



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

**YENİ TANI HIV HASTALARINDA SUBTİPLERE VE İMMÜN
BELİRTEÇLERE GÖRE DİRENÇ PROFİLİ**

Dr. Öznur Güneş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

**YENİ TANI HIV HASTALARINDA SUBTİPLERE VE İMMÜN
BELİRTEÇLERE GÖRE DİRENÇ PROFİLİ**

Dr. Öznur Güneş

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Emin Bulut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince kıymetli bilgi birikimi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren, yardımlarıyla destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Emin Bulut’a,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşarak uzmanlık eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Elif Aktaş Sepetçi, Prof Dr. Banu Bayraktar ve Doç Dr. Ayşe Barış’a,

Tüm uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında emeğini ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Murat Öcal’a,

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları katkılardan dolayı Uzm. Dr. Leyla Genç, Uzm. Dr. Hanife Tutan ve Uzm. Dr. Süleyman Pelit’e,

Tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Dilek Yıldız Sevgi’ye

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar çalışma ekibine,

Hayatımın her döneminde sevgilerini ve sonsuz desteklerini hissettiğim kıymetli aileme ve daima yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim Serhat Güneş’e çok teşekkür ederim.

Dr. Öznur Güneş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE VE KÖKEN	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Bulaş Yolları.....	6
2.3. HIV MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	6
2.3.1. Yapısal Özellikleri.....	7
2.3.2. Genomu	8
2.3.3. Hedef Hücre Ve Replikasyon Döngüsü	9
2.4. KLİNİK TABLOLAR.....	10
2.4.1. Doğal Seyir.....	10
2.4.2. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromuna İlerleme.....	11
2.5. TANI YÖNTEMLERİ	11
2.6. TEDAVİ.....	16
2.7. ANTİRETROVİRAL İLAÇ DİRENCİ	18
2.8. ANTİRETROVİRAL İLAÇ DİRENÇ TESTLERİ	20
2.8.1. Fenotipik Testler.....	21
2.8.2. Genotipik Testler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	25

5. TARTIşMA	33
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİř.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
EKLER.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.



SİMGELER VE KISALTMALAR

3TC: Lamivudine

ABC: Abacavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADR: Acquired HIV drug resistance (Kazanılmış HIV ilaç direnci)

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome (Edinsel immün yetmezlik sendromu)

ART: Antiretroviral tedavi

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudin

BIC: Biktegravir

CAB: Kabotegravir

CAI: Kapsit inhibitörü

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)

CRF: Circulating recombinant forms (Dolaşımdaki rekombinant formlar)

d4T: Stavudin

ddC: Zalcitabin

ddI: Didanozin

DLV: Delavirdin

DNA: Deoksiribonükleik asit

DOR: Doravirine

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ENF: Enfuvirtide

ETR: Etravirine

EVG: Elvitegravir

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FTC: Emtrisitabine

FPV: Fosempranavir

HIV: Human immunodeficiency virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)

HTLV: Human T-lymphotropic virus (İnsan T-lenfotropik virüs)

IAS-USA: ABD Uluslararası AIDS Derneği

IDV: İndinavir

IN: İntegraz

INSTI: İntegrase strand transfer inhibitör (İntegraz zincir transfer inhibitörü)

LEN: Lenacapavir

LPV: Lopinavir

LTR: Long terminal repeat (Uzun terminal tekrar)

MHC: Major histocompatibility complex (Major doku uygunluk kompleksi)

MSM: Men who have Sex with Men (erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler)

NAT: Nükleik Asit Testi

Nef: Negatif düzenleyici faktör

NFV: Nelfinavir

YND: Yeni nesil dizileme (Next-generation sequencing)

NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (Non-Nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri)

NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Nükleozit ve nükleotit ters transkriptaz inhibitörü)

NRTTI: (Nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitors) Nükleozid ters transkriptaz translokasyon inhibitörü

NVP: Nevirapine

PI: Proteaz inhibitörleri

PR: Proteaz

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RAL: Raltegravir

Rev: Viral ekspresyon düzenleyicisi

RNA: Ribonükleik Asit

ssRNA: single stranded RNA (tek sarmallı RNA)

RPV: Rilpivirine

RT: Reverse transcriptase (Ters transkriptaz)

SIV: Simian immunodeficiency virüs (Simian İmmünyetmezlik virüsü)

SQV: Sakinavir

Tat: Transkripsiyonel aktivatör

TDF: Tenofovir

TDR: Transmitted HIV drug resistance (Akarılan HIV ilaç direnci)

TPV: Tipranavir

UNAIDS: United nations programme on HIV and AIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı)

URF: Unique recombinant forms (Özgün rekombinant formlar)

Vif: Viral infektivite faktör

Vpr: Viral protein R

Vpu: Viral protein U

TABLÖLAR

Tablo 1. HIV testlerinin özellikleri	12
Tablo 2. HIV doğrulama testlerinin özellikleri	14
Tablo 3. Antiretroviral ilaçlar.....	18
Tablo 4. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	25
Tablo 5. Hastaların Viral Yüklerinin (HIV-1 RNA) ve CD4 ⁺ T Lenfosit sayılarının Dağılımı.....	26
Tablo 6. Hastalarda Tespit Edilen HIV-1 Alt tiplerinin Dağılımı.....	28
Tablo 7. Antiretroviral İlaç Direnci ile İlişkili Mutasyonların Dağılımı.....	30
Tablo 8. Tespit edilen diğer mutasyonlar	31
Tablo 9. Antiretroviral İlaç Direnci Tespit Edilen ve Edilmeyen Hastalarda HIV-1 RNA ve CD4 ⁺ T Lenfosit Sayısı Dağılımı	32

ŞEKİLLER

Şekil 1. HIV-1 grupları, alt tipleri ve alt-alt tiplerinin sınıflandırılması.	5
Şekil 2. HIV virionun yapısı.....	7
Şekil 3. HIV genomu yapısı	9
Şekil 4. HIV Tarama Algoritması	15
Şekil 5. HIV Doğrulama Testi Algoritması.....	16
Şekil 6. HIV yaşam döngüsü ve başlıca antiretroviral ilaçların etki yerleri.....	17
Şekil 7. HIV RNA ve CD4 ⁺ T Lenfosit Sayısı İlişkisi.....	27
Şekil 8. Antiretroviral İlaç Gruplarına ve Alt Tiplere Göre Mutasyon Sayısı Dağılımı.....	29

YENİ TANI HIV HASTALARINDA SUBTİPLERE VE İMMÜN BELİRTEÇLERE GÖRE DİRENÇ PROFİLİ

ÖZET

Amaç: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, erken tanı ve tedavi yapılmadığı durumda Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromuna (AIDS) ilerleyen ve günümüzde halen önemli bir küresel sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. HIV'in değişken yapısı ve artan direnç paterni, tedavi seçiminde belirleyici rol oynamaktadır. Bu çalışmada, yeni tanıli tedavi almamış HIV pozitif bireylerin antiretroviral direnç özellikleri, viral genetik çeşitliliği ve immün sistem parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, yeni tanı almış ve antiretroviral tedaviye başlanmamış 64 HIV pozitif hastanın örneklerinde, Vela Diagnostics Sentosa SQ HIV-1 Genotipleme sistemi kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemi ile belirlenmiş olan HIV-1 alt tipleri ve ilaç direnci profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Stanford Üniversitesi HIV-1 ilaç direnci veri tabanında direnç mutasyonları ve alt tip paternleri analiz edilmiştir. CD4⁺ T lenfosit sayısının belirlenmesinde BD FACSLytic akım sitometri sistemi, HIV RNA viral yük ölçümünde ise Cobas 6800 cihazı kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) ve HIV enfeksiyonunun olası bulaş yolları kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Demografik veriler incelendiğinde katılımcıların %95,3'ünün erkek olduğu ve medyan hasta yaşının 33 (25-40) olduğu belirlenmiştir. Bulaş yolları değerlendirildiğinde erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler oranı %50 ile ilk sırada yer almıştır. Değerlendirilen hastaların yarısından fazlasında (%57,8) CD4⁺ T lenfosit sayısının 350 hücre/mm³'ün altında olduğu belirlenmiş olup, büyük çoğunluğunda (%62,5) HIV RNA viral yük düzeyi 100000 kopya/mL'nin üzerinde saptanmıştır. Yapılan analizlerde B alt tipi (%49,1) predominant olarak saptanmış,

bunu sırasıyla B+CRF02_AG (%14,5), A1 ve F1 (her biri %12,7) ile G+CRF02_AG (%7,3) izlemiştir. En fazla direnç ile ilişkili mutasyon (n=9) F1 alt tipinde tespit edilmiştir. İlaç direnci değerlendirme sonuçlarına göre non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) grubunda %27,12, nükleozid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI) grubunda %3,4, proteaz inhibitörleri (PI) grubunda %5,1 oranında direnç mutasyonu belirlenirken, integraz zincir transfer inhibitörleri (INSTI) grubunda %1,7 major ve %5 aksesuar mutasyon tespit edilmiştir. NRTI grubunda L210W ve T215E; NNRTI grubunda E138A, E138G, G190S, N348I, V179D ve V179D+E138A; PI major grubunda M46I ve M46L; INSTI major grubunda R263K ve INSTI aksesuar grubunda E157Q, T97A, G173R mutasyonları saptanmıştır. Toplam beş hastada birden fazla mutasyon tespit edilmiştir (E138G+M46I, E138G+R263K, N348I+E157Q ve T215E+V179D). Antiretroviral direnç mutasyonları saptanan ve saptanmayan bireylerde, CD4⁺ T lenfosit sayıları (p=0,421) ve HIV RNA düzeylerinin (p=1,000) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, HIV epidemiyolojisine ışık tutarak önemli bulgular ortaya koyarken, immünolojik ve virolojik parametrelerden bağımsız olarak her yeni tanı alan hastada genotipik direnç testi yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Viral alt tiplerdeki çeşitlilik ve direnç gelişimindeki değişimler nedeniyle, HIV-1 genotipik özelliklerinin sürekli izlenmesi önem taşımaktadır. Ayrıca, viral alt tipler ile direnç paternleri arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş ölçekli ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: HIV-1 alt tipleri, Antiretroviral ilaç direnci, İntegriz inhibitörleri, Revers transkriptaz inhibitörleri, Proteaz inhibitörleri, Yeni nesil dizileme

ANALYSIS OF RESISTANCE PROFILES IN RELATION TO SUBTYPES AND IMMUNE MARKERS IN NEWLY DIAGNOSED HIV PATIENTS

ABSTRACT

Objective: Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection progresses to Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) without early diagnosis and treatment, and remains a significant global health concern today. HIV's variable nature and increasing resistance patterns play a determining role in treatment selection. This study aimed to evaluate antiretroviral resistance characteristics, viral genetic diversity, and immune system parameters in treatment-naïve HIV-positive individuals newly diagnosed.

Materials and Methods: HIV-1 subtypes and drug resistance profiles, previously determined using Vela Diagnostics Sentosa SQ HIV-1 Genotyping system with next-generation sequencing method, were retrospectively evaluated in samples from 64 treatment-naïve HIV-positive patients who presented to Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between January 2023 and January 2024. Resistance mutations and subtype patterns were analyzed using Stanford University HIV-1 drug resistance database. Analyses were performed using the BD FACSLytic flow cytometry system for CD4⁺ T lymphocyte count determination and the Cobas 6800 platform for HIV RNA viral load measurement. Demographic characteristics (age and gender) and possible transmission routes of HIV infection were recorded for the patients included in the study.

Results: Analysis of demographic data showed that 95,3% of participants were male, and the median age of the patients was 33 (25-40). The primary route of transmission was identified as men who have sex with men, accounting for 50% of all cases. The immune status evaluation indicated compromised levels in many patients, with 57,8% showing CD4⁺ T lymphocyte counts lower than 350 cells/mm³. Additionally, viral load testing demonstrated high levels of viral replication, as

62,5% of the patients presented with HIV RNA levels surpassing 100000 copies/mL. In the subtype analyses, subtype B (49,1%) was found to be predominant, followed by B+CRF02_AG (14,5%), A1 and F1 (12,7% each), and G+CRF02_AG (7,3%). The highest number of resistance-associated mutations (n=9) was detected in the F1 subtype. Drug resistance evaluation revealed 27,12% resistance mutations in the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) group, 3,4% in the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) group, 5,1% in the protease inhibitors (PI) group, while 1,7% major and 5% accessory mutations were detected in the integrase strand transfer inhibitors (INSTI) class. L210W and T215E mutations in the NRTI group; E138A, E138G, G190S, N348I, V179D, and V179D+E138A in the NNRTI group; M46I and M46L in the PI major group; R263K in the INSTI major group; and E157Q, T97A, G173R mutations in the INSTI accessory group were detected. More than one mutation was detected in a total of five patients (E138G+M46I, E138G+R263K, N348I+E157Q and T215E+V179D). No statistically significant relationship was found between the presence of antiretroviral resistance mutations and CD4⁺ T lymphocyte counts (p=0,421) and HIV RNA levels (p=1,000).

Conclusion: Our research outcomes provide valuable insights into HIV epidemiology and underscore the necessity of genotypic resistance testing for all newly diagnosed patients, regardless of their immunological and virological status. Continuous monitoring of HIV-1 genotypic characteristics is essential due to diversity in viral subtypes and changes in resistance development. Additionally, large-scale and long-term studies are needed to better understand the relationships between viral subtypes and resistance patterns.

Keywords: HIV-1 subtypes, antiretroviral drug resistance, integrase inhibitors, reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, next-generation sequencing

1. GİRİŞ

İnsan immün yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu dünya genelinde toplumun tüm kesimlerini etkileyen, tedavi edilmediği durumda Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) tablosuyla karşımıza çıkan, sağlıklı yaşam süresini kısaltan ve kişiden kişiye bulaşarak yayılan önemli bir halk sağlığı tehdididir. İlk kez 1981 yılında AIDS, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bazı homoseksüel erkeklerde özellikle *Pneumocystis jirovecii*'nin neden olduğu pnömoni vakaları ve Kaposi sarkomu olgularının beklenmedik sıklıkta görülmesi nedeniyle tanımlanmıştır (1). HIV-1, AIDS'in etiyolojik ajanı olarak, 1983'te Luc Montagnier liderliğinde, Françoise Barre-Sinossi ve arkadaşları tarafından Paris'teki Pasteur Enstitüsü laboratuvarlarında ilk kez izole edilmiştir (2).

Koruyucu halk sağlığı girişimlerine ve önleyici stratejilere rağmen, HIV enfeksiyonu prevalansı dünyada yükselmeye devam etmekte, bu da enfekte bireylerin sayısında sürekli bir artışa neden olmaktadır. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2024 istatistiksel verilerinde gösterildiği gibi, HIV ile yaşamakta olan birey sayısı dünya genelinde yaklaşık 40 milyon iken yaklaşık 1,3 milyon birey ise yeni enfekte olmuştur (3). Türkiye'de HIV/AIDS vakaları ilk kez 1985'te rapor edilmiş olup, takip eden yıllarda vaka sayılarında sürekli bir artış gözlemlenmiş ve 1985'ten 2024'e kadar geçen sürede, doğrulama testleri pozitif çıkarak resmi olarak bildirilen 45835 HIV pozitif birey ve 2438 AIDS vakası kaydedilmiştir (4).

Küresel bir sağlık tehdidi olan HIV enfeksiyonu, genetik çeşitlilik sergileyen HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki ana türden kaynaklanmakta olup, HIV-1'in daha yüksek prevalans ve virülans göstermesi sebebiyle küresel salgının başlıca etkeni olduğu bilinmektedir (5). HIV-1 virüsünün, M (main veya major), O (outlier), N (non M, non O) ve P olmak üzere dört farklı genetik gruba ayrılmıştır (6). HIV-1'in M grubu, genetik yapılarına göre harflerle belirtilen alt tiplere ve rakamlarla gösterilen alt-alt tiplere ayrılmış olup, günümüzde tanınan varyantlar arasında A1, A2, A3, A4, B, C, D, F1, F2, G, H, J ve K alt tipleri bulunmaktadır

(7). HIV-1'in M grubu içindeki alt tiplerin rekombinasyonu sonucu, popülasyonlarda yaygın olarak saptanan Dolaşımdaki Rekombinant Formlar (CRF'ler) ve daha nadir görülen Özgün Rekombinant Formlar (URF'ler) ortaya çıkabilmektedir (8).

HIV'in genomik değişkenliği, hızlı replikasyon döngüsü, sık rekombinasyon olayları ve revers transkriptaz (RT) enziminin hata düzeltme mekanizmasından yoksun olması dolayısıyla ortaya çıkan mutasyonlar, enfekte bireylerde genetik çeşitliliği yüksek viral popülasyonların ortaya çıkmasına ve sonuç olarak antiviral tedavilere karşı direnç gelişimine yol açmaktadır (9). HIV ilaç direnci mutasyonlarının tespitinde hem genotipik hem de fenotipik yöntemler kullanılmakta olup, HIV-1'in yüksek genetik çeşitliliği özellikle genotipleme testlerinin doğruluğunu ve etkinliğini önemli ölçüde etkileyerek direnç profillerinin belirlenmesinde zorluklara yol açsa da, genotipik testler fenotipik testlere kıyasla daha geçerli kabul edilmekte ve pratikte daha yaygın kullanılmaktadır (10).

