda alımı ve kilo kazanımını artıran aguti ilişkili peptit (AgRP) ve özellikle de nöropeptit Y (NPY) nöronlarını içerir. Bu nöronlar ve peptitler açlık ve tokluk duygularını ve sonuç olarak kilo alımı ve kilo kaybını kontrol ederler (Austin ve Marks, 2009). Hipotalamus POMC ve CART'ın üretimi vasıtasıyla tokluğun da ana regülatörü olarak görev yapar. POMC geni hipotalamusun arkuat nükleusu ve hipofiz bezi ile deri ve bağışıklık sistemi gibi pek çok dokuda ifade edilmektedir. POMC, dokuya özgü posttranslasyonel değişime uğrar ve oluşan ürün bu dokuda ifade edilen endoproteazlara bağlı kalır (Öztürk ve Arpacı, 2018). Bu sistemin işleyişindeki değişiklikler obeziteye neden olmaktadır. Hipotalamusta POMC ve MC4R'ü hedefleyen bölgedeki nöronlar anoreksijenik tepki ortaya çıkarır. Eğer MC4R inhibe edilirse gıda alımı artar ve insan vücudunda yağ birikimi desteklenmiş olur. Bu bölgeye etki eden antipsikotik ilaçlar (örneğin: olanzapin) POMC bölgesinde mRNA düzeylerinde azalmaya ve belirgin ağırlık artışına neden olur. HYB'de ileri enfeksiyonlarda alfa-MSH plazma seviyeleri artar. DTG alfa-MSH'ın MC4R'e bağlanması %64 oranında bir inhibisyona neden olur. INSTI grubu ilaçlar BOS'a iyi geçebildiği için hipofiz ve hipotalamusa rahatça ulaşabilir. Ayrıca ikincil bir mekanizma olarak sistemin oreksijenik kolunun hiperaktivasyonuna yol açan gıda alımı ve kilo kazanımını artıran AgRP ve özellikle de NPY salgısını, NPY reseptörlerini veya her ikisini artırması ilişkili olabilir. HYB'de NPY'nin plazma ve BOS seviyeleri, enfekte olmamış kişilere göre yüksek bulunmuştur (Domingo ve ark., 2020). Tüm bu mekanizmalarla hastalarda belirgin kilo alımı olabilmektedir. INSTI ilaçların kilo alımını nasıl etkilediği ile ilgili bu hipotezlerin ispatlanması için daha sofistike araştırmalara ihtiyaç vardır. Ancak bulgularımıza göre INSTI grubu ilaçlar 12. ayda anlamlı kilo alımına neden olmaktadır. Bu durumun özellikle leptin, ghrelin gibi hormonların ART alınmasıyla oluşan değişimini araştıran yeni çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

HYB’de tedavi kaynaklı hiperlipidemi, glukoz intoleransı, endotel bozukluğu, lökosit adherensinde bozukluk, trombosit reaktivasyonu gibi nedenlerle kalp ve damar sistemi kaynaklı morbidite ve mortalite artışı izlenmektedir (Karabay ve Karabay, 2017; Nduka ve ark., 2015). Hastaların tedavi sonrası 12.aydaki kolesterol ve kan lipid değerlerindeki değişim araştırmamızın önemli basamaklarından. Tedavi gruplarına göre EVG/c/TAF/FTC’nin beraber kullanıldığı grupta LDL, HDL, TG ve TK değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. ($p<0,05$) TDF/FTC/EFV beraber alan grupta yalnızca LDL’de, 3TC/DTG kullanan grupta ise sadece HDL’de anlamlı artış saptanmıştır. İspanya’da yapılan benzer bir araştırmada 384 hasta araştırılmış ve bir grupta 151 TDF rejimi alan hasta ve diğer grupta 233 TAF rejimi alan hasta yer almış ve 48 hafta sonra TAF grubunda total kolesterol ve LDL değerleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (Cid-Silva ve ark., 2019). Tayland’da yapılan bir araştırmada 693 hastada EVG/c/TAF/FTC kullananlarda lipid profilinde bozulma ve HbA1C’de artış gözlenmiştir (Kuo ve ark., 2020). Çalışmamızda da bu araştırmalara benzer şekilde EVG/c/TAF/FTC kullanan grupta lipid profilindeki olumsuzluk dikkat çekicidir. Ancak hasta sayısı az olmakla birlikte EFV kullananlarda LDL, TG ve TK değerlerinin anlamlı derece yükselmemesi uzun dönemde kardiyovasküler yan etkiler için hatırlanması gereken bir alternatif olduğunu göstermiştir. Yaşlı ya da tıkalı damar hastalığı riski olan gruplarda grupta TAF içeren rejim kullanırken lipid profilinde görülecek bu etkiler dikkatle değerlendirilmelidir. Çalışmamızda TG, LDL, TK değerleri 3TC/DTG kullananlarda ciddi bozulma göstermezken HDL’nin anlamlı derecede yükselmiş olması kardiyovasküler yan etkiler açısından oldukça iyi verilere sahip olduğunu göstermiştir. İtalya’da yapılan SCOLTA projesinde DTG bazlı rejim kullanan hastalarda TG/HDL oranının iyileştiği gösterilmiştir (Bagella ve ark., 2019). Benzer şekilde İtalya’da yapılan bir araştırmada 3TC/DTG ile lipid profilinde iyileşme gösterilmiştir (Maggiolo ve ark., 2017). Benzer şekilde Borghetti ve ark.’nın yaptığı çalışmada 206 hasta incelenmiş ve bu çalışmada 48.haftada 3TC/DTG alanlarda TK/HDL, TG ve GFR’de belirgin düzelme gözlenmiştir (Borghetti ve ark., 2018). Tüm bu sonuçlara göre 3TC/DTG hem lipid profilini olumlu etkilemekte hem de yıllarca kullanılacak bu tedaviye bağlı komplikasyonlar konusunda da güvenli veriler sunmaktadır. Çalışmamızda benzer sonuçlara elde edilmiş EVG/c/TAF/FTC kombinasyonuna göre 3TC/DTG tedavisi alanlarda daha güvenilir sonuçlar elde

edilmiştir. Bu veriler ikili ART'nin lipid profili üzerine TAF içeren 3'lü ART'ye göre daha olumlu olduğu saptanmıştır.

Literatürde kolesterol ve TG artışına en sık yol açan ilaç grubunun PI olduğu bildirilmiştir (Evlice ve ark., 2020; Karaosmanoglu ve ark., 2013). Ancak sonraki yıllarda PI ve NNRTI grubu ilaçların yerine yoğun şekilde INSTI grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Literatürde çalışmamızın sonucuna benzer araştırmalar yayınlanmıştır. TAF tedavisi alanların TDF alanlara göre daha çok LDL ve TG artışı yaşadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Angione ve ark., 2018; Pozniak ve ark., 2016; Sax ve ark., 2015; Squillace ve ark., 2020). Bu çalışmalara rağmen TAF'ın lipid profili üzerine etkisi fizyopatolojik olarak açıklanamamıştır (Wassner ve ark., 2020). İtalya'da 713 hasta üzerinde yapılan çalışmada farklı tedavi rejimi alan hastalarda kilo artışına bağlı TK ve TG düzeyi artışı gösterilmemiştir (Taramasso ve ark., 2020). Tayvan'da 693 hasta ile yapılan çalışmada EVG/c/TAF/FTC tedavisine geçiş yapanlarda 12 hafta sonra tüm kolesterol ve TG değerlerinde anlamlı artış raporlanmıştır (Kuo ve ark., 2020). Amerika'da 4 500 hastanın incelendiği bir araştırmada TK artışının INSTI grubu ilaçlardan ziyade TAF kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kileel ve ark., 2021). Bu sonuçlar araştırmamız ile uyumludur. TAF kullanılmayan gruplarda lipid artışını saptayamadık. Neticede kan lipitlerinin artışından TAF'ın ağırlıklı olarak sorumlu olduğu söylenebilir. Bu konuyla ilgili daha detaylı yeni araştırmalar gereklidir.