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümüne ulaşan hasta örnekleri yeni nesil dizileme (YND) tabanlı genotipleme testi ile proteaz (PR), RT, integras (IN) inhibitörlerine karşı gelişen ilaç dirençleri ve subtipleri rutin olarak araştırılmakta ve her hasta örneği arşivlenmektedir. Ocak 2023-Ocak2024 arasındaki arşivlenmiş 64 yeni tanı HIV pozitif hasta örneği çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum örneklerinde HIV RNA, CD4⁺ T lenfosit sayılarına ve saptanan alt tiplere göre antiretroviral direnç profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE VE KÖKEN

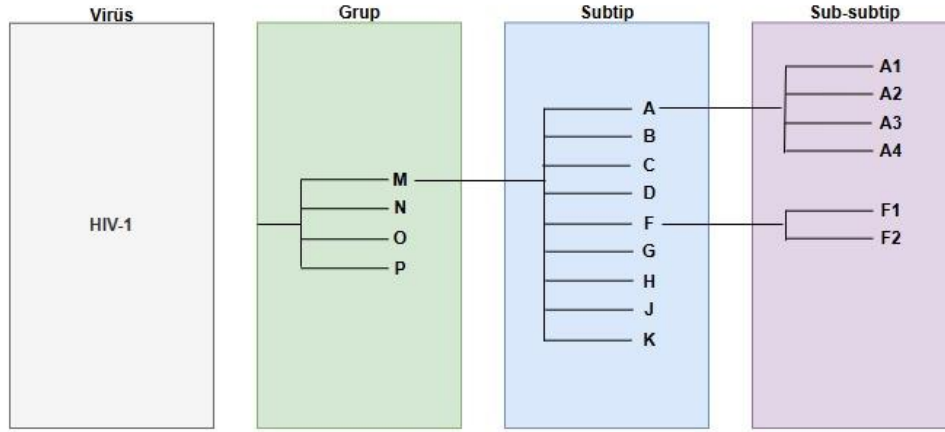
AIDS, 1981'de genç eşcinsel erkeklerde beklenmedik düzeyde fırsatçı enfeksiyonların ve nadir malignitelerin artış göstermesi nedeniyle yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Günümüzde HIV-1 olarak tanımlanan retrovirüs, modern tıp tarihinin en yıkıcı enfeksiyon hastalıklarından biri olan AIDS'in etiyolojik ajanı olarak daha sonra tanımlanmıştır (11).

HIV-1'in tanımlanmasından bu yana, pandemik yayılımı ve özgün patojenik özellikleri nedeniyle, bu virüs pek çok araştırmacı tarafından üzerinde çalışılan önemli bir konu olmuştur. 1983'te, servikal lenfadenomegalili bir hastanın lenf nodundan izole edilen ve HTLV (İnsan T-lenfotropik virüs) ailesine ait olmasına rağmen diğer HTLV'lerden farklılık gösteren yeni bir virüs, AIDS'in potansiyel etkeni olarak tanımlanmış ve sonrasında araştırmacılar tarafından "lenfadenomegaliyle ilişkili virüs" olarak adlandırılmıştır (12). Bir sonraki yıl, AIDS hastalarının kan örneklerinden elde edilen ve retrovirüs ailesine ait olduğunu keşfettikleri yeni bir virüsü, Gallo ve arkadaşları HTLV-III olarak isimlendirmişlerdir (13). San Francisco'da 1984 yılında, Levy ve meslektaşları, eşcinsel AIDS hastalarından elde ettikleri virüse "AIDS ile İlişkili Virüs" ismini vermişlerdir (14). Farklı araştırmacılar tarafından çeşitli isimlerle anılan bu virüsün aynı virüs olduğu ortaya çıkınca resmi olarak "İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü" (HIV) olarak adlandırılmıştır. 1986'da Clavel ve arkadaşları AIDS tanısı olan batı Afrikalı bir hastadan yeni bir retrovirüs türü keşfederek bunu HIV-2 olarak tanımlamışlardır (15). HIV-2 enfeksiyonu, HIV-1'e kıyasla genellikle daha yavaş ilerleyen bir klinik seyir gösterir ve bu virüsle enfekte olan bireylerin yaşam beklentisi, HIV-1 ile enfekte olanlara göre daha uzun olma eğilimindedir (16).

HIV-1 ve HIV-2'nin kökeni araştırıldıkça, bu patojenlerin Afrika'daki primat türlerini enfekte eden ve Simian İmmünyetmezliği virüsleri (SIV'ler) olarak adlandırılan bir grup retrovirüslerin insanlara türler arası geçişi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (17). Her birinin orta-batı Afrika bölgesinde ayrı ayrı gerçekleşen türler arası geçiş olaylarından kaynaklandığı tahmin edilen, M, N, O, P

olarak bilinen 4 farklı HIV-1 grubu bulunmaktadır (6). Maymun türlerinden şempanzelere ve ardından insanlara geçiş süreciyle ortaya çıkan M grubu, pandemik HIV-1'in kökenini oluşturmuş ve zamanla neredeyse tüm dünya ülkelerinde tespit edilen yaygın bir grup haline gelmiştir (18). M, N ve O grupları yirminci yüzyılın başlarında tespit edilirken, P grubu ancak son on beş yıl içerisinde tanımlanmıştır (17,19).

HIV-1 grup M'nin küresel yayılımında coğrafi ve biyolojik faktörler etkili olmuş, bu da farklı bölgelerde çeşitli alt tiplerin baskın hale gelmesine neden olmuştur (20). HIV-1 grup M'nin küresel yayılımı analiz edildiğinde, A-D, F-H, J, K alt tiplerinden oluşmaktadır (7). Bunun yanı sıra 150'yi aşkın CRF'nin ve daha nadir olarak URF'nin ortaya çıktığı görülmüştür (21). Genetik rekombinasyon sonucu oluşan ve iki ya da daha çok alt tipin özelliklerini taşıyan viral genomlara sahip virüs türevleri, CRF'ler olarak adlandırılır (22). HIV-1'in çeşitli alt tiplerinin ve CRF'lerin coğrafi yayılımı incelendiğinde örneğin, A ve D alt tiplerinin Batı Afrika'dan köken alıp Doğu Afrika, Rusya ve Orta Asya'ya yayıldığı, C alt tipinin ise Güney Afrika'dan çıkıp Hindistan ve çevre Asya ülkelerine ulaştığı gözlemlenmiştir (23). Avrupa ve Amerika'daki HIV-1 vakalarının büyük kısmını oluşturan B alt tipi, Afrika kaynaklı tek bir virüs suşunun 1960'larda Haiti'ye, oradan da ABD ve diğer Batı ülkelerine yayılmasıyla ortaya çıkmıştır (23). A ve E alt tiplerinin genetik karışımı sonucu oluştuğu düşünülen CRF01, köken olarak Batı Afrika'ya dayandırılmakta ve günümüzde Güneydoğu Asya'daki HIV epidemisinde en yaygın görülen form olarak öne çıkmaktadır (24).



Şekil 1. HIV-1 grupları, alt tipleri ve alt-alt tiplerinin sınıflandırılması (7).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞ YOLLARI

2.2.1. Epidemiyoloji

AIDS salgını 40 yılı aşkın süredir küresel bir halk sağlığı sorunu olup tahminen yaklaşık 88 milyon insanı enfekte etmiş ve yaklaşık 42 milyon ölüme neden olmuştur (3). Gerçek anlamda küresel bir salgın olmasına rağmen, virüsün genetik alt tipleri, başlıca bulaş yolları ve toplumlar arasındaki prevalans ve insidans oranları önemli ölçüde değişiklik göstermektedir (25).

UNAIDS, küresel çapta HIV enfeksiyonu ile ilgili verileri düzenli olarak raporlamaktadır. Dünya çapında HIV enfeksiyonu vakalarında, 2023 yılında 2010 yılına göre yaklaşık %39'luk bir düşüş gözlenmiştir. Buna rağmen, 2023'te HIV ile enfekte olan kişi sayısının 1,3 milyon civarında olduğu tahmin edilmekte olup, bu rakamlar ışığında 2025 yılı için öngörülen 370000 veya altındaki yeni vaka hedefine ulaşmak oldukça zor görülmektedir. Antiretroviral tedaviye (ART) erişen kişi sayısı, 2010 yılındaki yaklaşık 7,7 milyondan 2023 yılı sonunda 30.7 milyona yükselmiş olmasına rağmen, bu artış hızının 2025 yılı için öngörülen 34 milyon hedefine ulaşmak için yetersiz kalacağı tahmin edilmektedir (3).

HIV/AIDS, Türkiye'de 1985'teki ilk vakanın tespitinden bu yana zorunlu bildirim gerektiren hastalıklar arasında yer alıp, doğrulama testi pozitif çıkan

vakaların bildirim tarihlerine göre sürveyansı yapılmakta ve istatistikleri tutulmaktadır. Türkiye'de, 1985'ten 7 Kasım 2024'e kadar geçen sürede, resmi kayıtlara göre doğrulanmış 45835 HIV-pozitif birey ve 2438 AIDS vakası tespit edilmiştir. Vaka profili incelendiğinde, hastaların %81,8'inin erkek, %18,2'sinin kadın, %16,1'inin yabancı uyruklu olduğu ve en yüksek vaka yoğunluğunun önce 25-29, ardından 30-34 yaş aralığında görüldüğü saptanmıştır (4).

2.2.2. Bulaş Yolları

Dış ortam koşullarına karşı dayanıksız olan HIV-1 virüsü, bulaşmasını esas olarak mukozal yüzeylerin virüsle teması veya cilt bütünlüğünün bozulması ile gerçekleştirmektedir (26). HIV bulaşma riski, vücut sıvılarındaki viral konsantrasyonla ilişkili olup, en yaygın bulaş yolu cinsel temas olmakla beraber, kontamine enjektör paylaşımı, kan transfüzyonu, perinatal geçiş (gebelik, doğum veya emzirme sırasında), mesleki maruziyet (27) ile çok nadir olarak açık yara ve mukozal temas yoluyla (28) da bulaşabilmektedir.

Türkiye'de 1985'ten bu yana kaydedilen HIV/AIDS vakalarının bulaş yolları incelendiğinde, %58,9'unda bulaşma şekli belirtilmemişken, bilinen bulaş yolları arasında cinsel temas %94,4 ile başı çekmekte, bunu %1,2 ile damar içi madde kullanımı ve %1,2 ile anneden bebeğe geçiş izlemektedir (4).

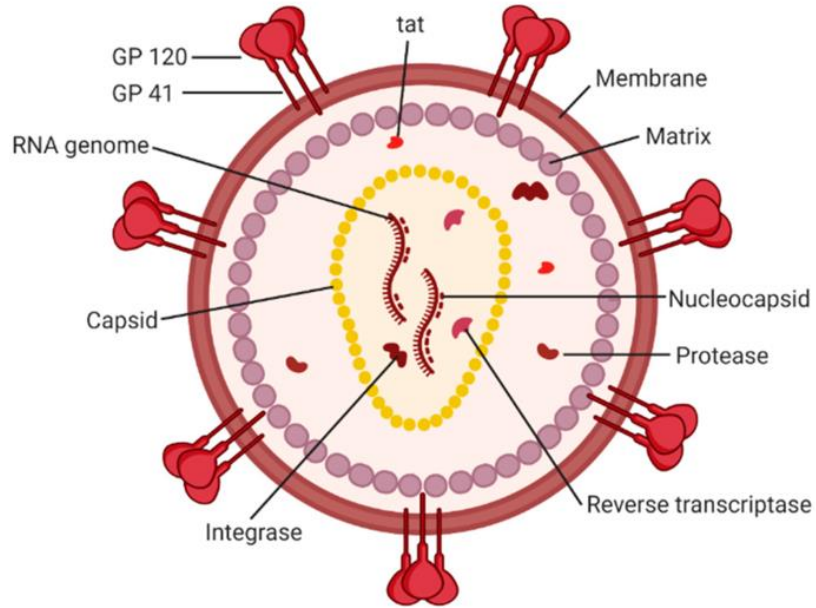
HIV ile yaşayan kişilerin, düzenli ART kullanımıyla viral baskılanma sağlamaları durumunda, HIV negatif cinsel partnerlerine virüsü bulaştırma riskinin ortadan kalktığı, 2016'dan bu yana yapılan araştırmalarla kanıtlanmış olup (29), bu bilimsel gerçek B=B (Belirlenemeyen=Bulaştırmayan) prensibi olarak dünya çapında kabul görmüştür (30).

2.3. HIV MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Retroviridae ailesinin *Orthoretrovirinae* alt ailesinin *Lentivirüs* cinsine ait olan HIV, genetik ve antijenik özelliklerine göre HIV-1 ve HIV-2 olarak adlandırılan iki ana tipe ayrılmaktadır (31).

2.3.1. Yapısal Özellikleri

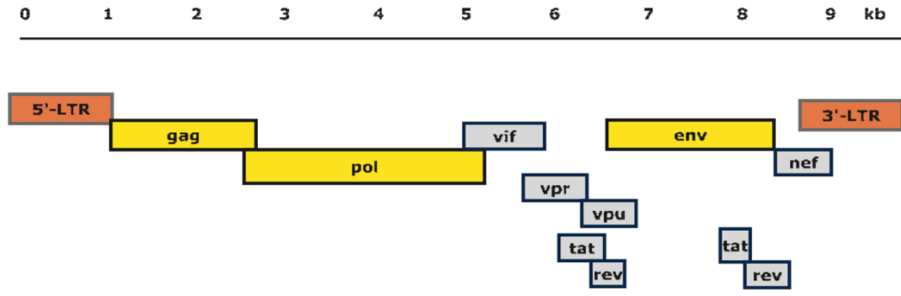
HIV virionu, 120 nm çapında küresel bir yapıya sahip olup, içinde koni şeklinde bir çekirdek ve bunu saran kapsid içerisinde birbirine kovalent olmayan bağlarla tutunmuş, diploid, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA (ssRNA) iplikçığı barındırır. Virüsün en dış kısmını oluşturan lipid çift katmanlı zar üzerinde, gp120 ve gp41 alt birimlerini içeren zarf glikoproteinleri yer alır. Virüsün dış lipid zarfı, yalnızca kendi zarf glikoproteinlerini değil, aynı zamanda konak hücreden tomurcuklanma sırasında edindiği MHC (Major doku uygunluk kompleksi) sınıf I ve II proteinleri gibi farklı membran proteinlerini de içermektedir. Zarfın iç yüzeyini matriks proteinleri (p17) kaplar. Bu protein, viral genetik materyal ve proteinleri içeren konik şekilli kapsid proteinini (p24) çevreler. Kapsid içinde iki adet tek sarmallı RNA molekülünü stabilize eden nükleokapsid proteinleri (p7) ve üç temel viral enzim (proteaz, ters transkriptaz ve integraz) bulunur (32).



Şekil 2. HIV virionun yapısı (33).

2.3.2. Genomu

HIV, yaklaşık 9.8 kilobaz uzunluğunda pozitif sarmallı RNA genomu taşıyan, lipid zarflı bir retrovirus olup, bu genom Gag, Pol ve Env yapısal poliproteinlerini ve Tat, Rev, Nef, Vpr, Vif ile Vpu aksesuar proteinlerini kodlayan genleri içerir. Retroviral entegrasyon sürecinde, HIV'in tek zincirli RNA genomu, revers transkriptaz enzimi aracılığıyla komplementer DNA'ya (cDNA) dönüştürülür ve oluşan çift sarmallı proviral DNA, integras enzimi vasıtasıyla konakçı hücrenin kromozomal DNA'sına kovalent olarak bağlanarak HIV provirusu oluşturulur. HIV provirusunun genomik yapısında, her iki uçta bulunan uzun terminal tekrar (LTR) dizileri kritik düzenleyici elementler içerir; özellikle 5' ucundaki LTR bölgesi, viral gen ekspresyonunun başlatılmasında görev alan promotor sekanslarını barındırarak transkripsiyon sürecini kontrol eder. HIV genomunda 5' ucundan başlayan *gag* gen bölgesi, virionun yapısal bileşenlerini oluşturan matriks proteini (p17), kapsid proteini (p24), nükleokapsid proteini (p7) ve RNA stabilizasyonunu sağlayan küçük bir protein dahil olmak üzere, virüs partikülünün oluşumu için gerekli proteinleri kodlar. HIV genomunda, *gag* gen bölgesini takiben bulunan *pol* geni viral replikasyon için kritik öneme sahip, proteolitik işlemleri gerçekleştiren proteaz (PR), viral RNA'yı DNA'ya dönüştüren revers transkriptaz (RT), RNA-DNA hibridini parçalayan RNaz H ve proviral DNA'yı konak genomuna entegre eden integras (IN) enzimleri bu bölgeden sentezlenir. Ardından gelen *env* geni ise, virüsün hücreye girişinde rol oynayan gp120 yüzey glikoproteini ve gp41 transmembran proteinini kodlar. HIV genomu, yapısal proteinlerin yanı sıra, viral replikasyonun başlatılmasında kritik rol oynayan Tat ve Rev proteinleri ile viral yaşam döngüsünün çeşitli aşamalarını düzenleyen Nef, Vif, Vpr ve Vpu gibi aksesuar proteinleri kodlar; bu düzenleyici proteinler, transkripsiyon aktivasyonu, RNA işlenmesi, virion olgunlaşması ve konakçı hücre ile etkileşimleri modüle ederek HIV'in enfektivitesini ve patogenezi etkiler (34).



Şekil 3. HIV genomu yapısı (34).

2.3.3. Hedef Hücre Ve Replikasyon Döngüsü

HIV-1'in hücrelere girişi, viral zarf proteinlerinin CD4 molekülüne ve CXCR4 veya CCR5 gibi kemokin ko-reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşir. HIV-1, CD4 ve ilgili kemokin reseptörlerini yüzeyinde bulunduran T lenfositleri ve makrofajları hedef alarak bu bağışıklık hücrelerini enfekte eder (35). Dendritik hücreler, HIV-1'in enfekte edebileceği diğer bir önemli bağışıklık sistemi hücresi grubunu oluşturur. Mukozal enfeksiyöz ajanlara karşı enfeksiyona yanıt veren ilk hücrelerden biri olan dendritik hücreler, HIV'i sekonder lenf düğümlerine taşıyarak virüsün buradaki lokal CD4⁺ T hücreleriyle etkileşime girmesine ve bu hücreleri enfekte etmesine aracılık eder (36). HIV-1 türleri, kullandıkları yardımcı reseptörlere göre üç gruba ayrılır. R5 grubu virüsler sadece CCR5 ko-reseptörünü kullanır ve aynı zamanda makrofaj-tropik olarak da adlandırılır. X4 grubu ise yalnızca CXCR4 ko-reseptörünü kullanan ve T hücresi-tropik olarak da bilinen virüsleri içerir. Her iki ko-reseptörü de kullanabilen virüsler ise R5X4 veya dual-tropik grup olarak sınıflandırılır (37).

Viral replikasyon döngüsünün başlangıç evresi, virüsün konak hücreye bağlanmasını takiben hücre ve viral zarfın kaynaşmasını içerir ve nükleokapsidin sitoplazmaya taşınmasıyla tamamlanır (38). HIV'in yaşam döngüsü, hücreye girişinin hemen ardından başlayan ters transkripsiyon ile ilerler. Bu süreçte, RT enzimi viral RNA'yı cDNA'ya dönüştürür. cDNA ve çeşitli proteinlerden oluşan kompleks, nükleer porlardan geçerek konak hücre çekirdeğine taşındıktan sonra, nükleusta bulunan ve cDNA'nın konak hücreye entegrasyonunu önlemeye çalışan

"Foreign DNA silencing" mekanizması, Vpr proteini tarafından etkisiz hale getirilir. Ardından çekirdekte, viral integras enzimi cDNA'yı konak genomuna ekleyerek provirüsü oluşturur. HIV-1 çoğaldığında, provirüs, hücresel RNA polimeraz II'yi kullanarak HIV-1 genomunun RNA kopyalarını ve HIV-1 proteinlerini kodlayan viral mRNA'yı oluşturur. Kapsid ve zarf proteinleri önce öncül polipeptidler olarak sentezlenir, ardından proteazlar tarafından kesilir. Genomik RNA daha sonra virionlara paketlenir. Virion daha sonra hücre zarından tomurcuklanarak salınır ve burada zarfını kazanır. Bu süreç, HIV yaşam döngüsünü tamamlar (39). HIV'in ters transkripsiyon süreci, sık hata yapma eğilimi nedeniyle genetik çeşitliliğe yol açar, bu da virüsün ilaç direnci geliştirmesine ve bağışıklık sisteminden kaçmasına olanak sağlayan bir evrimsel avantaj oluşturur (40).

2.4. KLİNİK TABLOLAR

2.4.1. Doğal Seyir

Antiretroviral tedavi uygulanmadığında, HIV başlangıçta makrofajlar ve dendritik hücreleri enfekte ederek enfeksiyonun yayılmasına aracılık eder, ilerleyen aşamalarda ise çoğunlukla aktive olmuş $CD4^+$ T hücrelerinde çoğalır. Virüsün bulaşmasını takiben HIV RNA düzeyleri hızla yükselir, ardından antikor gelişimiyle düşerek uzun süre sabit kalan "viral ayar noktası"na ("viral set point") ulaşırken, HIV'e özgü $CD8^+$ T hücrelerinin sayısı da artarak enfekte olmuş T hücrelerini yok etmede kritik rol oynar (41). HIV enfeksiyonunun başlangıcındaki bu akut dönem, primer enfeksiyon olarak bilinir ve bunu izleyen kronik evrede $CD4^+$ T hücreleri genellikle yılda 50-100 hücre/ μ l civarında azalır, ancak bu azalma hızı çeşitli viral ve konakçı faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (42). $CD4^+$ T hücrelerindeki düşüşle beraber bağışıklık sisteminin diğer bileşenlerinin hiperaktivasyonu; B hücrelerinin uyarılarak hipergamaglobulinemiye yol açmasına ve çeşitli otoimmün sorunlara zemin hazırlamasına neden olur, ayrıca makrofaj aktivasyonu ve disfonksiyonu ile fagositoz bozularak hücre içi patojenlerin vücuttan temizlenmesi zorlaşır (43).

2.4.2. Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromuna İlerleme

CD4⁺ T hücrelerinin ilerleyici kaybı, klinik hastalığın birden fazla belirgin evresine yol açar. Primer enfeksiyon sırasında, bireyler sağlıklı görünseler de, virüs enfekte kişilerin lenf nodlarında ve kan dolaşımında aktif olarak çoğalmaktadır (44). Denge durumundan viral yük artışına geçişi tam olarak neyin tetiklediği açık değildir, ancak virüsün kendisine özgü faktörler, örneğin, ko-reseptör farklılığı, CD4⁺ T lenfositlerinin işlevini yitirmesi ve CD8⁺ sitotoksik T hücrelerinin çoğalma kapasitesinin kaybı veya yaşlanma sonucu tükenmesi gibi etkenler buna katkıda bulunabilir (45). AIDS, bağışıklık sisteminin çökmesiyle ortaya çıkan, spesifik klinik bulgular veya CD4⁺ T hücre sayısının 200 hücre/μl'nin altına düşmesiyle tanımlanan ve kişiyi fırsatçı enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakan ileri evre bir hastalık durumudur. Tedavi edilmeyen bireylerde AIDS'e ilerleme hızı değişiklik gösterir, ancak çoğu kişide ilerleme süresi yaklaşık 8-10 yıldır. Bazı durumlarda, özellikle X4 tipi virüsle enfekte olanlarda, bu süreç daha kısa olabilir. Etkili ART bu zaman çizelgesini önemli ölçüde değiştirmiştir, ancak ART'yi düzenli bir şekilde alamayan veya virüsün çeşitli ilaçlara karşı direnç kazandığı hastalarda, persistan viremi sonunda AIDS'e ve ölüme yol açabilmektedir (18).

2.5. TANI YÖNTEMLERİ

HIV tanısı için test yapılması, virüsün erken tespiti ve tedaviye başlanması için önemli bir adımdır; bu da hem bireysel sağlığı iyileştirir hem de HIV'in yayılmasını önleyerek toplum sağlığını korur. Akut HIV enfeksiyonu, enfeksiyondan 2-6 hafta sonra kısa süreli grip benzeri bir hastalık belirtileri göstererek (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı ve lenfadenopati gibi) ortaya çıkabilse de, uzun süre asemptomatik kalabildiğinden, kesin tanı için test yapılması büyük önem taşımaktadır (46,47). HIV ile enfeksiyon sonrası oluşan akut dönemde serolojik testlerin negatif sonuç verdiği, ancak virüsün vücutta çoğalmaya başladığı erken döneme "pencere dönemi" adı verilmektedir (48). HIV enfeksiyonunda, maruziyetten yaklaşık 10-11 gün sonra saptanabilen HIV RNA ilk güvenilir belirteç olup, bunu genellikle HIV RNA'nın ortaya çıkmasından 4-10 gün sonra saptanabilen p24 antijeni izler; ardından maruziyet sonrası yaklaşık 20. günde yükselmeye başlayan IgM antikorları, HIV RNA'nın

ortaya çıkmasından 2-6 hafta sonra tespit edilebilen bir IgG yanıtına dönüşür (48,49). Serolojik testlerin biyobelirteçleri saptama performansı, geçtiğimiz 40 yıllık süreçte önemli ölçüde artış göstermiştir (50). Akut HIV enfeksiyonunun teşhisinde yalnızca antikor kullanan testler hala yetersiz kalabilmektedir. Bu kapsamda, 'nesil' kelimesi testlerin gelişim aşamalarına atıfta bulunur; birinci nesil testler en eski, beşinci nesil testler ise en yeni sahip olanlardır (Tablo 1).

Tablo 1. HIV testlerinin özellikleri (18).

Nesil	Antijen Kaynağı	Pencere Dönemi	Test Özellikleri
Birinci Nesil	Ham viral lizat	8-10 hafta	Yalnızca Ig G duyarlı
			İndirekt ELISA (HIV-1)
İkinci Nesil	Lizat ve rekombinant	4-6 hafta	Yalnızca Ig G duyarlı
			İndirekt ELISA
			HIV-1 Ig G ve HIV-2 Ig G
Üçüncü Nesil	Rekombinant ve sentetik peptitler	2-3 hafta	Ig G/Ig M duyarlı
			Sandviç* ELISA HIV-1, HIV-2 ve Grup O Ig G, Ig M
Dördüncü Nesil	Rekombinant ve sentetik peptitler	2 hafta	IgG/IgM duyarlı
			Sandviç ELISA HIV-1, HIV-2 ve Grup O Ig G, Ig M p24 antijeni
			Antikoru antijenden ayırt etmez
Beşinci Nesil	Rekombinant ve sentetik peptitler	2 hafta	Ig G/Ig M duyarlı
			Sandviç ELISA HIV-1, HIV-2 ve Grup O Ig G, Ig M. p24 antijeni
			Antikor ve antijen sonuçlarını ayrı verir
Nükleik Asit Testi	HIV-1 RNA tespiti	10 gün	HIV-1 enfeksiyonunu tespit eder

* Sandviç enzim bağılı immünosorbent testi (ELISA), iki antikor tabakası (bir yakalama ve bir tespit antikor) arasındaki antijeni ölçer.

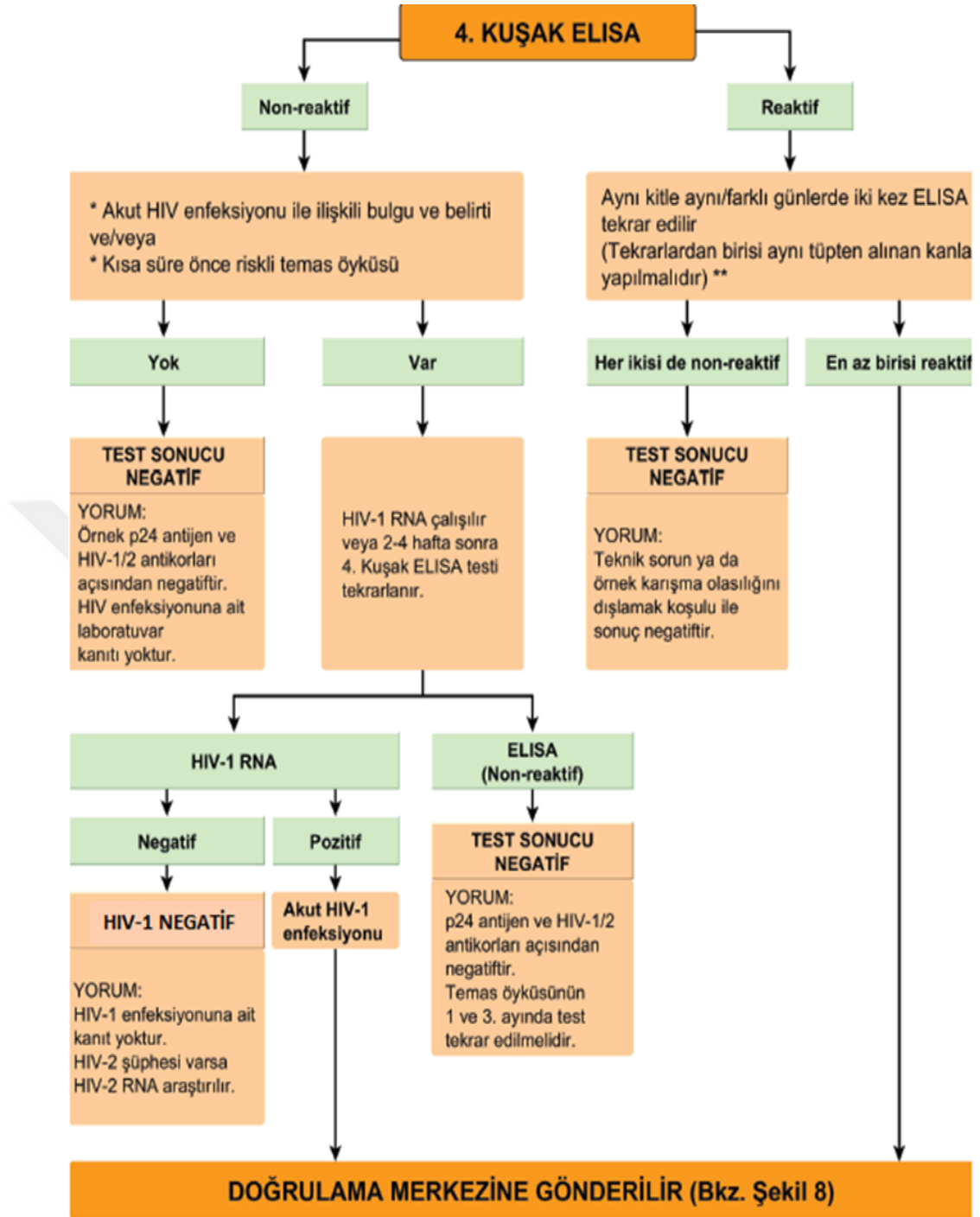
Tüm HIV tanı algoritmaları, ilk aşamada yüksek duyarlılığa sahip bir testle tarama yapıp, sonrasında reaktif çıkan sonuçları hem duyarlı hem de yüksek özgüllüğe sahip farklı bir testle doğrulama esasına göre işler. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün güncel tavsiyesine göre, HIV test algoritmaları minimum %99 pozitif prediktif değerine ulaşmalı, birbirini takip eden iki ya da üç testten oluşmalı ve her bir test en az %99 duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahip olmalıdır (51).

Günümüzde HIV taraması için, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının yanı sıra p24 antijenini de saptayabilen dördüncü nesil ELISA testleri kullanılmakta olup, bu testlerde reaktivite gözlenirse numune, ülkemizde belirlenen tarama algoritması doğrultusunda ileri inceleme için doğrulama merkezlerine gönderilmektedir (Şekil 3). Tarama testlerinde tekrarlayan reaktivite görüldüğünde, HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi uygulanır ve bu testin sonuçları, kullanılan kitin önerilerine göre değerlendirilerek kesin tanıya ulaşılmaya çalışılır (Şekil 4) (25).

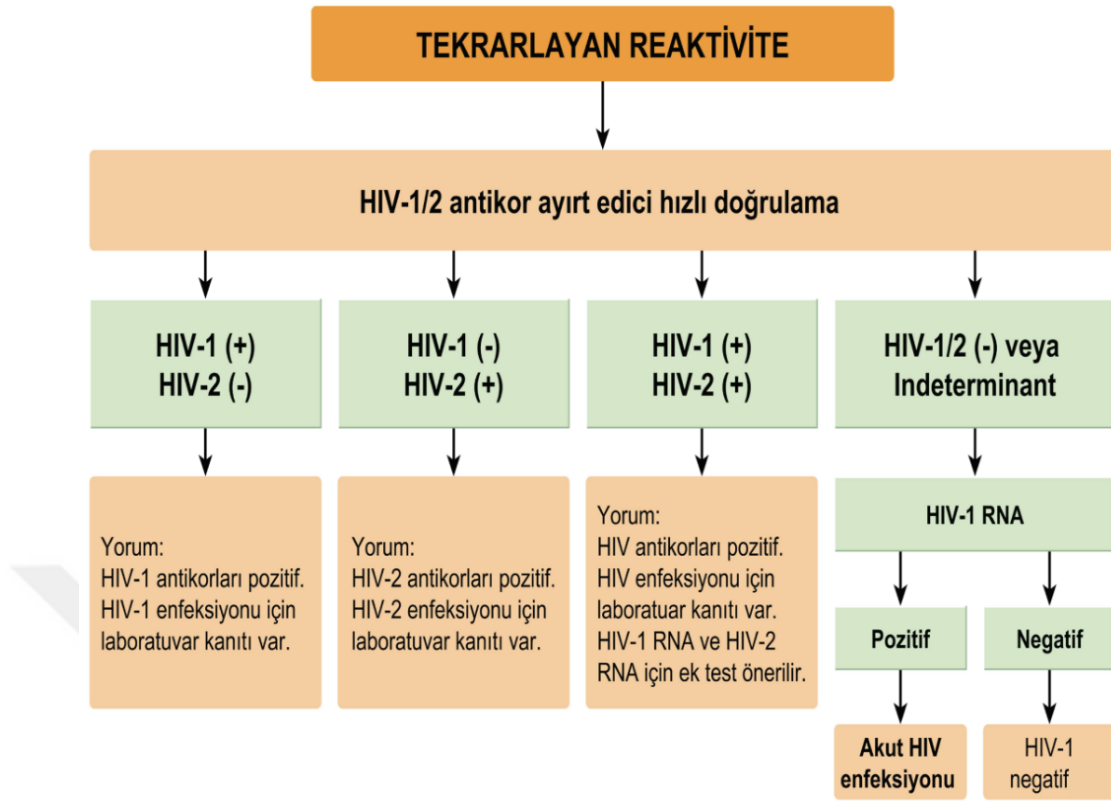
HIV enfeksiyonu tanısında, HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testi, hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlaması nedeniyle tercih edilir. Bu test mevcut değilse, Western Blot (WB), Line Immunoassay (LIA) veya Immunofluorescence Assay (IFA) gibi alternatif yöntemler kullanılabilir (Tablo 2). Hızlı doğrulama testi, WB'ye kıyasla daha erken sonuç vermesi, belirsiz sonuçları azaltması, HIV-2'yi daha doğru tespit etmesi ve özel ekipman gerektirmemesi açısından avantajlıdır. Ancak, bu testlerin negatif veya belirsiz sonuç verdiği durumlarda, kesin tanı için HIV-1 Nükleik Asit Testi (NAT) yapılması zorunludur (25).