Literatürde EFV kullanımının da LDL düzeylerinde belirgin artışlara neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group ve ark., 2010; Riddler ve ark., 2003; Smith ve ark., 2010). Çalışmamızda EFV kullandığımız grupta anlamlı derecede LDL artışı tespit etmemiz bu bulguyu destekler niteliktedir. EFV'nin LDL düzeylerinde artış yapmasını sağlayan bazı mekanizmalara değinilmiştir (Apostolova ve ark., 2017). EFV'nin adiposit farklılaşmasını engellediği gösterilmiştir. Neticede EFV azalmış adipogenez ve lipit birikimi ile kendini gösterir. Örneğin EFV ile tedavi edilen sıçanların adipositlerinde, spesifik adipojenik belirteçler olan aP2/FABP ve PPAR γ gen ekspresyonu azalmıştır. İnsan preadipositlerinde EFV, adipojenik farklılaşma (adiponektin, lipoprotein lipaz, leptin) ile ilgili birkaç gen transkriptinin ve PPAR ve C/EBP gibi majör transkripsiyon

faktörlerinin miktarını azaltır. Bu çalışmaların bazılarında bu etkilerin proinflatuar sitokinlerin salgılanması dahil proinflatuar yolların indüklenmesine paralel olarak meydana geldiği gösterilmiştir. İnsan karaciğer hücrelerinde yapılan birkaç çalışma, EFV'nin hepatik steatoz ve dislipidemi ile ilişkili ligandla aktive olan bir transkripsiyon faktörü olan pregnane-X reseptörünü aktive ettiğini bildirmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler riski olan bireylerde EFV kullanırken bu etkisi akılda bulundurulmalıdır.

Bazı in vitro araştırmalar DTG'in MC4R üzerinden iştahı etkilediğini belirtmişlerdir (A. Hill ve ark., 2019). Bu da metabolik parametreleri etkilemektedir. Araştırmamızda 3TC/DTG alan gruptaki hastaların tedavi sonrası 12.aydaki açlık glukoz düzeylerinde anlamlı artma saptanmıştır. Ancak bu konuda yapılan araştırmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Örneğin İtalya'da yapılan bir çalışmada DTG'nin kullanımı ile açlık glukoz düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (Taramasso ve ark., 2020). Fakat başka bir araştırmada Uganda'da DTG bazlı rejim alanlarda hipergliseminin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Zakumumpa ve ark., 2021). Bu bulgular ışığında DTG'nin diyabetik hastalarda daha dikkatli kullanılması gerektiği ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüşse de konuyla ilgili daha fazla olgu sayılarını içeren yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

HOMA-IR indeksi, kan şekeri seviyesini kontrol altında tutmak için vücudun ne kadar insüline ihtiyacı olduğunu gösteren bir parametredir. Çalışmamızda üç tedavi grubu içinde sadece EVG/c/TAF/FTC alan grupta HOMA-IR indeksinde anlamlı artış gözlenmiştir. HBY'de ART'nin glukoz metabolizmasında bozukluğa yol açması hakkında farklı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (Bastard ve ark., 2002; Tong ve ark., 2003). HBY'de glisemik sistemi bozan mekanizmalar, insülin etkisi ve salgılanmasıyla ilgili kusurlar da kısmen lipid metabolizmasındaki sorunlardan kaynaklanmaktadır (Galescu ve ark., 2013). İnsülin metabolizmasındaki istenmeyen değişikliklerle en çok ilişkilendirilen ilaç grubu PI'leri olmuştur (Brown ve ark., 2005; Justman ve ark., 2003; Noor ve ark., 2002; Palacios ve ark., 2003). PI'leri glukoz taşıyıcı protein 4'ü inhibe eder ve pankreastaki insülin sekresyonunu azaltır (Murata ve ark., 2000; Woerle ve ark., 2003). İspanya'da 137 hasta ile yapılan bir çalışmada İndinavirin insülin direnci gelişmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Palacios ve ark.,

2006). Araştırmamızda ise özellikle INSTI kullanan grupta anlamlı derecede HOMA-IR artışı olması dikkat çekicidir. ABD’de 526 kişi üzerinde bir retrospektif kohort çalışmasında da INSTI grubu ilaç kullanımı HOMA-IR artışıyla ilişkili bulunmuştur (Muccini ve ark., 2021). INSTI grubu ilaçların bu etkisini magnezyumun şelasyonu ve hücreye glukoz taşınma mekanizmaları üzerinden yaptığı düşünülmektedir. Genç bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise ART alanların kontrol grubuna göre HOMA-IR değerleri ve açlık kan glukozu seviyelerinin arttığı ancak herhangi bir ilaca özel bir etkinin görülmediğinden bahsedilmiştir (Rosso ve ark., 2007). İtalya’da 618 hasta üzerinde üç farklı tedavi rejiminin HOMA-IR değerine etkisinin araştırıldığı çalışmada INSTI grubu ilaç alanların HOMA-IR değerlerindeki artışın anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (Gianotti ve ark., 2019). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EVG/c/TAF/FTC grubunda HOMA-IR indeksinde anlamlı artış gözlenmiştir.

ART alan hastalarda önemli metabolik problemlerden birisi de fosfor düşüklüğüdür. İlaçların renal etkileri bu durumun önemli nedenlerindendir. Yapılan araştırmalarda tedavi altındaki hastalarda *fosfor ve kalsiyum seviyelerinde* düşme gösterilmiştir (Asha Kiran ve ark., 2020). Alabama üniversitesi’nde Turner ve ark.’nın yaptığı çalışma da TDF’den TAF’a geçişte PTH ve serum P1NP kemik döngü belirtecinin arttığı gösterilmiştir (https://www.natap.org/2016/HIV/062316_04.htm. Erişim tarihi:28.01.2022) Araştırmamızda EVG/c/TAF/FTC kullanılan grubun serum fosfor değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Literatüre bakıldığında TAF kullanan grubun kemik mineral dansitesinde daha olumlu sonuçlar görülmüştür. Araştırmamızda bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur. Araştırmamızda da başlangıçta fosfor düzeyleri düşük olan hastaların TAF grubuna alınması ilacın fosfor artışına neden olduğunun bilinmesi sebebiyledir.

ART alımı sırasında farklı böbrek etkileri bildirilmiştir. Antiretroviral ajanlar kristal kaynaklı obstrüksiyon, tübüler toksisite, akut interstisyel nefrit, Tip B laktik asidoz ve elektrolit değişiklikleri dahil olmak üzere çok çeşitli nefrotoksik etkilere yol açabilir (Alsauskas ve ark., 2011). Çalışmamızda kullanılan tedavilerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisine bakıldığında tedavi sonrası 12.ayda 3TC/DTG ve EVG/c/TAF/FTC kullanılan iki grupta da anlamlı derecede kreatinin artışı ve eGFR azalması

saptanmıştır. Literatürde HIV tedavisinde uygulanan başlıca böbrek toksisitesi olan ilacın TDF olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark., 2018; Ueaphongsukkit ve ark., 2021). Nadir de olsa TAF ile ilgili böbrek toksisitesi bildirilmiştir (Ueaphongsukkit ve ark., 2021). TDF proksimal tübül hasarı ile eGFR azalmasına neden olmaktadır. Araştırmamızda TDF/FTC/EFV alan grupta eGFR azalması olmasına rağmen fark saptanmaması bu grupta az sayıda hasta olmasından kaynaklanıyor olabilir. Japonya'da yapılan bir çalışmada da TDF yerine TAF başlanan hastaların eGFR'lerinde 12 hafta boyunca iyileşme tespit edilmiştir (Abe ve ark., 2021). Neticede tedavi öncesi böbrek fonksiyonları da dikkate alınarak tedavi rejiminin seçilmesi gerektiği ve özellikle eGFR si 30'un altında olan hastalarda TDF'ten kaçınılmalıdır. Ancak tedavi grubumuzdaki hiçbir hastada üre düzeylerinde artış görülmemesi böbrek fonksiyonlarının normal sınırların dışına çıkmadığına işaret eder. NNRTİ'lerden ETR, NVP, RPV gibi ilaçların böbrek üzerine olumsuz etkisi raporlanmamıştır. Bu ilaçların ve EFV'in böbrek hastalığı olanlarda daha rahat kullanabileceği söylenebilir. Çalışma grubumuzda TDF/FTC/EFV rejimi alan grubun böbrek fonksiyonlarının korunuyor olması EFV'nin böbrek fonksiyonunda olumsuz etkisinin olmadığını desteklemektedir. Ancak EFV grubundaki olgu sayımızın az olması daha net yorumlar yapmamızı sınırlamaktadır.