Tablo 2. HIV doğrulama testlerinin özellikleri (52).

Doğrulama Testleri	Tespit Hedefi	Enfeksiyon sonrası pozitiflik oluşana kadar geçen süre	Test Özellikleri
HIV 1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testi	HIV-1 ve/veya HIV-2 antijenlerine karşı antikorlar	23-90 gün	HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonlarını birbirinden ayırt edebilir.
Western Blot	Ig G antikoru	Belirsiz sonuç: 35-50 gün Pozitif sonuç: 45-60 gün	Test sonuçlarının gelmesi genellikle birkaç gün ila birkaç hafta sürer.
			HIV-1 antijenlerine karşı IgG antikorunu tespit eder.
			HIV-2 veya Grup O HIV-1 virüsünü güvenilir şekilde tespit etmeyebilir.
			Artık çoğu laboratuvar tarafından kullanılmamaktadır.
Line Immunoassay (LIA)	Ig G antikoru	45-60 gün	HIV-1, HIV-2 ve Grup O antijenlerine karşı IgG antikorunu tespit edebilir.
Immunofluorescence Assay (IFA)	Ig G antikoru	30-50 gün	HIV-1 antijenlerine karşı IgG antikorunu tespit eder.
			HIV-2 için duyarlılığı düşüktür.



Şekil 4. HIV Tarama Algoritması (25).



Şekil 5. HIV Doğrulama Testi Algoritması (25).

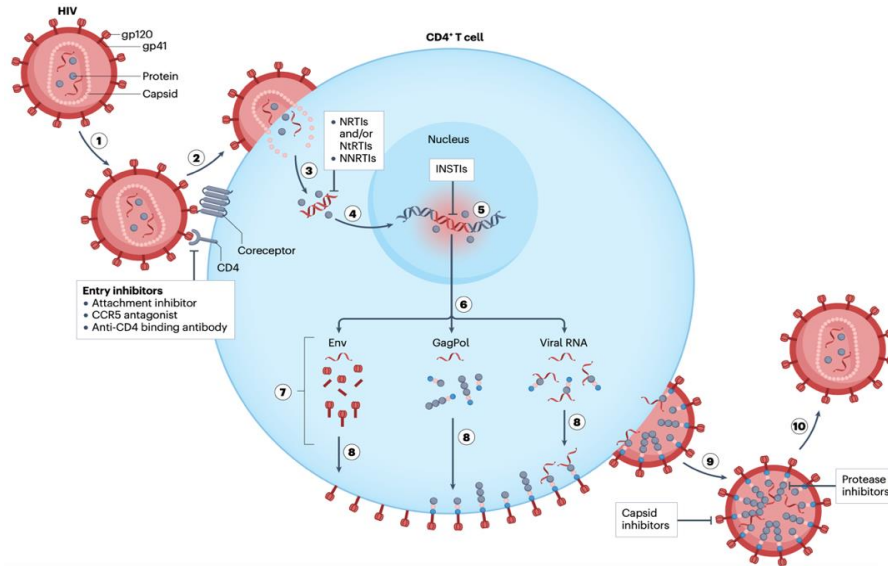
2.6.TEDAVİ

Antiretroviral tedavinin temel hedefleri arasında HIV kaynaklı komplikasyonları azaltmak, bağışıklık sistemi işlevlerini iyileştirmek ve korumak, HIV RNA seviyelerini tespit edilemez düzeye indirerek yaşam kalitesini artırmak yer alır. Tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği artmış olsa da, HIV enfeksiyonu halen hastaların viral baskılanmayı sürdürmek ve ilaç direnci gelişimini önlemek amacıyla ömür boyu günlük oral ilaç kullanımını gerektiren kronik bir durum olarak kalmaya devam etmektedir.

HIV yaşam döngüsünün farklı aşamalarını hedefleyen; giriş inhibitörleri, NRTI'ler, NNRTI'ler, INSTI'ler, PI'ler ve kapsid inhibitörleri (CAI) olmak üzere altı sınıf antiretroviral ilaç klinik kullanım için onaylanmıştır. Şekil 6'da gösterildiği gibi, giriş inhibitörleri HIV'in hedef hücreye bağlanıp hücre içine girmesini bloke ederek konakçı hücreyi enfekte etmesini önler; NRTI'ler HIV

DNA'sına seçici bir şekilde katılarak DNA sentezini sonlandırır ve ters transkripsiyonu bloke eder; NNRTI'ler ters transkriptaz enziminin aktif bölgesine yakın bağlanarak yapısal değişikliğe ve ters transkripsiyonun inhibisyonuna neden olur; INSTI'ler HIV genomunun konak genomuna entegrasyonunu önler; PI'ler HIV proteaz enziminin işlevini engelleyerek, virüs parçacıklarının olgun ve işlevsel proteinlere dönüşümünü bloke eder; kapsid inhibitörleri HIV genetik ve enzimatik içeriğini koruyan protein kılıfı olan HIV kapsidi ile etkileşime girer. Yeni nükleozid ters transkriptaz translokasyon inhibitörü (NRTTI) olan islatravir ise hala klinik geliştirme aşamasında olduğundan bu şekilde gösterilmemiştir (18). Farmakolojik güçlendiriciler olarak bilinen ritonavir ve kobisistat, HIV tedavisinde kullanılan diğer antiretroviral ilaçların biyoyararlanımını artırarak, tedavi etkinliğini önemli ölçüde iyileştiren kritik bileşenlerdir (53).

Tedavi geçmişi olmayan HIV pozitif bireylerde, genellikle ilk ART rejimi, iki NRTI içeren bir temel bileşene ek olarak bir INSTI, PI veya NNRTI dahil edilmesiyle oluşturulur. Yüksek direnç bariyeri ve olumlu yan etki profilleri nedeniyle, INSTI temelli tedavi rejimleri, DSÖ HIV tedavi kılavuzunda birinci basamak tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (54).



Şekil 6. HIV yaşam döngüsü ve başlıca antiretroviral ilaçların etki yerleri (18).

Tablo 3. Antiretroviral ilaçlar (53).

İlaç Sınıfı	İlaç İsimleri
NRTI	Zidovudin, Stavudin, Lamivudin, Emtrisitabin, Zalsitabin, Didanosin, Abakavir, Tenofovir disoproksil fumarat, Tenofovir alafenamid
NNRTI	Efavirenz, Etravirin, Rilpivirin, Doravirin, Nevirapin, Delavirdin
Proteaz İnhibitörleri	Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Tipranavir, Sakinavir, Ritonavir, İndinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir
İntegraz İnhibitörleri	Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir, Biktegravir, Kabotegravir
Füzyon İnhibitörleri	Enfuvirtid
CCR5 Antagonistleri	Maravirok
Post-bağlanma İnhibitörleri	Ibalizumab
Bağlanma İnhibitörleri	Fostemsavir
Kapsid İnhibitörleri	Lenacapavir
NRTTI	İslatravir
Farmakolojik Güçlendiriciler	Ritonavir, Kobisistat

2.7. ANTİRETROVİRAL İLAÇ DİRENCİ

HIV tedavisinde kullanılan NRTI ilaçlarına karşı virüs iki farklı yol ile direnç geliştirebilir. Birinci yolda, virüsün yapısında oluşan değişiklikler sayesinde,

ilaç molekülleri viral DNA'ya katılamaz hale gelir. İkinci yolda ise virüs, DNA'sına eklenen ilaç moleküllerini çıkarabilme yeteneği kazanır. Bu ikinci tip değişiklikler, timidin analog mutasyonları (TAM'lar) olarak da bilinen ve özellikle zidovudin ve stavudin gibi timidin analogu ilaçların kullanımıyla ortaya çıkan genetik değişimlerdir (55).

NNRTI grubu ilaçlara karşı direnç, çoğunlukla ilacın bağlandığı RT enziminin özel bir bölgesindeki genetik değişikliklerden kaynaklanır ve bu mutasyonlar, ilacın enzime bağlanmasını engelleyerek etkinliğini azaltır (56).

PI'ların direnç mekanizması genellikle ilacın viral PR enzime bağlandığı bölgedeki aminoasit diziliminde meydana gelen değişimlerle ortaya çıkar (57).

INSTI'lara karşı dirençte, ilacın bağlandığı IN enziminin katalitik bölgesindeki magnezyum iyonlarını içeren kısımlarda oluşan mutasyonlar, viral DNA'nın konak hücre DNA'sına entegrasyonunu engelleme yeteneğini azaltarak ilaca karşı direnç gelişimine neden olabilir (58).

Füzyon inhibitörü enfuvirtide karşı dirençte, gp41 proteinin HR1 bölgesindeki amino asit değişimi ile meydana gelir ve enfuvirtidin etkinliğinde önemli bir kayba neden olur (59).

Genetik bariyer, virüsün ilaç direnci kazanabilmesi için geçirmesi gereken genetik değişikliklerin sayısını ve zorluğunu ifade eden, bu sayede antiretroviral tedavilerin etkinliğini öngörmede kullanılan bir kavramdır. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar genetik bariyer seviyelerine göre sınıflandırılabilir. Düşük genetik bariyerli HIV ilaçları, virüsün tek bir mutasyonla direnç geliştirebildiği antiretroviralleri (örneğin NRTI sınıfından 3TC, FTC, NNRTI sınıfından NVP, EFV, RPV, INSTI sınıfından raltegravir, elvitegravir) ifade eder. NNRTI sınıfından DOR ve ETR dirence karşı biraz daha yüksek bir bariyeri vardır ve bazı EFV ve NVP dirençli izolatlarla karşı aktif olabilir. Yüksek genetik bariyerli ilaçlar grubunda ise farmakolojik olarak güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ve INSTI sınıfından DTG ile BIC bulunur (60).

HIV alt tipleri, NNRTI, NRTI ve PI sınıfı ilaçlara karşı farklı direnç özellikleri gösterir. B ve G alt tiplerinde NFV direnci sık görülür. CRF02_AG, C ve F alt tiplerine göre NFV ve ritonavire daha duyarlıdır. G alt tipi TDF ve LPV karşı daha yüksek duyarlılık sergiler. Öte yandan, C alt tipi TDF'ye hızlı bir şekilde direnç kazanır. Proteaz ve ters transkriptaz genlerindeki belirli polimorfizmler, A, C, F ve G alt tiplerinde TPV direnci için genetik bariyeri düşürürken, C alt tipinde K65R mutasyonunun hızlı gelişimine yol açarak, çeşitli antiretroviral ilaçlara karşı direnç profillerini şekillendirmektedir (61). HIV'in B dışı alt tiplerinde proteaz genindeki yaygın polimorfizmler, tedavi görmemiş hastalarda bile belirli bir düzeyde PI direncine yol açarken, yetersiz tedavi uygulamaları ve ilaçlara erişimdeki sorunlar da direnç gelişimini hızlandırmaktadır (61,62).

2.8. ANTİRETROVİRAL İLAÇ DİRENÇ TESTLERİ

HIV ilaç direnci, DSÖ'ye göre, HIV'in genetik yapısında bir veya daha fazla mutasyon sonucu ortaya çıkan, ilaçların veya ilaç kombinasyonlarının virüs replikasyonunu engelleme yeteneğini etkileyen değişikliklerdir. Bu direnç, antiretroviral tedavi alan bireylerde gelişebileceği gibi, kişiler başlangıçta ilaçlara dirençli HIV suşlarıyla da enfekte olabilir. DSÖ bu durumu genel olarak üç ana kategoride sınıflandırmaktadır (63):

Kazanılmış (Acquired) HIV ilaç direnci: HIV'in, ART kullanan kişilerde geçirdiği genetik değişimler sonucunda, uygulanan tedaviye karşı direnç gelişmesi olarak ifade edilebilir.

Aktarılan (Transmitted) HIV ilaç direnci: İlaç direnci kazanmış HIV'in, daha önce ART almamış kişilere bulaşması sonucu meydana gelen bir direnç türüdür.

Tedavi öncesi (Pretreatment) HIV ilaç direnci: Antiretroviral tedaviye ilk kez başlayan veya daha önce kısa süreli birinci basamak ART kullanıp ara verdikten sonra tekrar başlayan kişilerde tespit edilen dirençtir. Bu direnç türü, ya enfeksiyon sırasında bulaşan dirençli virüsten kaynaklanabilir (aktarılan direnç), ya

önceki ilaç maruziyetleri sonucu gelişebilir (kazanılmış direnç), ya da her iki mekanizmanın bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Aktarılan ilaç direnci, ilk tedavi planının beklenen etkinliği göstermemesine ve ilerideki tedavi olanaklarını kısıtlamasına yol açabileceğinden, gelişmiş ülkelerde tedaviye başlamadan önce genetik direnç testi yapılması yaygın bir uygulamadır (64).

2.8.1. Fenotipik Testler

HIV-1'in çeşitli antiretroviral ilaçlar altında laboratuvar ortamında üreme kapasitesini değerlendiren fenotipik test, virüsün ilaç direncini belirlemede kullanılan önemli bir yöntemdir. Fenotipik testlerde, hasta virüsünün genetik yapısını yansıtan kültürler veya rekombinant virüsler kullanılarak viral çoğalmayı yarıya indiren ilaç konsantrasyonu (IC50) ölçülür ve bu değer standart suşlarla kıyaslanarak ilaç direnci analiz edilir, ancak hangi oranların duyarlı kabul edileceği standardize edilmemiştir (65).

Fenotipik testler, virüsün ilaç varlığındaki replikasyon potansiyelini doğrudan ölçerek, genotipik yöntemlerin gözden kaçırabileceği düşük düzey ilaç direncini saptama avantajına sahiptir (64). Bu testler, daha uzun süre ve yoğun emek gerektirmeleri, sonuçların elde edilmesinin uzun zaman alması ve yüksek maliyetleri nedeniyle, genotipik testlere kıyasla bazı dezavantajlara sahiptir (66). Laboratuvar ortamında gerçekleştirilen bu analizler, yeni oluşan veya subklinik mutasyonları tespit etmekte yetersiz kalabilir, ilaç direncinin klinik etkilerini fazla öngörebilir ve in vitro koşullar nedeniyle konağın bağışıklık yanıtı ile virüs dinamiklerinin karmaşıklığını tam yansıtamayarak, ART'ye in vivo yanıtı tahmin etmede sınırlılıklar gösterebilir (67).

2.8.2. Genotipik Testler

HIV tedavisinin etkinliğini artırmak amacıyla, genotipik direnç testleri hem ilk tedavi planlamasında hem de mevcut tedavinin başarısız olduğu durumlarda kullanılarak, en uygun ART'nin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (68). HIV-1

ilaç direnci mutasyonlarını saptamak amacıyla, hastadan alınan kan örneğindeki viral genetik materyalin amplifiye edilip dizilenmesine dayanan genotipik testler, virüsün genetik yapısını analiz ederek yaygın şekilde kullanılmaktadır (64). Elde edilen viral genetik dizi, ilaç direnciyle ilişkili mutasyonları tespit etmek amacıyla, ilaca duyarlı HIV-1'in referans dizisiyle karşılaştırılarak analiz edilir.

Genotipik testler, bilinen ve yeni ortaya çıkan çeşitli ilaç direnci mutasyonlarını eş zamanlı olarak tespit edebilme özelliğiyle, HIV tedavisinde ilaç direncinin erken dönemde belirlenmesine olanak sağlar. Buna rağmen, viral popülasyonda henüz baskın hale gelmemiş mutasyonları veya düşük düzeyli ilaç direncini tespit etmekte yetersiz kalabilen genotipik testler, bu açıdan bazı sınırlamalara sahiptir (64).

Genotipik direnç testleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), Sanger dizileme ve YND gibi çeşitli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Sanger dizileme yönteminin en önemli kısıtlılığı, viral popülasyonun %20'sinden azında bulunan ilaç direnci mutasyonlarını tespit etmekte yetersiz kalmasıdır (69). Derin sekanslama olarak da bilinen YND ile araştırmacılar artık viral popülasyonun %0,3 gibi çok küçük bir kısmını oluşturan HIV varyantlarını bile tespit edebilmektedir (70). Aynı zamanda, YND teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, araştırmacılar artık tek bir ampikon kullanarak HIV'in üç önemli pol geni (revers transkriptaz, integras ve proteaz) üzerindeki ilaç direnci mutasyonlarını eş zamanlı olarak tespit edebilmektedir (71).

Genotipik direnç testlerinin yorumlanması, mutasyonların tek başına veya kombinasyon halinde farklı direnç profillerine yol açabilmesi nedeniyle karmaşık bir süreç olup, bunun üstesinden gelmek için sürekli güncellenen ve özel algoritmalar kullanan veri tabanları geliştirilmiştir. Bu veri tabanları arasında, Stanford Üniversitesi tarafından geliştirilen HIV İlaç Direnci Veri Tabanı (Stanford HIVdb) dünya çapında yaygın olarak tercih edilmektedir. Veri tabanı algoritmaları, kullanıcıların yüklediği gen dizilerini analiz ederek, ABD Uluslararası AIDS Derneği (IAS-USA) uzman grubunun yayınladığı mutasyon listelerine dayanan bir ceza puanı sistemi aracılığıyla her bir ilaç direnci mutasyonunu değerlendirir ve bu bilgileri kullanarak her antiretroviral ilaca karşı duyarlılık yorumu yapar (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Uluslararası etik kurallarına uyulmuş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 16.01.2024 tarihli 4239 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1).

Çalışmamıza, Ocak 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında arşivlenmiş olan yeni HIV-1 tanısı almış ve antiretroviral tedavi kullanmamış olan 64 hastanın örneği dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen yeni tanı almış HIV pozitif hastalar, dördüncü kuşak ELISA testi reaktif çıkan, HIV 1/2 ayırıcı test ve HIV PZR testleri ile doğrulaması yapılan ve daha önce ART deneyimi olmayan bireyler olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin cinsiyet, yaş, HIV-1 RNA kopya sayısı, CD4⁺ T lenfosit sayısı ve muhtemel bulaş yolu bilgileri kaydedilmiştir.

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümüne ulaşan HIV-1 pozitif hasta örneklerinden rutin olarak Vela Diagnostics Sentosa SQ HIV-1 Genotipleme YND sistemi kullanılarak, RT (1-386 kodon), PR (1-99 kodon) ve IN (1-288 kodon) gen bölgelerindeki direnç mutasyonları çalışılmıştır. Genotipik direnç testlerinin güvenilirliği açısından, viral yük eşik değeri 1000 kopya/ml olarak belirlenmiştir. İlaç direnç mutasyonları ve subtipler Stanford HIVdb ile analiz edilmiştir. Ters transkriptaz bölgesi için “NRTI ilaç direnç mutasyonları”, “NNRTI ilaç direnç mutasyonları” ve “RT diğer” olarak ayrılırken, proteaz gen bölgeleri için direnç mutasyonları “PI major”, “PI aksesuar” ve “PI diğer” ve integras gen bölgeleri “INSTI major”, “INSTI aksesuar” ve “INSTI diğer” gruplarına ayrılmıştır.

YND çalışmasının akışında sırasıyla şu adımlar izlenmiştir:

1. Hastalardan EDTA’lı tüplere alınan kan örneklerinin laboratuvara gönderilmesinden sonra örnekler 1000 x g’de 10 dk santrifüj edilmiştir.
2. Santrifüj sonrasında örneklerin üst kısmında ayrılmış olan plazmaları ayrılmıştır.
3. Ayrıştırılan hasta plazmasından viral RNA ekstraksiyonu yapılmıştır.

4. Elde edilen RNA kullanılarak, revers transkriptaz enzimi ile cDNA sentezi ve PZR amplifikasyonu gerçekleştirilmiştir.
5. Amplifiye edilen PZR ürünlerinden Vela Diagnostics Sentosa SQ HIV-1 Genotipleme sistemi kullanılarak kütüphane hazırlığı yapılmış ve dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir.
6. Dizileme sonuçları, Stanford Üniversitesi HIV-1 İlaç Direnci Veri Bankası'na yüklenerek biyoinformatik analizlerle değerlendirilmiş, böylece ilaç direnç profilleri ve viral alt tipler tespit edilmiştir.

Hastalarda immün belirteç değerlendirmesi aşamasında, BD FACSLyric akım sitometrisi cihazı temel analiz platformu olarak kullanılmıştır. BD Multitest™ CD3/CD8/CD45/CD4 kiti ile T hücre alt gruplarının işaretlenmesi için gerekli antikorlar kullanılmıştır. BD Trucount™ tüpleri kullanılarak örneklerdeki hücrelerin kantitatif sayıları elde edilmiştir. Sonuçların analizi BD FACSuite™ yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

HIV RNA testi ise Cobas 6800 cihazında Cobas HIV-1 PZR kiti (Roche Diagnostics, Almanya) içerisinde yer alan protokole uygun olarak çalışılmıştır. Testin analitik duyarlılığı 22 IU/ml ve 13.2 kopya/ml ve kantitasyon aralığı ise $20 \cdot 10^7$ kopya/ml'dir.

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için medyan, %25 ve %75 çeyreklikler tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki "Spearman's Korelasyon Analizi", kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde de "Ki-kare Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji bölümüne başvuran Ocak 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasındaki yeni HIV tanısı almış 64 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4’de yer almaktadır. Dahil edilen bireylerin yaşları 19-65 arasında değişmekte olup medyan hasta yaşının ise 33 (25-40) olduğu belirlenmiştir. Hastaların %95,3’ü (n=61) erkek ve %4,7’si (n=3) kadındır.

Hastaların kendi ifadesine göre bulaş yolları incelendiğinde ise %50’sinin (n=32) erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler (MSM), %39,1’inin (n=25) heteroseksüel olduğu görülürken, %10,9’unun (n=7) bulaş yolu bilinmemektedir.

Tablo 4. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=64)	n (%)	Medyan (Q25-Q75)
Yaş (yıl)		33 (25-40)
18-28 yaş	22 (34,4)	
29-38 yaş	22 (34,4)	
≥39 yaş	20 (31,3)	
Cinsiyet		
Erkek	61 (95,3)	
Kadın	3 (4,7)	
Bulaş Yolu		
MSM	32 (50,0)	
Heteroseksüel	25 (39,1)	
Bilinmiyor	7 (10,9)	

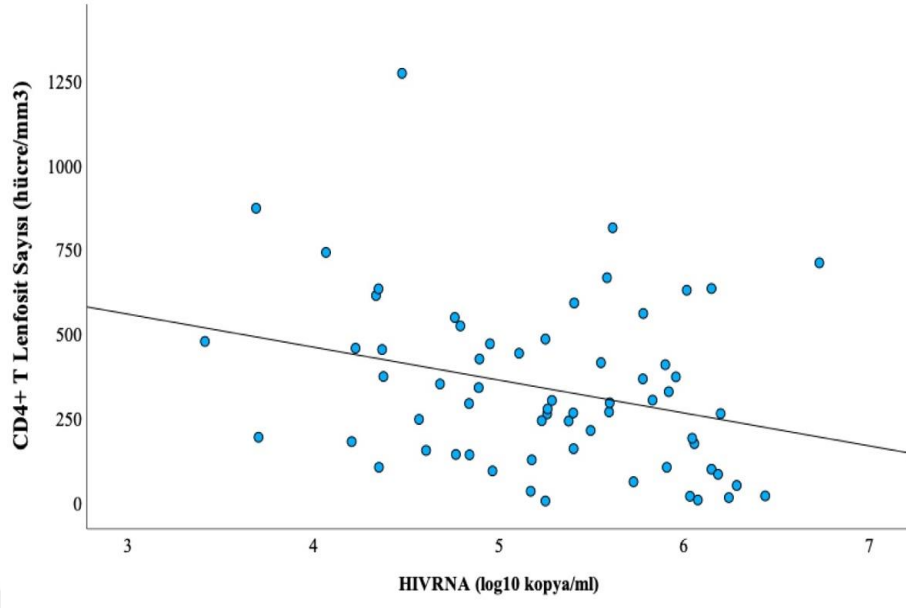
Q25: %25 Çeyreklik, Q75: %75 Çeyreklik.

Tablo 5. Hastaların Viral Yüklerinin (HIV-1 RNA) ve CD4⁺ T Lenfosit sayılarının Dağılımı

Değişkenler (N=64)	n (%)	Medyan (Q25-Q75)
HIV RNA		189000 (58200-805250)
<100000	24 (37,5)	
>100000	40 (62,5)	
CD4 sayısı		295 (146-476,3)
<200	22 (34,4)	
200-350	15 (23,4)	
350-500	13 (20,3)	
>500	14 (21,9)	

Q25: %25 Çeyreklik, Q75: %75 Çeyreklik.

Hastaların tanı anındaki HIV-1 RNA ve CD4⁺ T lenfosit sayılarının dağılımı Tablo 5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde tanı anında HIV-1 RNA sayısı 2600-5390000 kopya/ml arasında değişmekte olup medyan HIV-1 RNA sayısı ise 189000 (58200-805250) kopya/ml bulunmuştur. CD4⁺ T lenfosit sayısı ise 5-1273 hücre/mm³ arasında değişmekte olup medyan CD4⁺ T lenfosit sayısı ise 295 (146-476,3) hücre/mm³ bulunmuştur. Hastaların CD4⁺ T lenfosit sayısı ile HIV-1 RNA düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (Şekil 7). Değerlendirme sonucunda da CD4⁺ T lenfosit sayısı ile HIV-1 RNA sayısı arasında ters yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (p=0,02).

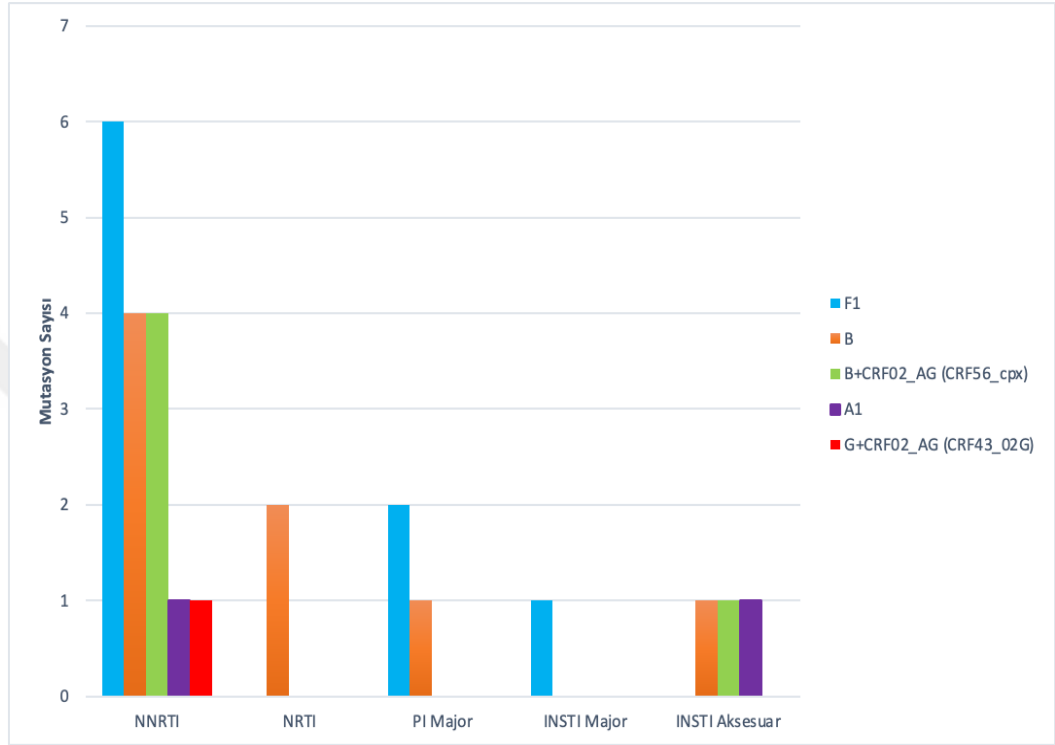


Şekil 7. HIV-1 RNA ve CD4⁺ T Lenfosit Sayısı İlişkisi

Tablo 6. Hastalarda Tespit Edilen HIV-1 Alt tiplerinin Dağılımı

Alt Tip (N=64)	Yaş		HIV-1 RNA		CD4 ⁺		Cinsiyet		Bulaş Yolu		
	n (%)	Medyan (Q25-Q75)	Medyan (Q25-Q75)	Medyan (Q25-Q75)	(hücre/mm ³)	Medyan (Q25-Q75)	Erkek	Kadın	MSM	Heteroseksüel	Bilinmiyor
Saptanamayan Alt tip	9 (14,1)	28 (25-34)	413 (50,6-1088,6)	426 (235,5-632)			9 (100)	0 (0)	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0)
Saptanan Alt tip	55 (85,9)	34 (27-40)	183 (58-794)	269 (142-471)			52 (94,5)	3 (5,5)	26 (47,3)	22 (40)	7 (12,7)
A1	7 (12,7)	40 (38-53)	171 (48,3-2750)	409 (243-711)			7 (100)	0 (0)	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)
A1+B	1 (1,8)	25 (25-25)	357 (357-357)	415 (415-415)			1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
B	27 (49,1)	29 (25-39)	194 (69,3-829)	278 (142-443)			25 (92,6)	2 (7,4)	15 (55,6)	7 (25,9)	5 (18,5)
F1	7 (12,7)	34 (30-36)	151 (37,2-385)	242 (127-374)			7 (100)	0 (0)	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)
B+CRF02_AG (CRF56_cpx)	8 (14,5)	37 (27-50)	217,5 (25,2-1208,5)	317,5 (63-584,25)			8 (100)	0 (0)	3 (37,5)	4 (50)	1 (12,5)
B+ J+G+CRF02_AG	1 (1,8)	38 (38-38)	183 (183-183)	263 (263-263)			1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
G+CRF02_AG (CRF43_02AG)	4 (7,3)	41 (27-51)	80,4 (6,7-333,5)	231,5 (74-623,8)			3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	0 (0)

Hastalardan alınan örneklerden tespit edilen HIV-1 alt tiplerinin dağılımı Tablo 6’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde hastaların %85,9’unda (n=55) alt tip saptanmış olup %14,1’inde (n=9) alt tip saptanamamıştır. Alt tiplerde en sık görülen tip %49,1 (n=27) ile B tipi olmuştur.



Şekil 8. Antiretroviral İlaç Gruplarına ve Alt Tiplere Göre Mutasyon Sayısı Dağılımı

Antiretroviral ilaç direnç mutasyonları B, F1, B+CRF02_AG (CRF56_cpx), A1, G+CRF02_AG (CRF43_02G) alt tiplerinde tespit edilmiştir. A1+B ve B+J+G+CRF02_AG alt tiplerinde antiretroviral ilaç direnç mutasyonu saptanamamıştır. En fazla mutasyon (n=9) alt-alt tip F1’de saptanmıştır. Alt tip B’de 8 mutasyon, B+CRF02_AG (CRF56_cpx)’de 5 mutasyon, A1’de 2 mutasyon ve G+CRF02_AG (CRF43_02G)’de 1 mutasyon saptanmıştır. İlaç grupları ve alt tipe göre antiretroviral ilaç direnç mutasyon sayıları dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Antiretroviral İlaç Direnci ile İlişkili Mutasyonların Dağılımı

Antiretroviral ilaç sınıfı	Mutasyon	n (%)
NRTI		n=59
	L210W	1 (1,7)
	T215E	1 (1,7)
	Direnç mutasyonu yok	57 (96,6)
NNRTI		n=59
	E138A	6 (10,2)
	E138G	6 (10,2)
	G190S	1 (1,7)
	N348I	1 (1,7)
	V179D	1 (1,7)
	V179D+E138A	1 (1,7)
	Direnç mutasyonu yok	43 (72,9)
PI		n=59
	Major	
	M46L	1 (1,7)
	M46I	2 (3,4)
	Direnç mutasyonu yok	56 (94,9)
INSTI		n=60
	Major	
	R263K	1 (1,7)
	Aksesuar	
	E157Q	1 (1,7)
	G163R	1 (1,7)
	T97A	1 (1,7)
	Direnç mutasyonu yok	56 (93,3)

Antiretroviral ilaç sınıflarına göre direnç mutasyonlarının dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde NRTI sınıfında %3,4 (n=2/59), NNRTI sınıfında %27,12 (n=16/59), PI sınıfında %5,1 (n=3/59) oranında ilaç direnci ile ilişkili mutasyon belirlenmiştir. INSTI sınıfında %1,7 (n=1/60) oranında major mutasyon ve %5 (n=3/60) oranında aksesuar mutasyon belirlenmiştir.