Japonya'da yapılan bir çalışmada DTG'in uzun dönem etkileri araştırılmış ve böbrek fonksiyonlarını bozmadan kreatinin artışı yaptığı gösterilmiştir (Hongo ve ark., 2021). Bu etkiyi de proksimal tübüller üzerine olan etkisinden oluşturduğu gösterilmiştir. İtalya'da yapılan bir çalışmada 3TC/DTG kombinasyonunun eGFR'yi azalttığı gösterilmiştir (Borghetti ve ark., 2018). EVG/c/TAF/FTC tedavi grubunun literatürdeki beş yıllık sonuçlarının incelendiği bir çalışmada eGFR'de azalma yaptığı saptanmış ancak hafif - orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda da etkili ve güvenli olabileceği belirtilmiştir. Düşük dozlu tek tablet rejiminin, kemik ve böbrek yan etkilerini önemli ölçüde azaldığı vurgulanmıştır (Angione ve ark., 2018). Tüm bu etkiler dikkate alındığında INSTI içeren rejim alan hastalar uzun dönemde böbrek yan etkileri açısından sıkı takip edilmelidir.

ART'nin karaciğer fonksiyonları üzerine etkisi de tedavinin devamı açısından önemli ve gereklidir. Çalışmamızda tedavinin 12. ayında total bilirubin seviyelerinde

EFV/FTC/TDF alan grupta anlamlı derece azalma olduğu görölmüşse de hem başlangıç hem son değerler bilirubin açısından normal sınırlardadır. Diğer iki tedavi grubunda artma veya azalma saptanmamıştır. ATV ve EFV yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da EFV bilirubin yüksekliği ile daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir (Poblete ve ark., 2021). EFV'nin muhtemelen bilirubin metabolizması ve taşınması (alım ve akış) üzerindeki etkileri aracılığıyla, sağlıklı gönüllülerde plazma toplam bilirubin konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. Bu bulgular, bazı PI (örneğin, atazanavir) tarafından gözlemlenen hiperbilirubinemi indüksiyonunun EFV tarafından tersine çevrilmesini açıklamaya yardımcı olur. EFV, ilaç etkileşimleri üzerindeki iyi belgelenmiş bu rolünün yanı sıra, ilaç metabolize eden enzimler ve/veya ilaç taşıyıcıları ile etkileşimi yoluyla fizyolojik hemostaz ile ilgili endojen bileşiklerin düzenini değiştirebilir (Metzger ve ark., 2014).

Araştırmamızda tedavi öncesi ve sonrası ALT, ALP, GGT, amilaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Karaciğer fonksiyonlarını yansıtan testlerde tek anlamlı değişim AST düzeylerinde olmuştur. 3TC/DTG ve EVG/c/TAF/FTC alan gruplarda tedavi sonrası AST değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece azalma saptanmıştır. Her üç grubun da hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası AST değerlerinde yükseklik gözlenmedi. Benli ve ark.'nın yaptığı çalışmada da tedavi grupları arasında AST ve ALT artışı yönünden farklılık saptanmamıştır (Benli ve ark.,2018). Literatürde PI ve INSTI grubu ilaçların ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmiş iken TDF, 3TC, RAL gibi ilaçlarda doz ayarlanmasına dahi gerek olmadığı bildirilmiştir (M. S. Saag ve ark., 2020). Bu verilere göre kullandığımız üç rejimin de karaciğer üzerine olumsuz etkilerinin minimal olduğunu düşündürmüştür.

Araştırmamızda tedavi öncesi ve 12.ayda tam kan parametrelerinin değişimi incelenmiştir. 3TC/DTG grubunda hemoglobin, lökosit ve trombosit olmak üzere üç temel kan hücre sayısında da istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken diğer gruplarda artış gözlendi ise de anlamlı fark saptanmamıştır. 3TC/DTG tedavisi alan grupta aynı zamanda MCV, PDW RDW parametrelerinde de anlamlı artış saptanmıştır. Ancak tüm bu parametrelerin normal kabul edilen değerler arasında artış gösterdiği unutulmamalıdır. Bu artışlar hastalarda HIV RNA sayısının azalması

sonucu metabolizmadaki genel toparlanma ve beslenmenin de düzelmesiyle ilişkili olabilir. Literatürde konuyla ilgili çok fazla çalışma olmayıp İstanbul'da yapılan bir çalışmada az sayıda hastada tedavi sonrası anemi geliştiğinden bahsedilmiş ancak bu durum ilaç kullanımıyla da ilişkilendirilmemiştir (Benli ve ark.,2018). 12 aylık tedavi ile oluşan kan değerlerindeki bu artış, tedavi ile birlikte iştahın artmasına daha fazla nütrisyonel destek alınmasına eksik olan elementlerin başta demir olmak üzere tamamlanmasına bağlı olabilir.

ART'nin yan etkilerinden biri de bazı durumlarda kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalmasıdır. Araştırmamızda DEXA ölçümlerinde, omurga kalınlığı (OK) tedavi sonrası 12.ayda 3TC/DTG grubunda anlamlı derecede azalırken, diğer iki grupta gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sol femur kalınlığında (FK) her üç grupta da az da olsa artış tespit edilmiş ve bu artışlar 3TC/DTG grubu ile EFV/FTC/TDF grubunda anlamlı olarak saptanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada tedavi öncesine göre 12. ayda femur boynu kemik yoğunluğunda anlamlı değişim varken, OK'da bu anlamlı artış saptanmamıştır. Başlangıca göre pozitif OK değişikliğinin 50 yaştan küçük olma, erkek cinsiyet, VKİ'nin 25 kg/m² den büyük olması, başlangıçta osteopeni veya osteoporoz ve D vitamini takviyesi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (Bonfanti ve ark., 2020). Benzer bulgular farklı araştırmacılar tarafından da saptanmıştır (Tebas ve ark., 2015). Literatürde özellikle TDF'nin ve PI'nin kemik mineral kaybı ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmektedir (Biver ve ark., 2019; Şenoğlu ve Altuntaş Aydın, 2020). Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada 96 haftanın sonunda TDF kullanımı olan grupta ABC/3TC rejimi alan gruba göre anlamlı derecede daha fazla mineral kaybı olduğu gözlenmiştir (Stellbrink ve ark., 2010). TDF tedavisi alan bir grubun 24 hafta boyunca izlendiği bir başka çalışmada da TDF alımıyla KMY'nun azalması arasında ilişki saptanmıştır (Chan ve ark., 2018). Bir başka çalışmada TDF ve PI grubu ilaçların kemik mineral kaybı ile doğrudan ilişkili ve INSTI grubu ilaçların ise kemik mineral kaybına daha az yol açtığı vurgulanmıştır (Hoy ve ark., 2018). Çalışmamızda TDF alan grupta omurilik kalınlığında azalma tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu grupta az sayıda hasta olması buna sebep olmuş olabilir. KMY'nun azalması özellikle ileri yaş grubunda ve kadın cinsiyette sıklıkla görülen bir hastalıktır. Çalışma grubumuzu orta yaşlı erkeklerin

oluşturması da literatür ile farklılık doğuracak sonuçlara yol açmış olabilir. D vitamini takviyesinin genel popülasyonda KMY'nu arttırdığı bilinmektedir. HYB, özellikle PI kullanan hastalar, D vitamini eksikliği riski altındadır (Vescini ve ark., 2011). Tanı sonrası hastaların D vitamini ölçümlerinin yapılması, HYB'de hastalığın yönetiminin bir parçası olmalıdır ve uygun takviye önerilmelidir (Brown ve ark., 2015).

Uzun süreli ART süreci kişileri psikolojik açıdan yıpratıcı oldukça zorlu bir süreçtir. Başlangıçta hastaların genel durumuna paralel olarak depresif bir ruh halinde oldukları da söylenebilir. Bu araştırmaya alınan hastaların tedavi öncesi Beck depresyon ölçeği puanları kaydedilmiştir. Buna göre EFV tedavisi başlanan grubun tedavi öncesi Beck depresyon ölçeği puanı diğer gruplara göre azdır. Bu duruma sebep olarak EFV verilecek hastaların olası bilinen nöro-psikiyatrik etkilerinden de kaçınmak amacıyla seçilmesiyle ilgili olabilir. EFV kullanımında en sık uyku bozukluğu gözlenirken bunu depresyon, baş dönmesi ve anksiyetenin takip ettiği bildirilmiştir (Başgönül ve ark., 2018; Gaida ve ark., 2016). Tedavi öncesi ve 12.aydaki Beck depresyon ölçeği skorları arasında 3TC/DTG ve EVG/c/TAF/FTC tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. EFV alan grupta ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da tedavi öncesi EFV grubuna depresyon skoru düşük hastaların alınmasıyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Tedavi sonrası Beck depresyon ölçeği puanlarının azalması istenen ve beklenen bir bulgudur. Hastalardaki fiziksel iyileşmeyi takip eden ruhsal durumun iyiye gidişini ortaya koymaktadır.

Toplam 47 HYB'nin bir yıl süreyle izlendiği bu araştırmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması $35,5 \pm 12$ 'dir. Hastaların %46,8'i 3TC/DTG, %40,4'ü EVG/c/TAF/FTC, %12,8'i EFV/FTC/TDF tedavisi alan grupta idi. Çalışmamızın en önemli sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

- Bir yıllık izlem sonunda tedavi gruplarının üçünde de HIV RNA'da anlamlı düzeyde azalma görülmüştür.
- CD4 hücre sayısının normal seviyelere çıkması için HYB'lerde olabildiğince çabuk ART kullanmaya başlanmalıdır. Çalışmamızda üç tedavi grubunda da CD4 seviyesinde anlamlı artış görülmesine rağmen, EFV alan grupta bu artış diğerlerine göre daha azdır.

- Çalışmamızda EVG/c/TAF/FTC kullanan grupta lipid profilindeki olumsuzluk dikkat çekicidir. 3TC/DTG grubunda lipid profilinin seyri bir yıllık dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından daha güvenli bulunmuştur. Ancak hasta sayısı az olmakla birlikte EFV kullananlarda LDL, TG ve TK değerlerinin anlamlı derece yükselmemesi hatırlanması gereken bir alternatif olduğunu göstermiştir. TAF kullanılmayan gruplarda lipid artışını saptayamadık. Neticede kan lipidlerinin artışından TAF'ın ağırlıklı olarak sorumlu olduğu söylenebilir.
- Kilo alımı yönünden, TDF alan grupta daha az kilo alımı saptanması TDF'nin iştah üzerindeki etkilerine bağlandı.
- INSTI bazlı kombinasyon alan gruplarda anlamlı derecede kilo alımına neden olmaktadır. HYB'de ART tercihinde INSTI ve TAF'ın kilo alımı ve kardiyovasküler hastalık riski arttırmasını da göz önünde bulundurarak tercih edilmelidir. Tedaviyi kolaylaştıran tek tablet rejimlerin 10 yılın sonunda lipid metabolizmasına ve kardiyovasküler etkileri nedeniyle polifarmasiye neden olma olasılıkları dikkatle incelenmelidir.
- Çalışmamızda EVG/c/TAF/FTC tedavisini alanlar insülin direnci anlamlı artış gösteren tek grup olmuştur.
- Çalışma grubumuzda TDF/FTC/EFV rejimi alan grubun böbrek fonksiyonlarının korunuyor olması EFV'nin böbrek fonksiyonlarında olumsuz etkisinin olmadığını desteklemektedir. INSTI içeren rejim alan hastalar uzun dönemde böbrek yan etkileri açısından daha sıkı takip edilmelidir.
- Çalışmamızda üç rejimin de karaciğer üzerine olumsuz etkilerinin minimal olduğunu düşünmekteyiz. ART'nin 12. ayında total bilirubin seviyelerinde EFV/FTC/TDF alan grupta anlamlı derece azalma olduğu görülmüşse de hem başlangıç hem son değerler bilirubin açısından normal sınırlardadır. EFV'nin muhtemelen bilirubin metabolizması ve taşınması (alım ve akış) üzerindeki etkileri aracılığıyla, sağlıklı gönüllülerde plazma toplam bilirubin konsantrasyonunu önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir.
- Araştırmamızda DEXA ölçümlerinde, tedavi sonrası 12. ayda 3TC+DTG grubunda anlamlı derecede azalırken, diğer iki grupta gözlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında TAF

kullanan grubun kemik mineral dansitesinde daha olumlu sonuçlar görülmüşse de araştırmamızda tedavi öncesi sadece HIV RNA sayıları arasında farklılık bulmuşken tedavi sonrası da FK hariç tüm parametrelerin üç tedavi grubu açısından farklılık göstermediğı görülmüştür. Farklı ilaç kombinasyonlarının başarılarının değerlendirilmesine katkı sunacak olan bu bulgu araştırmanın da en önemli sonuçlarından biridir. Tedavi sonrası 12.ayda yalnızca EVG/c/TAF/FTC tedavisi alan grubun FK diğer iki gruba göre düşük kaldığı gözlemlenmiştir.



6. KAYNAKLAR

Abe K, Obara T, Kamio S, Kondo A, Imamura J, Goto T, Ito T, Sato H, Takahashi N. Renal function in Japanese HIV-1-positive patients who switch to tenofovir alafenamide fumarate after long-term tenofovir disoproxil fumarate: a single-center observational study. *AIDS Research and Therapy*. 2021;18:94.

Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG, the D:A:D Study Group. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: the D:A:D study. In *HIV Medicine*. 2016;17(4):255–268.

Acosta RK, Willkom M, Martin R, Chang S, Wei X, Garner W, Lutz J, Majeed S, SenGupta D, Martin H, Quirk E, White KL. Resistance Analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Treatment-Naive Patients through 48 Weeks. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(5): e02533-18.

Akkaya Isik S, Gunduz A, Oncul A, Hamidi AA, Yildiz Sevgi D, Kes Uzun N, Dokmetas I. Comparison of antiretroviral therapy regimens with regard to virological and immunological response in treatment-naive HIV/AIDS patients. *KLIMIK Dergisi*. 2019; 32(1):13–18.

Alejos B, Suárez-García I, Rava M, Bautista-Hernández A, Gutierrez F, Dalmau D, Sagastagoitia I, Rivero A, Moreno S, Jarrín I, CoRIS. Effectiveness and safety of first-line antiretroviral regimens in clinical practice: a multicentre cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 75(10):3004–3014.

Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends in Neurosciences*. 2017;40(3):167–180.

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(5):691–704.

Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, Gill MJ, Lau B, Napravnik S, Tedaldi E, Klein MB, Gebo KA, North American AIDS Cohorts Collaboration on Research, Design (NA-ACCORD). Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010;24(16):2469–2479.

Angione SA, Cherian SM, Özdener AE. A Review of the Efficacy and Safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the Management of HIV-1 Infection. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;31(2):216–221.