İlaç direnci ile doğrudan ilişkilendirilmeyen diğer tespit edilen mutasyonlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tespit edilen diğer mutasyonlar

RT diğer	PI diğer		INSTI diğer
V118I	L63P	L89M/I	V151I
T69I/A/N	V77I	V82I	S230N
L210S	I93L	A71V/T	L74M
K103R	M36I	L10I/V	
V179I	I62V	T74S	
K101Q/R	K20I	L33V	
V106I	K20M/V	D60E	
V90I	K20R	E35G	
	H69K	I85V	
	G16E	I64M/V/L	

Tablo 9. Antiretroviral İlaç Direnci Tespit Edilen ve Edilmeyen Hastalarda HIV-1 RNA ve CD4⁺ T Lenfosit Sayısı Dağılımı

	CD4 ⁺ T Lenfosit sayısı/mm ³					HIVRNA (kopya/ml)		
	Medyan (Q25-Q75)	<200	200-350	350-500	>500	Medyan (Q25-Q75)	<100000	>100000
Dirençli tip (n=20)	275 (72,5-576,5)	8 40,0%	4 20,0%	2 10,0%	6 30,0%	186500 (84000-842000)	7 35,0%	13 65,0%
Sokak tipi (n=44)	295 (167,5-456)	14 31,8%	11 25,0%	11 25,0%	8 18,2%	218500 (49300-801500)	17 38,6%	27 61,4%
p-değeri	0,643	0,421				0,648	1,000	

Antiretroviral ilaç direnç mutasyonu tespit edilen bireylerin HIV-1 RNA ve CD4⁺ T lenfosit sayısının dağılımı Tablo 9’da yer almaktadır. Antiretroviral ilaç direnç mutasyonu tespit edilen ve edilmeyen bireylerdeki CD4⁺ T lenfosit sayısı (p=0,421) ve HIV-1 RNA sayısı (p=1,000) dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ayrıca, dirençli ve dirençli olmayan tiplerde CD4⁺ T lenfosit medyanı (p=0,643) ve HIV-1 RNA medyanı (p=0,648) karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak 2023-Ocak 2024 döneminde, tedavi almamış 64 HIV-1 pozitif hasta örneği değerlendirilmiş ve gerçekleştirilen analizlerde, HIV-1 alt tipleri arasında B alt tipi %49,1 oranında baskın olarak belirlenmiş, en yüksek sayıda dirençle ilişkili mutasyon (n=9) F1 alt-alt tipinde gözlemlenmiştir. İlaç direnci profilinde, NNRTI grubunda %27,12, PI grubunda %5,1, NRTI grubunda %3,4, INSTI grubunda %1,7 oranında major ve %5 oranında aksesuar mutasyon saptanmıştır. Çalışmada antiretroviral direnç mutasyonlarının varlığı ile CD4⁺ T lenfosit sayıları (p=0,421) ve HIV-1 RNA düzeyleri (p=1,000) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı incelendiğinde yeni HIV enfeksiyonu tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun erkek olduğu gözlemlenmiştir. Erkeklerin oranı %95,3 (n=61) iken, kadınların oranı %4,7 (n=3) olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2024 yılı raporundaki verilerle paralellik göstermektedir. Bu raporda, 1985-2024 yılları arasında doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan vakaların %81,8'i erkek, %18,2'si kadın olduğu belirtilmiştir (4). Hem çalışmamızın sonuçları hem de ulusal veriler, Türkiye'de HIV enfeksiyonunun erkeklerde daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bu durum küresel eğilimlerden farklılık göstermektedir. UNAIDS'in 2024 raporuna göre, dünya genelinde yeni HIV vakalarının %44'ü kadınlarda görülmektedir (3). Bu oran, Türkiye'deki erkek ağırlıklı dağılımla önemli bir tezat oluşturmaktadır.

Yaş dağılımı incelendiğinde, çalışmamızda hastaların yaşları 19-65 arasında değişmekte olup medyan yaş ise 33 (25-40) olarak bulunmuştur. Hastaların %75'i (n=48) 18-39 yaş aralığındadır. Bu bulgu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2024 raporuyla uyumludur; raporda vakalar en fazla 25-29 yaş grubunda görülürken, %67,1'inin 25-49 yaş grubunda olduğu bildirilmiştir (4). Çalışmamızda gözlemlenen yaş dağılımının Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun ulusal verileriyle büyük ölçüde örtüştüğü görülmekle birlikte, genç yetişkinlerin risk altında olduğu görülmektedir.

Bulaş yolları açısından, çalışmamızda hastaların %50'sinin (n=32) MSM, %39,1'inin (n=25) heteroseksüel olduğu, %10,9'unun (n=7) ise bulaş yolunun bilinmediği saptanmıştır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2024 raporunda, 1985-2024 yılları arasındaki vakaların %26,8'inin heteroseksüel temas, %11,9'unun homoseksüel/biseksüel temas ile bulaştığı, %58,9'unun ise bulaş yolunun bilinmediği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda MSM oranının daha yüksek olması, muhtemelen hastane ortamında sağlanan gizlilik ve güven atmosferi ile sağlık hizmetlerine daha kolay erişebilen belirli grupların, özellikle MSM bireylerin, cinsel davranışları hakkında daha dürüst ve açık olmalarını sağlamış olabilir.

ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2024'te yayınladıkları raporda, 2022 yılında ABD'de HIV tanısı alan bireylerin %81'i erkek, %19'u kadın olarak bildirilmiştir. Aynı raporda, 2022 yılında HIV enfeksiyonu en sık 25-34 yaş grubunda (%27,8) görülürken, ikinci sırada 35-44 yaş grubu (%15,4) yer almıştır. Ayrıca 2022 yılında, HIV ile enfekte olan kişiler arasındaki tüm yeni enfeksiyonların %67'sinde olası bulaş yolu MSM olarak bildirilmiştir (73). Bu veriler, çalışmamızda gözlemlenen cinsiyet dağılımı, yaş grupları ve bulaş yolları ile büyük ölçüde benzerlik göstermekte olup, bulgularımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, hastaların tanı anındaki CD4⁺ T lenfosit sayısı ve HIV RNA viral yük düzeyleri incelenmiştir. HIV enfeksiyonunun seyrini, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve olası fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyon olasılığının saptanmasında hayati önem taşıyan bu parametreler hakkında, ulusal HIV/AIDS tanı ve tedavi kılavuzumuz, tedavi öncesinde hem HIV-1 RNA viral yükünün hem de CD4⁺ T lenfosit sayısının belirlenmesini önermektedir (25). Literatürdeki çalışmalar da bu parametrelerin önemini desteklemektedir. Örneğin, bir çalışmada CD4⁺ T lenfosit sayısının tedavinin ilk altı ayında sağkalımı güçlü bir şekilde öngördüğü, başlangıç CD4⁺ seviyesi düşük olan hastalarda ölüm riskinin yüksek olduğu, ancak altı aydan sonra bu parametrenin prognostik etkisinin azaldığı ve etkin tedaviyle sağkalım oranlarının iyileştiği belirtilmiştir (74). Başka bir çalışma, düşük başlangıç CD4⁺ T hücre seviyelerine sahip HIV pozitif bireylerde bile, etkili antiretroviral tedavi ile CD4⁺ T hücre sayısının artırılıp viral baskılanmanın

sağlanması, yaşam süresini anlamlı şekilde uzatarak yaşam beklentisini genel nüfus düzeyine yaklaştırabileceğini göstermektedir (75). Etkili bir tedavi stratejisi oluşturabilmek için genotipik ilaç direnç testlerinin tedavi öncesinde uygulanmasının önemi, bu çalışmalarda da vurgulanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki medyan $CD4^+$ T lenfosit sayısı 295 (146-476,3) hücre/mm³ olarak bulunmuştur. Ayrıca, hastaların %57,8'inin $CD4^+$ T lenfosit sayısının 350 hücre/mm³'ün altında olduğu saptanmıştır. Bu oran, erken tanı ve tedaviye başlama konusunda iyileştirmelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki HIV-1 RNA viral yük düzeyleri incelendiğinde, hastaların medyan viral yük düzeyi 189000 (58200-805250) kopya/mL olarak bulunmuştur. Hastaların %62,5'inin 100000 kopya/mL'nin üzerinde viral yüke sahip olduğu görülmüştür. Bu durum, hastaların çoğunun aktif viral replikasyon döneminde tanı aldığını ve bulaştırıcılık potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek viral yük, HIV bulaşma riskini artırmakta ve erken antiretroviral tedavinin önemini vurgulamaktadır. Güncel bir sistematik derleme, düşük düzeyde HIV viremi (<1000 kopya/mL) olan bireylerde cinsel yolla HIV bulaşma riskinin çok düşük seviyelere indiğini göstermiştir (76).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HIV enfeksiyonu tanısı almış kişilerde klinik evreye, $CD4^+$ T hücre sayısına ve plazma HIV-1 RNA düzeyine bakılmaksızın ART başlatılmasını önermektedir (51). Uluslararası yürütülen bir randomize çalışma olan START çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş ve $CD4^+$ T lenfosit sayısı 500 hücre/mm³'den fazla olan HIV pozitif yetişkinlerde erken antiretroviral tedavinin, $CD4^+$ T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³'e düşene kadar ertelenmesine kıyasla, AIDS'e bağlı olaylar, AIDS dışı ciddi olaylar veya ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı ve bu faydanın yaş, cinsiyet, ırk, dünya bölgesi, $CD4^+$ T lenfosit sayısı, viral yük veya ciddi AIDS dışı hastalıklar için risk faktörlerine göre farklılık göstermediği gözlemlenmiştir (77). Bir başka çalışma olan TEMPRANO çalışmasında, HIV tanısı alan hastalarda $CD4^+$ T hücre sayısına bakılmaksızın erken ART başlangıcı ile ertelenmiş ART başlangıcı karşılaştırılmış ve erken ART başlangıcının, tedavinin ertelenmesine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (78).

Çalışmamız, HIV tanısı konulduğu esnada saptanan CD4⁺ T lenfosit sayıları ile HIV-1 RNA viral yük düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymuştur (p=0,02). Bu bulgu HIV-1'in immünoşüpresif etkisini doğrular. Aynı zamanda, erken tanı ve viral yükü baskılayan tedavilerin önemini de vurgulamaktadır. Yüksek viral yük, CD4⁺ T hücrelerinin daha hızlı tükenmesine yol açmakta ve hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır. Martinson ve ark. Güney Afrika'da yaptığı prospektif kohort çalışması, antiretroviral tedavi almamış HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde CD4⁺ T hücre sayısı ve viral yük arasındaki bu ters ilişkiyi ortaya koymuştur (79). Bu çalışma, viral yük ile CD4⁺ T lenfosit sayısı arasındaki dinamik ilişkinin hastalığın seyri ve tedavi yanıtını öngörmeye önemli olabileceğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda ilaç direnci mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında CD4⁺ T lenfosit sayısı (p=0,421) ve HIV-1 RNA düzeyleri (p=1,000) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu, HIV enfeksiyonu tanısı yeni konulan bireylerde CD4⁺ T hücre düzeyi ve viral yük değerlerine bakılmaksızın genotipik direnç değerlendirmesinin rutin prosedür olarak gerçekleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Dirençli tiplerin, immün baskının en şiddetli olduğu grup (<200 hücre/mm³) ve bağışıklığın korunduğu grup (>500 hücre/mm³) arasında görülebilmesi, dirençli virüslerin hem ileri hem de erken enfeksiyon evrelerinde mevcut olabileceğini gösterir. Yalçinkaya ve ark. tarafından tedavi naif 190 HIV pozitif hasta üzerinde yapılan çalışmada, ilaç direnci saptanan ve saptanmayan gruplar arasında CD4⁺ T lenfosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış; ancak HIV-1 RNA düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmiş olup, bu düzey ilaç direnci saptanan grupta daha düşük bulunmuştur (80). Çalışmamızdan farklı olan bu sonucun muhtemel nedeni, çalışmamızdaki sınırlı örnek sayısıdır. Daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak araştırmalar, bu parametreler arasındaki potansiyel ilişkilerin daha net ortaya konulmasına imkan sağlayabilecektir.

Türkiye'de HIV-1 alt tiplerinin moleküler epidemiyolojisine yönelik ilk çalışma, 2006 yılında Yılmaz ve ark. tarafından İstanbul'da gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında 26 yetişkin ve 1 bebek olmak üzere toplam 27 bireyin *env* geni

dizilenerek alt tip analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre örneklerin %70,4'ü (n=19) B alt tipi, %14,8'i (n=4) A alt tipi, %7,4'ü (n=2) F1 alt tipi ve birer örnek (%3,7) C ve D alt tipi olarak tanımlanmış olup, hiçbir örnekte CRF saptanmamıştır. B alt tipinin baskın olarak tespit edildiği bu çalışmada antiretroviral direnç değerlendirmesi yapılmamıştır (81).

Kocaeli'de 2009-2012 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada, Sayan ve ark. tarafından antiretroviral tedavi deneyimi olmayan 117 HIV-1 pozitif bireyin örnekleri incelenmiştir. Filogenetik analizler sonucunda, örneklerin %33,3'ünde (n=39) B alt tipi saptanırken, %47'sinde (n=55) çeşitli dolaşımdaki rekombinant formlar (CRF 02_AG, CRF 01_AE, CRF 12_BF ve CRF 03_AB) tespit edilmiş olup, rekombinant formlar ülkemizde ilk kez bu çalışma ile tanımlanmıştır. Çalışmadaki izolatların ters transkriptaz ve proteaz bölgelerinin dizi analizleri sonucunda, örneklerin %7,6'sında (n=9) antiretroviral ilaç direnci saptanmış olup, bu direnç oranlarının ilaç gruplarına göre dağılımı NRTI'lar için %4,2 (n=5), NNRTI'lar ve PI'lar için ise %1,7 (n=2) olarak belirlenmiştir (82).

Almanya'da yaşayan Türk göçmenleri kapsayan ilk HIV-1 alt tip dağılımını ve ilaç direnci mutasyonlarını analiz eden çalışmada, 76 hastadan alınan örnekler *pol* gen bölgesi sekanslanarak incelenmiştir. Bu analizler sonucunda B alt tipinin %82,9 oranı ile baskın olduğu, bunu sırasıyla A alt tipi (%11,8), CRF02_AG (%2,6), C (%1,3) ve G alt tipinin (%1,3) izlediği belirlenmiştir. Genotipik direnç analizlerinde hastaların %36,8'inde (n=28) en az bir antiretroviral ilaç direnci mutasyonu saptanmış olup, ilaç sınıflarına göre direnç oranları NRTI'lar için %28,9 (n=22), NNRTI'lar için %25 (n=19) ve PI'lar için %10,5 (n=8) olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki katılımcıların antiretroviral tedavi geçmişi net olarak belirtilmemekle birlikte, saptanan yüksek ilaç direnç mutasyon oranlarının önceki antiretroviral tedavi deneyimleriyle ilişkili olabileceği öngörülebilir (83).

Sayan ve ark. tarafından İstanbul'da 2009-2012 yılları arasında HIV-1 pozitif bireylerden elde edilen 72 örneğin (57'si tedavi naif, 15'i antiretroviral tedavi altında) *pol* gen bölgesinin dizi analizi ve filogenetik değerlendirmesi sonucunda, örneklerin yarısında (%50, n=36) dolaşımdaki rekombinant formlar (CRF'ler) saptanmış olup, bunların dağılımı CRF02_AG (%25, n=18), CRF12_BF (%12,5,

n=9), CRF03_AB (%9,7, n=7) ve CRF01_AE (%2,8, n=2) şeklinde bulunmuştur. İkinci en yaygın grup olan B alt tipi %43 (n=31) oranında tespit edilirken, A1 (%4,2, n=3) ve F1 (%2,8, n=2) alt-alt tiplerine de rastlanmıştır. Bu çalışmada antiretroviral direnç analizi yapılmamıştır (84).

Türkiye'nin çeşitli illerinden 2010-2014 yılları arasında gelen, HIV-1 pozitif ve tedavi almamış 190 hasta örneğinin değerlendirildiği çalışmada HIV-1 alt tiplerinin dağılımı incelenmiş olup, en sık görülen alt tip %31 oranıyla B tipi olarak belirlenmiştir. Bunu sırasıyla B + F1 (%24,7), A1 alt-alt tipi (%16,8), B + CRF02_AG (%10,5) ve CRF02_AG (%7,9) takip etmiştir. İlaç direnci analizlerinde, örneklerin %5,2'sinde NRTI, %3,1'inde NNRTI ve %2,1'inde PI karşı direnç mutasyonları tespit edilmiştir ve toplam antiretroviral ilaç direnci ise %10 (19/190) oranında saptanmıştır (80).

2010-2015 yılları arasında gerçekleştirilen ve antiretroviral tedavi öyküsü olmayan 1306 HIV-1 enfekte bireyi kapsayan kapsamlı araştırmada, HIV-1 alt tiplerinin dağılımı incelenmiştir. En yaygın alt tip %68 oranıyla B olarak saptanırken, bunu sırasıyla CRF01_AE (%10,1), CRF02_AG (%6,5), A1 (%3,6), G (%2,7), CRF12_BF (%2,5), F1 (%1,8), C (%1,6) ve CRF03_AB (%1,0) izlemiştir. Çalışmada ayrıca D, F, F2, K, CRF06_cpx, CRF07_BC, CRF08_BC, CRF11_cpx, CRF13_cpx ve CRF14_BG alt tipleri %1'in altında sıklıkta tespit edilmiştir. İlaç direnci analizlerinde örneklerin %8,1'inde NRTI, %3,3'ünde NNRTI ve %2,3'ünde PI'ye karşı direnç mutasyonu saptanmış olup, toplam antiretroviral ilaç direnci prevalansı %10,1 olarak belirlenmiştir (85).