Apostolova N, Blas-Garcia A, Galindo MJ, Esplugues JV. Efavirenz: What is known about the cellular mechanisms responsible for its adverse effects. *European Journal of*

Pharmacology. 2017;812:163–173.

Arslan G. HIV/AIDS Olgularında Hepatit B Seroprevalansının Belirlenmesi Ve Hepatit B Aşı Yanıtına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2018, Ankara (Danışman: Uzm. Dr. Mustafa Necati Eroğlu)

Asha Kiran N, Ravi Kanth M, Satyannarayana VAR, S Girish Kumar P. Serum calcium and phosphorus levels in patients of HIV positive under the treatment. International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2020;7(2):164-167.

Austin J, Marks D. Hormonal Regulators of Appetite. In International Journal of Pediatric Endocrinology. 2009;1:141753.

Bagella P, Squillace N, Ricci E, Gulminetti R, De Socio GV, Taramasso L, Pellicanò G, Menzaghi B, Celesia BM, Dentone C, Orofino G, Bonfanti P, Madeddu G. Lipid profile improvement in virologically suppressed HIV-1-infected patients switched to dolutegravir/abacavir/lamivudine: data from the SCOLTA project. Infection and Drug Resistance. 2019;12:1385-1391.

Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. In Current HIV/AIDS Reports. 2020;17(2):138-150.

Ballantyne AD, Perry CM. Dolutegravir: First Global Approval. In Drugs. 2013;73(14):1627-1637

Balslev E, Thomsen HK, Weismann K. Histopathology of acute human immunodeficiency virus exanthema. Journal of Clinical Pathology. 1990;43(3):201–202.

Barkay O. Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Tarafından Takip Edilmiş HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2017, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Serpil Erol)

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-871

Başgönül S, Genç S, Özer S. Evaluation of the side effects of antiretroviral treatment. Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials. 2018;7:11

Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, Lubinski J, Laville M, Maachi M, Girard PM, Rozenbaum W, Levan P, Capeau J. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. The Lancet. 2002;359(9311):1026–1031.

Benli A, Basaran S, Simsek Yavuz S, Cagatay A, Oncul O, Ozsut H, Eraksoy H. Comparison of Antiretroviral Therapy Regimens in Terms of Virological Response, Immunological Response and Adverse Effects in Treatment-Naive HIV-Positive Patients. *KLIMIK Journal*. 2018;31(2):94-101.

Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, Ferrera C, Liska S, Myers R, Peel S, Swenson P, Gadelle S, Shriver MK. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *Journal of Clinical Virology*. 2011;52(1):57–61.

Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Ferrari S, Frey D, Kressig RW, Lamy O, Lippuner K, Suhm N, Meier C. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2019;30(5):1125–1135.

Bonfanti P, De Vito A, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Squillace N, Molteni C, De Socio GV, Salomoni E, Celesia BM, Dentone C, Colombo V, Madeddu G. Bone Safety of Dolutegravir-Containing Regimens in People Living with HIV: Results from a Real-World Cohort. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:2291–2300.

Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, Ciccullo A, Capetti A, Rusconi S, Sterrantino G, Latini A, Cossu MV, Gagliardini R, De Luca A, Di Giambenedetto S. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *In HIV Medicine*. 2018;19(7):452-454

Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, Koethe JR, Sterling TR. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020; 70(7):1267–1274.

Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):702–710.

Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Association of Public Health Laboratories. 2014;23447

Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Research*. 2010;85(1):1–18.

Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(10):1179–1184.

Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, Yin MT, Powderly, WG. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(8):1242–1251.

Bungau S, Behl T, Tit DM, Banica F, Bratu OG, Diaconu CC, Nistor-Cseppento CD, Bustea C, Aron RAC, Vesa CM. (2020). Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020;20(6):197.

Buzgan T, Torunoğlu MA, Gökengin D. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013.

Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. *AIDS Reviews*. 2020;22(3):158–167.

Case K. Nomenclature: human immunodeficiency virus. *Annals of Internal Medicine*. 1986;105(1):133.

Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, Molina JM, Chas J, Durant J, Moreno S, Doroana M, Ait-Khaled M, Huang J, Min S, Song I, Vavro C, Nichols G, Yeo JM, VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(3):354–362.

Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;20:228–237.

Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir. In *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2018;27(2):102-112.

Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial Hemorrhage and Liver-Associated Deaths Associated with Tipranavir/Ritonavir: Review of Cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. In *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22(11):843-850.

Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Research*. 2018;155:76–88.

Chen S, Han Y, Song XJ, Li YL, Zhu T, Lu HZ, Tang XP, Zhang T, Zhao M, He Y, He SH, Wang M, Li YZ, Huang SB, Li Y, Liu J, Cao W, Li TS. Very high baseline HIV viremia impairs efficacy of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based ART: a long-term observation in treatment-naïve patients. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):75.

Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, Vázquez-Rodríguez P, Martín-Herranz I, Míguez-Rey E, Poveda E, Castro-Iglesias Á. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019;124(4):479–490.

Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. (2016). HIV-1 drug resistance and resistance testing. In *Infection, Genetics and Evolution*. 2016;46:292-307

Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. In *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2005;18(1):9-15.

Çerçi P. 1986-2013 Tarihleri Arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Tarafından Takip Edilmiş HIV/ AIDS Olgularının İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. S Ünal)

Çobanoğlu O. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2018.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. The New England Journal of Medicine*. 1994;331(18):1173–1180.

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Teppler H, Nguyen BY; BENCHMRK Study Teams. Subgroup and Resistance Analysis of Raltegravir for Resistant HIV-1 Infection. In *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):355-365.

Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C, Sabin CA, Lundgren JD, Thiebaut R, Weber R, Law M, Monforte Ad, Kirk O, Friis-Moller N, Phillips A, Reiss P, El Sadr W, Pradier C, Worm SW. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*. 2010;24(10):1537-48.

De Clercq E. Anti-HIV drugs. *Verhandelingen - Koninklijke Academie Voor Geneeskunde van België*. 2007;69(2):81–104.

De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 30 years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(6):1044–1048.

Deeks ED. Elvitegravir: a review of its use in adults with HIV-1 infection. *Drugs*. 2014;74(6):687–697.

DeJesus E, Rockstroh JK., Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Yale K, Szwarcberg J, White K, Cheng AK, Kearney BP, GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9835):2429–2438.

Demir T, Yıldırım D, Kılıç S. Yeni HIV Tanı Algoritmasına Geçiş Sürecinde Ulusal HIV-AIDS Referans Merkezi'nin Deneyimi: Line-İmmunoassay Test ve Bio-Rad Geenius™ HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testleri Karşılaştırmalı Analizi. In *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2021;55(1):17-29

Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;61(4):441–447.

Dokuzoguz B, Korten V, Gökengin D, Fincanci M, Yildirmak T, Kes UN, Tasdelen Fisgin N, Inan D, Eraksoy H, Akalin H. Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3), 19595.

Domingo P, Villarroya F, Giralto M, Domingo JC. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. *International Journal of Obesity*. 2020;44(9):1970–1973.

Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi*. 2016; 9(1): 6-11.

Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren J D, Justice, AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JAC, ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9327):119–129.

Elhaggar S. Treatment / control of HIV infection. *Archives of AIDS Research*. 1993;7(2):120–121.

Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, Komur S, Inkaya AC, Inan D, Karaoglan I, Deveci A, Celen MK, Kose S, Erben N, Senturk GC, Heper Y, Kutlu SS, Hatipoglu CA, Sumer S, Kandemir B, Sirmatel F, Bayindir Y, Yilmaz E, Ersoy Y, Kazak E, Yildirmak MT, Kayaaslan B, Ozden K, Sener A, Kara A, Gunal O, Birengel S, Akbulut A, Yetkin F, Cuvalci NO, Sargin F, Pullukcu H, Gokengin D, Multicentric Hiv Study Group. Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey. *Current HIV Research*. 2020;18(4):258–266.

Ertunç B. HIV/AIDS Olgularımızın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2014, Trabzon. (Danışman: Doç. Dr. Selçuk Kaya)

Evlice O, Basaran S, Yavuz SS, Atahan Cagatay A, Oncul O, Ozsut H, Eraksoy H. Comorbidities, Antiretroviral Therapy Switches, and Drug Side-Effects Among HIV-Infected Patients. In *Klinik Dergisi*. 2020;33(3):241-247

Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligo B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita*. 2010;46(1):5–14.

Gaida R, Truter I, Grobler C, Kotze T, Godman B. A review of trials investigating efavirenz-induced neuropsychiatric side effects and the implications. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2016;14(4):377–388.

Galescu O, Bhangoo A, Ten S. Insulin resistance, lipodystrophy and cardiometabolic syndrome in HIV/AIDS. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2013;14(2):133–140.

Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999;397(6718):436–441.

Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaioordanou PMO. Postexposure Prophylaxis After Sexual Assaults: A Prospective Cohort Study. In *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32(4):214-219

Gianotti N, Muccini C, Galli L, Poli A, Spagnuolo V, Andolina A, Galizzi N, Ripa M, Messina E, Piatti PM, Lazzarin A, Castagna, A. Homeostatic model assessment for insulin resistance index trajectories in HIV-infected patients treated with different first-line antiretroviral regimens. *Journal of Medical Virology*. 2019;91(11):1937–1943.

Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, Kanki, PJ. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Statistics in Medicine*. 2003;22(4):573–593.

Goff SP. Retroviridae. In: Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B, eds. *Field's Virology*. 6th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer, Lipponcott Williams and Wilkins; 2013, p:1424-1440

Gokengin D, Oprea C, Begovac J, Horban A, Zeka AN, Sedlacek D, Allabergan B, Almamedova EA, Balayan T, Banhegyi D, Bukovinova P, Chkhartishvili N, Damira A, Deva E, Elenkov I, Gashi L, Gexha-Bunjaku D, Hadciosmanovic V, Harxhi A, Holban T, Jevtovic D, Jilich D, Kowalska J, Kuvatova D, Ladnaia N, Mamatkulov A, Marjanovic A, Nikolova M, Poljak M, Rüütel K, Shunnar A, Stevanovic M, Trumova Z, Yurin O. HIV care in Central and Eastern Europe: How close are we to the target? *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;70:121–130.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A.

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. The New England Journal of Medicine. 1981;305(24):1425–1431.

Görür MD. HIV/AIDS Olgularında Hepatit-B Virüs Enfeksiyonunun Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Araştırılması. T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021, İstanbul (Danışman: Prof. Dr. Serpil Erol)

Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CFM, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. The Lancet. 2007;369(9562):657–666.

Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, Brites C, Madruga JV, Barcellos NT, Santos BR, Vorsatz C, Fagard C, Santini-Oliveira M, Patey O, Delaugerre C, Chêne G, Molina JM, ANRS 12 180 Reflate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(6):459–467.

Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. In New England Journal of Medicine. 2004;350(18):1850-1861.

Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. American Journal of Kidney Diseases. 2011;57(5):773–780.

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Archives of Internal Medicine. 1995;155(14): 1537–1542.

Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, Rutledge B, Bethel J, Pan CG, Woodhouse LR, Van Loan MD, Liu N, Lujan-Zilbermann J, Baker A, Kapogiannis BG, Gordon CM, Mulligan K, Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN) 063 Study Team. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013;57(11):5619–5628.

Haverkort ME, van der Spek BW, Lips P, Slieker WA, ter Heine R, Huitema AD, Bronsveld W. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-

infected patients: role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2011;43(10):821–826.

Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113(10):740–746.

Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, Goedert JJ. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1995;274(7):554–558.

Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, Lafon S, Pearce G, Steel H. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(10):1603–1614.

Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(7):931–939.

Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *Journal of Virus Eradication*. 2019;5(1):41–43

Hill L, Smith S, Karris MY. Profile of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fixed dose combination and its potential in the treatment of HIV-1 infection: evidence to date. In *HIV/AIDS Research and Palliative Care*. 2018;10:203–213.

Hogg RS, Rhone SA, Yip B, Sherlock C, Conway B, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Antiviral effect of double and triple drug combinations amongst HIV-infected adults. In *AIDS*. 1998;12(3):279–284.

Hongo H, Nagao T, Nakamura K, Kitaichi T, Maeno Y, Tokunaga T, Fukuda A, Koga I. Safety and Effectiveness Analysis of Dolutegravir in Patients with HIV-1: Interim Report of Post-Marketing Surveillance in Japan. In *Advances in Therapy*. 2021;38(8):4480–4504.

Hoy JF, Richardson R, Ebeling PR, Rojas J, Pocock N, Kerr SJ, Martinez E, Carr A. Zoledronic acid is superior to tenofovir disoproxil fumarate-switching for low bone mineral density in adults with HIV. In *AIDS*. 2018;32(14):1967–1975.

Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, Aids Clinical Trials Group A5142 Study Team. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clinical Trials*. 2013;14(5):224–234.

Ibe S, Yokomaku Y, Shiino T, Tanaka R, Hattori J, Fujisaki S, Iwatani Y, Mamiya N, Utsumi M, Kato S, Hamaguchi M, Sugiura W. HIV-2 CRF01_AB: first circulating recombinant form of HIV-2. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;54(3):241–247.

INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):795-807.

James JS. Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved--reimbursement, information hotline numbers. *AIDS Treatment News*. 1995;237:1-2.

Jouvenet N, Simon SM, Bieniasz PD. Visualizing HIV-1 assembly. *J Mol Biol*. 2011;410(4):501-511.

Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, Weber K, Piessens E, Robison E, Anastos K. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32(3):298-302.

Karabay O, Karabay M. HIV/AIDS Hastalarında Kalp ve Damar Hastalıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;2(3):31-46

Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Ozyigit F, Rahsan Ince E, Korkusuz R, Nazlican O. Antiretroviral therapy related side effects: Evaluation of 260 HIV/AIDS cases. In *Pamukkale Medical Journal*. 2013;6(3):118-121.

Kauppinen KJ, Kivelä P, Sutinen J. Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide Significantly Worsens the Lipid Profile in a Real-World Setting. In *AIDS Patient Care and STDs*. 2019;33(12):500-506.

Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, Christina Mehta C, Summers NA, Ofotokun I, Gustafson D, Weiser SD, Sharma A, Adimora AA, French AL, Augenbraun M, Cocohoba J, Kassaye S, Bolivar H, Govindarajulu U, Konkle-Parker D, Golub ET, Lahiri CD. Weight Gain Associated With Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women. In *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(3):593-600.

Kileel EM, Lo J, Malvestutto C, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Overton ET, Okeke NL, Kumar P, Joao E, Aberg JA, Martinez E, Currier JS, Douglas PS, Ribaudo HJ, Grinspoon SK. Assessment of Obesity and Cardiometabolic Status by Integrase Inhibitor Use in REPRIEVE: A Propensity-Weighted Analysis of a Multinational Primary Cardiovascular Prevention Cohort of People With Human Immunodeficiency Virus. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(12)

Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ, Shepherd J, Robb M, Kigozi G, Kagaayi J, Serwadda D, Makumbi FE, Reynolds SJ, Gray RH. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2009;23(18):2479-2484.

Koethe JR, Heimburger DC. Nutritional aspects of HIV-associated wasting in sub-Saharan Africa. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91(4):1138- 1142.

Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated

cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008;49(Suppl 2):79-85.

Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, Grinsztejn B, Diaz R, Castagna A, Kumar P, Latiff G, DeJesus E, Gummel M, Gartland M, Pierce A, Ackerman P, Llamoso C, Lataillade M, BRIGHT Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(13):1232–1243.

Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL, US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infection Control and Hospital Epidemiology: The Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*. 2013;34(9):875–892.

Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, Wu PY, Liu WC, Hung CC. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;92:71–77.