2013 yılında pirosekanslama yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen ve antiretroviral tedavi almamış 36 HIV-1 pozitif bireyi kapsayan araştırmada, antiretroviral ilaç direnci ve HIV-1 alt tipleri analiz edilmiştir. Çalışmada alt tip dağılımı incelendiğinde, B alt tipi %76 oranla en sık görülen alt tip olarak belirlenirken, bunu CRF20_BG (%8), CRF03_AE (%8), CRF03_AB (%4) ve CRF01_AE (%4) takip etmiştir. İlaç direnç mutasyonları için varyant eşik değeri $\geq$ %20 olarak değerlendirildiğinde, örneklerin %8,3'ünde (3 hasta) sadece NRTI direnci saptanmış, NNRTI ve PI direnci gözlenmemiştir. Ancak eşik değer $\geq$ %2

olarak belirlendiğinde, NRTI direnci %16,7'ye (6 hasta) yükselirken, hem NNRTI hem de PI direnci %8,3 (3'er hasta) oranında tespit edilmiştir (86).

Kocaeli'de 2013-2015 yılları arasında yürütülen bir çalışmada, 169 HIV-1 ile enfekte bireyde INSTI direnç profili değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonu, antiretroviral tedavi almış 91 hasta ve tedavi almamış 78 hastadan oluşmaktadır. Çalışma sonuçlarına göre, antiretroviral tedavi almamış olan grupta integras inhibitörlerine karşı herhangi bir direnç saptanmazken, tedavi almış olan hasta grubunda %6,6 oranında (6/91) INSTI direnci tespit edilmiştir (87).

Sarinoğlu ve ark. tarafından 2016-2018 yılları arasında antiretroviral tedavi naif 44 HIV-1 ile enfekte bireyde yapılan çalışmada, Sanger dizileme ve NGS yöntemleri kullanılarak antiretroviral ilaç direnci ve HIV-1 alt tipleri araştırılmıştır. Alt tip dağılımı incelendiğinde örneklerin %61,4'ü alt tip B, %18,2'si alt tip B/CRF02_AG rekombinant, %13,6'sı alt tip A, %4,5'i CRF43_02G ve %2,3'ü CRF02_AG olarak saptanmıştır. Sanger dizileme yöntemiyle antiretroviral ilaç direnci değerlendirildiğinde örneklerin %2,3'ünde NRTI, %6,8'inde NNRTI'ye karşı direnç mutasyonu saptanırken, majör PI mutasyonu tespit edilmemiştir. NGS yöntemi ile sıklık eşiği %1 olarak kabul edildiğinde ise örneklerin %9,1'inde NRTI, %6,8'inde NNRTI ve %18,2'sinde PI'ye karşı direnç saptanmıştır (88).

İzmir'de 2017 yılında gerçekleştirilen çalışmada, ART naif 49 HIV-1 pozitif bireyin örnekleri hem Sanger dizileme hem de NGS teknolojisi kullanılarak incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda B alt tipi %61,2 oranıyla en yaygın görülen tip olarak belirlenirken, bunu sırasıyla B+CRF02_AG (%14,2) ve alt tip A (%12,2) izlemiştir. Daha düşük oranlarda G+J, CRF07_BC, B+F, G ve CRF02_AG alt tipleri tespit edilmiştir. İlaç direnci analizlerinde, Sanger dizileme yöntemi ile NRTI sınıfında %2, NNRTI sınıfında %8,1 oranında direnç mutasyonu saptanmıştır. NGS yöntemi ile %1 eşik değeri kullanıldığında, NRTI direnci %6,1, NNRTI direnci %12,2, PI direnci %4 ve INSTI direnci %8,1 olarak belirlenmiştir. NGS'de eşik değeri %20'ye yükseltildiğinde ise, Sanger dizileme ile elde edilen sonuçlarla birebir uyum gözlenmiştir (89).

Sertöz ve ark. tarafından 2012-2019 yılları arasında Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada antiretroviral tedavi almamış HIV pozitif hastalardan alınan 814 plazma örneği değerlendirilmiştir. İlaç direnci analizi 2012-2017 yılları arasında Sanger dizileme ve 2018-2019 yılları arasında NGS (Miseq teknolojisi) ile gerçekleştirilmiştir. Aktarılan ilaç direnci (TDR) mutasyonu 814 örneğin 34'ünde (%4,1) tespit edilmiş olup, NNRTI, NRTI ve PI mutasyonları sırasıyla örneklerin %1,4'ünde (n=12), %2,4'ünde (n=20) ve %0,3'ünde (n=3) tanımlanmıştır. En yaygın alt tipler B (%53,1), A (%10,9), CRF29_BF (%10,6) ve B + CRF02_AG (%8,2) olarak saptanmıştır (90).

Sayan ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, 2018-2020 yılları arasında gerçekleştirilen INSTI direnç profili araştırmasına, 50 ART naif hasta, 69 INSTI içermeyen ART deneyimli hasta ve 82 INSTI deneyimli hasta dahil edilmiştir. INSTI direnci antiretroviral tedavi naif hastalarda saptanmazken, INSTI içermeyen ART kullanan hastaların %10'unda ve INSTI kullanan hastaların %29'unda en az bir INSTI direnç mutasyonu tespit edilmiştir (91).

Güler ve arkadaşlarının Kuzey Kıbrıs'ta yürüttüğü çalışmada, 2016-2022 yılları arasında antiretroviral tedavi kullanmamış 71 hastanın örnekleri incelendi. Başarıyla dizilenen 40 örnekte, en yaygın görülen HIV-1 alt tipi %52,5 oranıyla B alt tipi olurken, bunu %20 ile CRF02_AG ve %7,5 ile G alt tipleri takip etti. İncelenen örneklerin %15'inde antiretroviral ilaç direnci saptandı. İlaç direnci dağılımı incelendiğinde, NRTI direnci %10 (4/40), NNRTI direnci %7,5 (3/40) ve PI direnci %2,5 (1/40) oranında tespit edildi (92).

Çalışmamızda en sık alt tip B (%49,1) saptanmıştır. Geçmiş yıllarda yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda da çalışmamızla uyumlu şekilde alt tip B baskın olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda rekombinant formların toplam oranı %23,6 olarak saptanmış olup, bu oran ülkemizde daha önce yapılmış benzer çalışmalarda bulgularla paralellik göstermektedir. Bazı çalışmalarda rekombinant formların oranı %50'ye kadar bildirilmiş olsa da, bu sonuçlar çalışmamızdaki verilerden farklılık göstermektedir. İkinci sıklıkta saptanan alt tip ise B+CRF02_AG (CRF56_cpx) (%14,5) olmuştur. İlk olarak 2013 yılında Fransa ve Filipinler'de tespit edilen CRF56_cpx (93,94), ülkemizde yapılan çalışmalarda da varlığı

gösterilmiştir. İncelenen örneklerin 4'ünde tespit edilen G+CRF02_AG (CRF43_02G) rekombinant formunun batı ve orta Afrika bölgesinde yapılan çalışmalara göre, hem CRF02_AG hem de G alt tipinin birlikte dolaşımında olduğu bu bölgede ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (95). Ülkemizde yapılan önceki çalışmalarda Sarınoğlu ve ark. tarafından (88) %4,5 oranında saptanan G+CRF02_AG (CRF43_02G) rekombinant formunun çalışmamızda %7,3 düzeyinde belirlenmesi, bu alt tipin Türkiye'de son yıllarda tanımlanmaya başlanan ve giderek artan sıklıkta görülen yeni bir varyant olduğunu göstermekte olup, HIV-1 alt tip çeşitliliğinin dinamik yapısını vurgulamaktadır.

Tedaviye karşı direnç geliştirmiş HIV-1 virüs türlerinin aktarımı HIV pozitif bireyler arasında, sıklıkla meydana gelmektedir (96). DSÖ, mevcut HIV tedavisinin etkinliğini tehdit eden ilaç direnci mutasyonlarının gelişimini ve yayılımını izlemek amacıyla ülkelere düzenli sürveyans çalışmaları yapılmasını önermektedir (97). Bu kapsamda, bir toplumdaki tedavi naif HIV hastalarındaki ilaç direnci düzeyleri %5'in üzerinde olduğunda, genotipik antiretroviral direnç testinin uygulanması akut ve kronik HIV-1 enfeksiyonunda maliyet etkin bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (98). Çalışmamızda analiz edilen direnç mutasyonları antiretroviral ilaç sınıflarına göre sınıflandırılmış olup, en yüksek direnç oranı NNRTI'de %27,12 düzeyinde gözlenmiştir. Bu yüksek direnç oranı, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık göstermekle birlikte; çalışmamızdaki veri sayısının görece az olması ve sınırlı bir zaman dilimindeki hastaların dahil edilmesinin yanı sıra, toplumda NNRTI direncinin zaman içerisinde artan seyri, NNRTI sınıfı ilaçların düşük direnç bariyeri nedeniyle aktarılan direnç oranlarındaki yükselme eğilimi, HIV-1 alt tiplerinin ve direnç profilinin bölgesel dağılım farklılıkları ve direnç tespit yöntemlerindeki çeşitlilik ile açıklanabilir. Aynı zamanda NNRTI sınıfına yönelik direnç mutasyonlarının daha yaygın olması, bu ilaç sınıfının ilk basamak tedavilerde dikkatle kullanılmasını gerektirir. Çalışmamızda NRTI grubunda %3,4 oranında direnç mutasyonu saptanmıştır. Bu oran, ülkemizde gerçekleştirilen benzer çalışmalarda bildirilen NRTI direnç mutasyon oranlarının (%2,4-16,7) alt sınırına yakın seyretmesi, NRTI grubu ilaçlara karşı gelişen direnç oranlarında umut verici bir azalma eğiliminin göstergesi olarak değerlendirilebilir. PI direnç mutasyon oranının Sarınoğlu ve ark.

tarafından %18,2 düzeyinde saptanmasına karşın (88), çalışmamızda %5,1 olarak tespit edilen bu oran, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bildirilen ortalama PI direnç düzeyleriyle (%0,3-8,3) benzer bulunmuştur. Çalışmamızda INSTI grubu açısından yapılan değerlendirmede hastaların %1,7'sinde (n=1) major direnç mutasyonu, %5'inde ise dirençle ilişkili aksesuar mutasyonlar saptanmıştır.

Çalışmamızda NRTI grubu direnç mutasyonlarından L210W, B alt tipine sahip bir örnekte tespit edilmiş olup, bu mutasyon AZT ve d4T ilaçlarına karşı düşük düzeyde direnç oluştururken, ddI ilacına karşı potansiyel düşük düzey direnç neden olmuştur. Klasik TAM'lar (Timidin Analog Mutasyonları), timidin analogları olan AZT ve d4T tarafından seçilen polimorfik olmayan mutasyonlardır ve bu mutasyonlardan biri olan L210W, literatürde ilk kez AZT monoterapisi alan hastalarda rapor edilmiştir (99,100).

Çalışmamızda tespit edilen TAM mutasyonlarından bir diğeri, T215 pozisyonundaki T215E varyantıdır. Bu mutasyon, NRTI grubu ilaçlara karşı duyarlılığı etkilememekle beraber, virüsün evrimsel sürecinde AZT'ye dirençli T215Y/F mutasyonunu taşıyan bir virüsten dönüşüm geçirdiğinin göstergesidir (101). Bu özelliği nedeniyle, tedavi deneyimi olmayan hastalarda AZT bazlı tedavilerin kullanımı, sokak tipi virüsle karşılaştırıldığında, tedavi yanıtını olumsuz etkileyebilmektedir. İncelediğimiz örnekte saptanan T215E varyantı, AZT ve d4T için düşük düzey, ddI için ise potansiyel düşük düzey direnç profiline neden olmuştur. T215E bulunan B alt tipine sahip örnekte aynı zamanda NNRTI mutasyonu olan V179D saptanmıştır.

V179D mutasyonunun, çalışmamızda saptanan bu örnekte EFV, NVP, ETR ve RPV'ye karşı potansiyel düşük düzey direnç ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Antiretroviral tedavi kullanmayan HIV pozitif kişilerin yaklaşık %1'inde bulunan NNRTI ilişkili V179D mutasyonu, DOR dışındaki diğer NNRTI grubu antiretrovirallere (NVP, EFV, ETR ve RPV) karşı duyarlılıkta düşüşe neden olmaktadır (102,103). Alt tip B'ye sahip başka bir örnekte ise V179D ve NNRTI'ya karşı gelişen E138A mutasyonlarının birlikte saptanması ile EFV ve NVP'ye karşı potansiyel düşük düzey direnç, ETR ve RPV'ye karşı ise düşük düzey direnç olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda NNRTI'ya karşı gelişen E138A ve E138G mutasyonları, en sık görülen mutasyonlar olarak tespit edilmiş olup altışar örnekte gözlenmiştir. E138G saptanan 6 örneğin tamamı F1 alt-alt tipinde saptanmış olup, 2 tanesi PI'e karşı gelişen M46I ile, bir tanesi ise INSTI'ya karşı gelişen R263K ile birlikte tespit edilmiştir. E138A ve G mutasyonları, ETR ve RPV duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır ve bu iki ilacın yapısal benzerlikleri göz önüne alındığında, benzer direnç mutasyonlarının gözlenmesi beklenen bir durumdur (104). E138G mutasyonu, ETR ve RPV duyarlılığında azalmaya neden olmasının yanı sıra, NVP ve/veya EFV duyarlılığında da azalma ile ilişkilidir (102). Çalışmamızda E138A mutasyonu tespit edilen örneklerde alt tip B+CRF02_AG (n=4), alt tip B (n=1), alt tip G+CRF02_AG (n=1) saptanmış olup, ETR'ye karşı potansiyel düşük düzey, RPV'ye karşı düşük düzey direnç gözlenirken; E138G mutasyonu taşıyan örneklerde EFV, ETR ve NVP'ye karşı potansiyel düşük düzey, RPV'ye karşı ise düşük düzey direnç tespit edilmiştir.

G190S mutasyonu varlığında, NVP ve EFV etkinliğinde 50 kattan fazla düşüş saptanmaktadır (105,106). G190S mutasyonu doğrudan ETR veya RPV duyarlılığını azaltmasa da (102,107), bir randomize kontrollü faz 3 çalışmasında G190S mutasyonu, başlıca ETR direnç mutasyonlarından biri olarak belirlenmiştir (108). Ayrıca, DRV duyarlılığında 1.5 ile 11 kat arasında değişen düzeylerde azalmaya neden olmaktadır (109). Çalışmamızda alt- alt tip A1'e sahip bir örnekte tespit edilmiş olup, NVP ve EFV'de yüksek düzey direnç, DRV ve RPV'de düşük düzey direnç ve ETR'de potansiyel düşük düzey direnç saptanmıştır.

N348I yaygın görülen bir non-polimorfik aksesuar mutasyondur ve tek başına AZT, NVP ve EFV'ye karşı duyarlılığı yaklaşık 2 kat azaltır (110,111). İncelediğimiz bir örnekte N348I mutasyonu tespit edilmiş ve NVP'ye düşük düzey direnç saptanmıştır. N348I tespit edilen bu örnekte eş zamanlı INSTI'ya karşı gelişen E157Q mutasyonu saptanmış olup bu örnek B alt tipinde bulunmaktadır.

M46I/L mutasyonları DRV hariç tüm PI'ye (IDV, NFV, FPV, LPV ve ATV) karşı azalmış duyarlılık ile ilişkilidirler. M46L ayrıca TPV'ye karşı duyarlılığı da azaltır (112). Çalışmamızda 2 adet örnekte M46I mutasyonu (yukarıda E138G ile

birlikteliği belirtilen F1 alt tipinde bulunan örnekler) ve B alt tipine sahip 1 örnekte M46L mutasyonu saptanmış olup direnç profili literatürde belirtilenle uyumludur.

Çalışmamızda saptanan ve daha önce E138G ile birlikteliği belirtilen F1 alt tipine sahip örnekte tek INSTI major mutasyonu olarak R263K tespit edilmiş olup, bu mutasyon tek başına DTG, BIC ve CAB duyarlılığını yaklaşık 2 kat, EVG duyarlılığını ise yaklaşık 5 kat azaltmaktadır (113–116). İncelenen örnekte DTG ve RAL'de düşük düzey direnç, EVG'de ise orta düzey direnç tespit edilmiştir. İzmir'de Tekin ve ark. tarafından 2017 yılında 49 tedavi naif hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ise, INSTI major grubunda R263K, E138K, T66I ve Q148K olmak üzere 4 mutasyon saptanmıştır (89).

Daha önce değinilen N348I mutasyonu olan örnekte saptanan INSTI direnci ile ilişkili aksesuar mutasyonlardan E157Q'nun, RAL, EVG veya DTG duyarlılığı üzerinde minimum etkisi vardır (117). Alt tip A1 bulunan başka bir örnekte tek başına tespit edilen aksesuar mutasyonlardan bir diğeri olan T97A ise, EVG duyarlılığını yaklaşık 3 kat düşürmekte olup, diğer INSTI grubu ilaçlar üzerinde çok az etkisi vardır (118). Çalışmamızda E157Q mutasyonu taşıyan örnekte ve T97A mutasyonu taşıyan diğer örnekte, benzer şekilde EVG ve RAL'a karşı potansiyel düşük düzey direnç saptanmıştır. Son olarak saptanan aksesuar mutasyonlardan G163R, çalışmamızda CRF56_cpx alt tipine sahip bir örnekte tespit edilmiş ve bu örnekte EVG ve RAL'a karşı düşük düzey direnç saptanmıştır.