Kuşkucu M, Midilli K, Çelik G. Retrovirüs Ailesi. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4th. Ed. Nobel Tıp Kitabevleri; 2017, p:1634-1665

Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP 4th, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 1995;333(26):1721-1725.

Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, McClelland RS, Hassan WM, Richardson BA, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Overbaugh J. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(9):1333–1339.

Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;62(5):525–533.

Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, Zhao J, Wan H, Gilbert CL, Teppler H, Rodgers AJ, Barnard RJO, Miller MD, Dinubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P, STARTMRK Investigators. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(1):39–48.

Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*.

2009;23(2):147-160

Luetkemeyer AF, Wyles DL. CROI 2021: Viral Hepatitis and Other Forms of Liver Injury Impacting People with HIV. *Topics in Antiviral Medicine*. 2021;29(3):379-385.

Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, Callegaro A, Ripamonti D, Mussini C. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1): 215.

Mallon PWG, Brunet L, Hsu RK, Fusco JS, Mounzer KC, Prajapati G, Beyer AP, Wohlfeiler MB, Fusco GP. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *Journal of the International AIDS Society*. 2021;24(4)

Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, Griffith SK, St Clair MH, Stevens MC, Williams PE, Ford SL, Stancil BS, Bomar MM, Hudson KJ, Smith KY, Spreen WR. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(10):1145-1155

Margot NA, Hluhanich RM, Jones GS, Andreatta KN, Tsiang M, McColl DJ, White KL, Miller MD. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. *Antiviral Research*. 2012;93(2):288-296.

Marin RC, Behl T, Negrut N, Bungau S. Management of Antiretroviral Therapy with Boosted Protease Inhibitors-Darunavir/Ritonavir or Darunavir/Cobicistat. *Biomedicines*. 2021;9(3).

Markham A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(7):781-785.

Markham A. Cabotegravir Plus Rilpivirine: First Approval. *Drugs*. 2020;80(9):915–922.

Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, Montaner JSG, Wheeler DP, Grant RM, Grinsztejn B, Kumarasamy N, Shoptaw S, Walensky RP, Dabis F, Sugarman J, Benson CA, International Antiviral Society-USA Panel. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2014;312(4):390–409.

Marx JL. Strong new candidate for AIDS agent. *Science*. 1984;224(4648):475–477.

Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, Wiessing L, Hickman M, Mattick RP, Myers B, Ambekar A, Strathdee SA. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *The Lancet*. 2010;375(9719):1014-1028

Matthews GV, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23(7 Pt 1):1000–1008.

McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(3):707-742.

Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, Tomei C, Brouqui P, Colson P, Stein A. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS*. 2017;31(10):1499–1500.

Metzger IF, Quigg TC, Epstein N, Aregbe AO, Thong N, Callaghan JT, Flockhart DA, Nguyen AT, Stevens CK, Gupta SK, Desta Z. Substantial effect of efavirenz monotherapy on bilirubin levels in healthy volunteers. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*. 2014;76:64–69.

Miller G, Niederman JC, Andrews LL. Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *The New England Journal of Medicine*. 1973;288(5):229-232.

Millington GWM. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. In *Nutrition & Metabolism*. 2007;4(1):18

Moir S, Connors M, Fauci AS. The Immunology of Human Immunodeficiency Virus Infection. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. WB Saunders; 2015, p:1526-1540

Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, Gulick RM, Na L, O'Keefe L, Robertson KR, Tierney C. 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*. 2014;161(1):1–10.

Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Déti E, Gerard Y, Lazaro E, Duffau P, Neau D, Bonnet F, Chêne G, Groupe D'épidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (Gecsa). Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PloS One*. 2013;8(6):e66223.

Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antiviral Therapy*. 2005;10 (Suppl 2):47-52.

Muccini C, Galli L, Poli A, Chiurlo M, Ranzenigo M, Hasson H, Castagna A. Changes in Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Index in Treated HIV-1 Infected People on Virological Suppression Who Switched to a Different Antiretroviral Regimen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2021;87(1):169-173.

Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010;10(4):251-261

Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(27):20251-20254.

Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *The American Journal of Medicine*. 1989;86(5):533-538.

Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, Lee F, Kodosi R, Schanfield, M, Matthews T, Bolognesi D, Durack D, Motulsky A. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *The Lancet*. 1986;1(8492):1279–1280.

Namasivayam V, Vanangamudi M, Kramer VG, Kurup S, Zhan P, Liu X, Kongsted J, Byraredy SN. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;62(10):4851–4883.

Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015;199:307-318

Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, Bloch M, Garner W, Guyer B, Williams S, Chuck S, Vanveggel S, Deckx H, Stevens M. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clinical Trials*. 2013;14(3):81–91.

Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, Hamada Y, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(5):1385–1389.

Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antiviral Therapy*. 2004;9(6):849-863.

Nolan NS, Adamson S, Reeds D, O'Halloran JA. Bictegravir-Based Antiretroviral Therapy-Associated Accelerated Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(5):ofab077.

Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K, Schambelan M, Grunfeld C. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo-controlled study. *AIDS*. 2002;16(5):1-8.

Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, Hulgán T, Raffanti S, Haas DW, Sterling TR, Koethe JR. Brief Report: Weight Gain in Persons With HIV Switched From Efavirenz-Based to Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;76(5):527-531.

O'Brien TR. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. In *JAMA: The Journal of the American*

Medical Association. 1996;276(2):105-110

Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeher A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, Lefebvre E, Opsomer M, Van de Casteele T, Tomaka F. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Medicine*. 2013;14(1):49-59.

Orkin C, Oka S, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, Degen O, García JG, Morell EB, Tan DHS, D'Amico R, Dorey D, Griffith S, Thiagarajah S, St Clair M, Van Solingen-Ristea R, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, Vanveggel S, Cutrell A, Van Eygen V, Vandermeulen K, Margolis DA, Smith KY, Spreen WR. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *The Lancet HIV*. 2021;8(4):185-196.

Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bacchetti P, Krampf W. Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *The New England Journal of Medicine*. 1987;317(4):246.

Öztürk AS, Arpacı A. Obezite ve Ghrelin/Leptin ilişkisi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2018;9(35):136-151.

Palacios R, Merchante N, Macias J, González M, Castillo J, Ruiz J, Márquez M, Gómez-Mateos J, Pineda JA, Santos J. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2006;11(4), 529–535.

Palacios R, Santos J, Ruiz J, González M, Márquez M. Factors associated with the development of diabetes mellitus in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: a case-control study. *AIDS*. 2003;17(6):933–935.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. In *New England Journal of Medicine*. 1998;338(13):853-860.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2009;1:161.

Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014;28(3):371–402.

Pauwels R. New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections. *Current Opinion in Pharmacology*. 2004;4(5):437–446.

Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C. Bone Pain Due to Fractures Revealing Osteomalacia Related to Tenofovir-Induced Proximal Renal Tubular Dysfunction in a Human Immunodeficiency Virus-Infected Patient. In *JCR*:

Journal of Clinical Rheumatology. 2009;15(2):72-74

Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Stribild®): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. *Drugs*. 2014;74(1):75–97.

Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Jr Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS, Quest Study Duke-UNC-Emory Acute HIV Consortium. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(10):1785–1792.

Poblete D, Bernal F, Llull G, Archiles S, Vasquez P, Chanqueo L, Soto N, Lavanderos MA, Quiñones LA, Varela NM. Pharmacogenetic Associations Between Atazanavir/ and Efavirenz/rs3745274 () Account for Specific Adverse Reactions in Chilean Patients Undergoing Antiretroviral Therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:660965.

Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, Avihingsanon A, Crofoot G, Benson P, Lichtenstein K, Ramgopal M, Chetchotisakd P, Custodio JM, Abram ME, Wei X, Cheng A, McCallister S, SenGupta D, Fordyce MW, GS-US-292-0112 Study Team. 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*. 2016;71(5):530–537.

Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. In *Antiviral Research*. 2016;125:63-70.

Reitz MS, Gallo RC. Human Immunodeficiency Viruses. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. WB Saunders; 2015, p:2054-2065.

Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;289(22):2978-2982.

Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P, TMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;63(1):77–85.

Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS*. 2011;25(13):1671–1673.

Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, Ginocchio F, Nicolini L, Torrisi C, Sormani MP, Lorini R, Viscoli C, Vignolo M. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. In *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(5):655-659.

Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual Transmission of HIV. In *New England Journal of Medicine*. 1997;336(15):1072-1078.

Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Fritz Bredeek U, Callebaut C, Zhong L, Ramanathan S, Rhee MS, Fordyce MW, Yale K. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tenofovir Alafenamide as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Positive Adults. In *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;63(4):449-455.

Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M, Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(7):1111–1118.

Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, Smith DM, Benson CA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ, Jr Fätkenheuer G, Günthard HF, Molina JM, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2020;324(16):1651–1669.

Sabin CA, Ryom L, Monforte AD, Hatleberg CI, Pradier C, El-Sadr W, Kirk O, Weber R, Phillips AN, Mocroft A, Bonnet F, Law M, de Wit S, Reiss P, Lundgren JD. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. In *AIDS*. 2018;32(1):79-88

Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, Kawakami H, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, Ikeda S, Kodama E, Matsuoka M, Shinkai H. Novel HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from Quinolone Antibiotics. In *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006;49(5):1506-1508

Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1379–1389.

Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, Thompson M, Podzamczek D, Molina JM, Oka S, Koenig E, Trottier B, Andrade-Villanueva J, Crofoot G, Custodio JM, Plummer A, Zhong L, Cao H, Martin H, Callebaut C, Cheng AK, Fordyce MW, McCallister S; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385(9987):2606–2615.

Sayan M, Willke A, Ozgunes N, Sargin F. HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naive HIV-1 infected individuals in Turkey. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2013;66(4):306–311.

Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(11)

Shire NJ, Rouster SD, Stanford SD, Blackard JT, Martin CM, Fichtenbaum CJ, Sherman KE. The Prevalence and Significance of Occult Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of HIV-Infected Patients. In *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;44(3):309-314.

Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of Clinical Virology*. 2005;34(4):233–244.

Simonetti FR, Dewar R, Maldarelli F. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. WB Saunders; 2015, p:1503–1525.

Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR, Jr Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. *Viruses*. 2021;13(2).

Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, De Socio GV, Passerini S, Martinelli C, Mameli MS, Maggi P, Falasca K, Cordier L, Celesia BM, Salomoni E, Di Biagio A, Pellicanò GF, Bonfanti P, CISA Study Group. The Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) to Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Enzymes, Glucose, and Lipid Profile. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:5515-5520.

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, Loutfy MR, Lennox JL, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, Clotet B, Zhao J, Chen J, Ryan DM, Rhodes RR, Killar JA, Gilde LR, Strohmaier KM, Meibohm AR, Miller MD, Hazuda DJ, Nessly ML, DiNubile MJ, Isaacs RD, Nguyen BY, Teppler H; BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. In *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):339-354.

Stellbrink H, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H. Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study. In *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(8):963-972.

Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases). In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious*

Diseases. 8th ed. WB Saunders; 2015, p:1541–1557.

Şahin A, Şahin S, Namıduru M, Karaoğlu İ, Boşnak V. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C Virus in HIV/AIDS Patients at Gaziantep University. In *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*. 2016;2016(5)

Şenoğlu S, Altuntaş Aydın Ö. Evaluation of bone mineral density in treatment-naïve patients with human immunodeficiency virus infection. *Turkish Journal of Osteoporosis*. 2020;26(2):110–114.

Talwani R, Temesgen Z. Doravirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. In *Drugs of Today*. 2020;56(2):113

Tang YW, Ou CY. Past, present and future molecular diagnosis and characterization of human immunodeficiency virus infections. *Emerging Microbes & Infections*. 2012;1(8):19.

Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, De Socio GV, Madeddu G, Pellicanò GF, Pagnucco L, Celesia BM, Calza L, Conti F, Martinelli CV, Valsecchi L, Cascio A, Bolla C, Maggi P, Vichi F, Dentone C, Angioni G, Mastroianni A, Falasca K, Cenderello G, Di Biagio A. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. In *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(6):ofaa195.

Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, Pappa K. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks. *AIDS*. 2015;29(18):2459–2464.

Tong Q, Sankalé JL, Hadigan CM, Tan G, Rosenberg ES, Kanki PJ, Grinspoon SK, Hotamisligil GS. Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(4):1559–1564.

Tosun Selma. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi*. 2013; 27(Suppl 2):128-34.

Trezza C, Ford SL, Spreen W, Pan R, Piscitelli S. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015;10(4):239–245.

Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyolojisi Cemiyeti Dergisi*. 2011;41(4):143-148.

Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, Surintspanont J, Iampenkhae K, Avihingsanon Y, Udomkarnjananun S. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. *AIDS Research and Therapy*. 2021;18(1):53.

U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and

Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001;29(50):1-52.

Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, Paredes R, Poljak M, Schmit JC, Soriano V, Walter H, Sönnnerborg A, European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Reviews*. 2011;13(2):77–108.

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. In *New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):803-815.

Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, Re MC, Maggiolo F, De Luca A, Cassola G, Vullo V, Carosi G, Antinori A, Tozzi V, Monforte AD. Prevalence of Hypovitaminosis D and Factors Associated With Vitamin D Deficiency and Morbidity Among HIV-Infected Patients Enrolled in a Large Italian Cohort. In *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011;58(2):163-172

Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2020;19:1-10.

Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman RC, Popa EM, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes*. 2003;52(4):918-925.

Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, Ozgunes N, Mete B, Ceylan B, Karaosmanoglu HK, Yildiz D, Sargin F, Ozaras R, Tabak F. Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. *Current HIV Research*. 2014;12(1):60-64.

Yoshinaga T, Kobayashi M, Seki T, Miki S, Wakasa-Morimoto C, Suyama-Kagitani A, Kawauchi-Miki S, Taishi T, Kawasuji T, Johns BA, Underwood MR, Garvey EP, Sato A, Fujiwara T. Antiviral characteristics of GSK1265744, an HIV integrase inhibitor dosed orally or by long-acting injection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(1):397–406.

Zakumumpa H, Kitutu FE, Ndagije HB, Diana NK, Ssanyu JN, Kiguba R. Provider perspectives on the acceptability and tolerability of dolutegravir-based anti-retroviral therapy after national roll-out in Uganda: a qualitative study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1222.

Zhang X, Jordan P, Cristea L, Salgo M, Farha R, Kolis S, Lee LS. Thorough QT/QTc study of ritonavir-boosted saquinavir following multiple-dose administration of therapeutic and supratherapeutic doses in healthy participants. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(4):520-529.

Zhang Y, Yang H, Yu J, Wei H. Rapid and sensitive detection of HIV-1 p24 antigen by immunomagnetic separation coupled with catalytic fluorescent immunoassay. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016;408(22):6115-6121.

Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA, The TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(9):1510-1518.

Zhu J, Rozada I, David J, Moore DM, Guillemi SA, Barrios R, Montaner JSG, Lima VD. The potential impact of initiating antiretroviral therapy with integrase inhibitors on HIV transmission risk in British Columbia, Canada. *EClinicalMedicine*. 2019;13:101–111.



7. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

Çıkarış Tarih ve Sayısı: 01.10.2021-64684



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-64684-431
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

01.10.2021

Sayın Prof. Dr. Oğuz KARABAY

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 10.09.2021 tarihli 431 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "HIV Hastalarında Dolutegravir + Lamivudin, Tenofovir Alafenamid + Emtrisitabin + Elvitegravir + Cobicistat ve Tenofovir Disoproxil Fumarat + Emtrisitabin + Efavirenz Kullanan Hastaların Takip Sonuçlarının Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Adem	Soyadı	Şimşek
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Ege Tıp Fakültesi		2014
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1	Konya Yunak Devlet Hastanesi		2014-2016
2	Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi		2016-
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	zayıf	orta