Ekim 2015 ile Mart 2016 tarihleri arasında tedavi naif, yeni tanı almış 106 HIV pozitif hasta örneğinin incelendiği İskoçya'da yapılan bir çalışmada, bir örnekte major INSTI direnci (T66I/T) ve 10 hastada INSTI'ye karşı aksesuar mutasyonlar saptanmıştır (119). Macaristan'da 2017-2019 yılları arasında yeni tanılı tedavi naif HIV pozitif 249 hasta örneğinde incelenen INSTI direnç mutasyonları sonucunda bir adet major integras mutasyonu (n = 1; %0,4) ve 31 örnekte (%12,4) aksesuar integras mutasyonları saptanmıştır (120). Polonya'da 2016-2023 yılları arasında yürütülen ve tedavi deneyimi olmayan 882 bireyde INSTI direncinin araştırıldığı çalışmada, major integras mutasyonları olan E138K ve R263K vakaların %0,45'inde saptanırken, minör direnç %14,85 oranında

görülmüştür; bunlar arasında en sık (%13,95) E157Q mutasyonu olarak belirlenmiştir (121).

2015 ve 2021 yılları arasında, İtalya'nın kuzey ve orta kesimlerinde, ART tedavisi görmemiş, yeni teşhis konulmuş 2386 yetişkin HIV pozitif birey ile yapılan çalışmada, bireylerin çoğu (%79,1) erkek, bulaş yolu MSM (%34,6) ve medyan yaş 38 olarak bulunmuştur. Bireylerin yarısından fazlası (%55,4) B alt tipi saptanmış, bunu CRF02_AG (%8,2), F1 (%6,2) ve A (%5,8) takip etmiştir. Geri kalan bireyler (%18,6) diğer alt tipler veya CRF'ler olarak tespit edilmiştir. TDR oranı %8,0 olup, ilaç sınıflarına göre dağılımı NRTI'lere karşı %2,6, NNRTI'lere karşı %4,8, PI'lere karşı %1,3 ve INSTI'lere karşı %0,3 olarak saptanmıştır (122). Demografik özellikler ve alt tip B'nin baskın olarak saptanması çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, yine çalışmamızla benzer şekilde INSTI grubunda major direnç mutasyonu saptanması, tedavi naif HIV hastalarında INSTI direncinin ortaya çıkmaya başladığını göstermekte olup, bu durum etkili tedavi rejimlerinin planlanması açısından yeni tanı alan hastalarda INSTI direnç testlerinin rutin olarak yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Çin'in Nanjing bölgesinde 2021-2022 yılları arasında yeni tanı almış ve tedavi naif 360 HIV-1 hasta örneklerinin incelendiği bir çalışmada, hastaların büyük çoğunluğu (%94,44) erkek olup, medyan yaş 31 ve bulaş yolu MSM (%71,11) olarak saptanmıştır. Hastaların en sık saptanan HIV alt tipleri CRF01_AE (%41,39), alt tip C (%31,11) ve CRF07_BC (%9,17) olarak belirlenmiştir. İlaç direnci açısından değerlendirildiğinde, çalışmamıza benzer şekilde NNRTI direnci (%14,21) en yüksek oranda saptanmış olup, NRTI'lere ve PI'lere karşı %1,95 ve INSTI'lere karşı %2,50 (9/360) oranında direnç saptanmıştır. INSTI direnci açısından hastaların 4'ünde major direnç mutasyonları (Y143YS, N155NT, T66TP) ve 5'inde aksesuar mutasyonlar (H51Y, S230SR, H51HY ve E157Q) tespit edilmiştir (123). Bu çalışma Nanjing bölgesinde tedavi naif hastalarda INSTI direncini araştıran ilk çalışma olup, çalışmamıza benzer şekilde INSTI direncinin şu an için düşük oranda olduğu ancak gelecekte direnç paternlerinin değişebileceği vurgulanmıştır. Cinsiyet dağılımı ve bulaş yolu açısından çalışmamızla benzer

bulgular görülmekle birlikte, alt tip dağılımında bölgesel farklılıklar nedeniyle Asya'da daha sık görülen CRF01_AE ve alt tip C'nin baskın olduğu gözlenmiştir.

Angola'da 2022-2023 yılları arasında yeni tanı almış ve tedavi naif 48 HIV-1 hasta örneklerinin incelendiği çalışmada, hastaların büyük çoğunluğu (%87,5) erkek olup, yaş ortalaması $34,4 \pm 8,84$ olarak saptanmıştır. Hastaların en sık saptanan HIV alt tipleri C (%33,3), F1 (%17), G (%15), A1 (%10), H (%6), D (%4) ve CRF02_AG (%4) olarak belirlenmiştir. İlaç direnci açısından değerlendirildiğinde, NNRTI direnci (%20) en yüksek oranda saptanmış olup, NRTI'lere ve PI'lere karşı %2,2 oranında direnç tespit edilmiştir. INSTI'lere karşı majör direnç mutasyonu saptanmamış, ancak %13,3 oranında aksesuar mutasyonlar (L74M, T97A, Q95K ve S153A) tespit edilmiştir (124). Yüksek NNRTI direnci çalışmamızla benzerlik gösterirken, INSTI direnci açısından bir farklılık olarak bu çalışmada major mutasyon tespit edilmemiştir. Demografik veriler çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, HIV alt tiplerinin dağılımında bölgesel epidemiyolojik özelliklere bağlı olarak C alt tipinin baskın olduğu gözlenmiştir.

Portekiz'de 2022-2023 yılları arasında Vela Diagnostics Sentosa SQ HIV-1 Genotipleme YND sistemi kullanılarak 1050 HIV pozitif birey ile yapılan çalışmada, hastaların %71'i tedavi naif ve %29'u tedavi deneyimli olup, bireylerin çoğu (%64) erkek ve medyan yaş 41 olarak bulunmuştur. Bireylerin %37,8'i B alt tipi saptanmış, bunu alt tip G (%14,6), alt tip C (%12,3), CRF02_AG (%10,2), alt tip A (%6,7) ve F1 (%6,6) takip etmiştir. Geri kalan bireyler (%11,3) diğer alt tipler olarak tespit edilmiştir. Tedavi naif hastalarda TDR oranı %12,6, tedavi deneyimli hastalarda kazanılmış ilaç direnci (ADR) oranı %41,1 saptanmıştır. INSTI direnci tedavi naif hastalarda %0,3 ve tedavi deneyimli hastalarda %7 olarak bulunmuştur. Çalışmada özellikle INSTI direnci açısından önemli veriler sunulmuş olup, ikinci jenerasyon INSTI'lara karşı orta-yüksek düzey direnç gelişen hastalarda PI içeren rejimlerin alternatif tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (125). Demografik verilerin analizi ve B alt tipinin predominant olarak tespit edilmesi çalışmamızla paralellik sergilemektedir. Benzer şekilde, INSTI sınıfı antiretrovirallere karşı gelişen majör direnç mutasyonlarının varlığı da çalışmamızın bulgularıyla uyumludur.

İtalya'nın Veneto bölgesinde 2017-2024 yılları arasında 762 tedavi naif HIV-1 pozitif bireyin incelendiği çalışmada, hastaların %74,7'si erkek olarak bulunmuştur. Alt tip dağılımı incelendiğinde, 2017-2019 döneminde B alt tipi %54,8 iken 2020-2024 döneminde %48'e düştüğü, non-B alt tiplerinin ise %45,2'den %52'ye yükseldiği görülmüştür. En sık saptanan non-B alt tip CRF02_AG olup %20 civarında seyretmiştir. En sık NNRTI direnci görülmüş olup, 2017-2024 döneminde %10'un üzerinde seyrettiği ve en sık görülen mutasyonun E138A/K olduğu gözlenmiştir. INSTI direnci açısından değerlendirildiğinde, major mutasyonlar hastaların %1,4'ünde (8/576) tespit edilmiştir (126). Çalışmamızla benzer şekilde bu çalışmada da artan NNRTI mutasyonu ile major INSTI mutasyonları dikkat çekmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

HIV enfeksiyonu, küresel sağlık üzerinde önemli bir yük oluşturmaya devam etmektedir. Antiretroviral tedavilerdeki gelişmelere rağmen, virüsün genetik çeşitliliği ve ilaç direnci, HIV kontrolünde önemli engeller oluşturmaktadır. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yeni HIV enfeksiyonu tanısı almış 64 hastanın demografik özelliklerini, immün belirteçlerini, HIV subtiplerini ve antiretroviral ilaç direnci profillerini incelediğimiz bu çalışmamız Türkiye'deki HIV epidemiyolojisi hakkında önemli veriler sunmakta ve HIV ile mücadelede kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının değerini vurgulamaktadır. HIV alt tiplerinin belirlenmesi, virüsün değişimini ve yayılmasını anlamak açısından önemliyken, ilaç direnç testleri ise etkili tedavi seçimi ve olası tedavi başarısızlıklarının önlenmesi için kritik rol oynamaktadır.

Hastaların çoğunluğunun (%75) 18-39 yaş aralığında olması, genç erişkin popülasyona yönelik önleme stratejilerinin ve farkındalık çalışmalarının önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bulaş yolları arasında en sık görülen MSM grubuna (%50) yönelik özel önleme ve tarama stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Yeni tanı alan tüm HIV pozitif hastalarda CD4⁺ T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyinden bağımsız olarak, genotipik direnç testi rutin olarak yapılmalıdır. Çalışmamızda ilaç direnci mutasyonu tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, CD4⁺ T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmaması, genotipik direnç testinin tüm yeni tanıli hastalarda uygulanması gerekliliğini desteklemektedir.

Antiretroviral ilaç direnci açısından, özellikle NNRTI sınıfında saptanan E138A ve E138G mutasyonlarının artışı dikkat çekicidir. E138A ve E138G mutasyonlarının ETR ve RPV etkinliğinde azalmaya yol açtığı, E138G mutasyonunun ayrıca NVP ve EFV duyarlılığını da etkileyebileceği göz önüne alındığında, bu direnç paternlerinin tedavi seçiminde dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda INSTI sınıfına karşı major direnç mutasyonu

(n=1/60; %1,7) saptanması, bu göreceli yeni ilaç grubuna karşı direnç gelişiminin yakından izlenmesi gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca, INSTI sınıfında saptanan aksesuar mutasyonların tedavi yanıtı üzerindeki olası etkileri dikkatle izlenmelidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, görece az sayıda hasta (n=64) ile sınırlı bir zaman diliminde (Ocak 2023-Ocak 2024) yapılmış olması, bulgularımızın genellenebilirliğini etkileyebilir. Ayrıca, saptanan direnç mutasyonlarının klinik sonuçlara etkisi değerlendirilememiştir. İlaç direnci ile HIV alt tipleri arasındaki ilişkiyi inceleyen daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar planlanmalı ve özellikle yeni antiretroviral ilaçlara karşı gelişebilecek direnç mekanizmaları araştırılmalıdır.

Çalışmamızın sonuçları, tedaviye başlamadan önce genotipleme testlerinin rutin hale getirilmesi gerektiğini, epidemiyolojik araştırmalarda primer ilaç direncinin daha dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini ve dirençli suşların yayılmasını engellemek için toplumda alınacak önlemlerin artırılması gerektiğini göstermektedir.

Gelecekteki araştırmalar, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında direnç profillerinin nasıl değiştiğini inceleyebilir. Ayrıca, direnç mutasyonlarının tedaviye başlamadan önceki klinik durum üzerindeki etkileri (semptomlar ve AIDS gelişimi) daha ayrıntılı bir şekilde ele alınabilir. Ayrıca ülkemizde giderek artan rekombinant formların epidemiyolojik öneminin araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmalar, HIV enfeksiyonunun yönetiminde daha etkili stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M., Weisman, J. D., Fan, P. T., Wolf, R. A., et al. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England Journal of Medicine*, 305(24), 1425-1431.
2. Weiss, R. A., & Wain-Hobson, S. (2022). Luc Montagnier (1932-2022). *Science* (New York, N.Y.), 375(6586), 1235. <https://doi.org/10.1126/science.abo7630>.
3. The Joint United Nations Programme Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. 2024 [cited 3.10.2024]. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/UNAIDS_FactSheet.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. HIV-AIDS İstatistik [Internet]. 2024 [Erişim tarihi 30.11.2024]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf.
5. Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2015). HIV infection. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
6. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. Bbosa, N., Kaleebu, P., & Ssemwanga, D. (2019). HIV subtype diversity worldwide. *Current opinion in HIV and AIDS*, 14(3), 153–160. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000534>. Vol. 14, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 153–60.
7. Meissner, M. E., Talledge, N., & Mansky, L. M. (2022). Molecular Biology and Diversification of Human Retroviruses. *Frontiers in virology* (Lausanne, Switzerland), 2, 872599. <https://doi.org/10.3389/fviro.2022.872599>. Vol. 2, *Frontiers in Virology*. Frontiers Media SA; 2022.
8. Delviks-Frankenberry, K., Galli, A., Nikolaitchik, O., Mens, H., Pathak, V. K., & Hu, W. S. (2011). Mechanisms and factors that influence high frequency retroviral recombination. *Viruses*, 3(9), 1650–1680. <https://doi.org/10.3390/v3091650>.
9. Peeters, M., & Sharp, P. M. (2000). Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* (London, England), 14 Suppl 3, S129–S140.
10. Thys, K., Verhasselt, P., Reumers, J., Verbist, B. M., Maes, B., & Aerssens, J. (2015). Performance assessment of the Illumina massively parallel sequencing platform for deep sequencing analysis of viral minority variants. *Journal of virological methods*, 221, 29-38.

11. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. (2013). Past, present and future: 30 years of HIV research. Vol. 11, *Nature Reviews Microbiology*. 2013. p. 877–83.
12. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., et al. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* (New York, N.Y.), 220(4599), 868–871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>.
13. Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E., & Gallo, R. C. (1984). Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* (New York, N.Y.), 224(4648), 497–500. <https://doi.org/10.1126/science.6200935>.
14. Levy, J. A., Hoffman, A. D., Kramer, S. M., Landis, J. A., Shimabukuro, J. M., & Oshiro, L. S. (1984). Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* (New York, N.Y.), 225(4664), 840–842. <https://doi.org/10.1126/science.6206563> [Internet]. Vol. 17, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1980. Available from: www.sciencemag.org
15. Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F., Chamaret, S., Rey, M. A., Santos-Ferreira, M. O., et al. (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* (New York, N.Y.), 233(4761), 343–346. <https://doi.org/10.1126/science.2425430>.
16. Marlink, R., Kanki, P., Thior, I., Travers, K., Eisen, G., Siby, T., et al. (1994). Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* (New York, N.Y.), 265(5178), 1587–1590. <https://doi.org/10.1126/science.7915856>.
17. Hahn, BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. (2000). AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* (New York, N.Y.), 287(5453), 607–614. <https://doi.org/10.1126/science.287.5453.607>.
18. Bekker, LG., Beyrer, C., Mgodhi, N. et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 9, 42 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00452-3>. Vol. 9, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2023.
19. Vallari, A., Holzmayer, V., Harris, B., Yamaguchi, J., Ngansop, C., Makamche, F., et al. (2011). Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *Journal of virology*, 85(3), 1403–1407. <https://doi.org/10.1128/JVI.02005-10>.
20. Bennedbæk, M., Zhukova, A., Tang, M. E., Bennet, J., Munderi, P., Ruxrungtham, K., et al. (2021). Phylogenetic analysis of HIV-1 shows frequent cross-country transmission and local population expansions. *Virus evolution*, 7(2), veab055. <https://doi.org/10.1093/ve/veab055>. *Virus Evol.* 2021;7(2).

21. Fan, W., Zhang, Z., Shi, H., Jia, J., Shi, P., Chen, S., & Lu, X. (2024). Identification of a new HIV-1 circulating recombinant form (CRF159_01103) derived from CRF103_01B and CRF01_AE in Hebei Province, China. *Scientific reports*, 14(1), 13182. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64156-8>. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
22. Taylor, B. S., Sobieszczyk, M. E., McCutchan, F. E., & Hammer, S. M. (2008). The challenge of HIV-1 subtype diversity. *The New England journal of medicine*, 358(15), 1590–1602. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706737>. *New England Journal of Medicine*. 2008 Apr 10;358(15):1590–602.
23. Gilbert, M. T., Rambaut, A., Wlasiuk, G., Spira, T. J., Pitchenik, A. E., & Worobey, M. (2007). The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), 18566–18570. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705329104> [Internet]. 2007. Available from: www.pnas.org/cgi/content/full/
24. Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1).
25. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ 2019. Ankara2019.
26. Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(11), a006965. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006965>. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11).
27. Şahin U. D, G. Ö, Ünal S, HIV Bulaş Yolları ve Hızları.
28. Bennett, J., Dolin, R., Blaser, M. J. (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (E-book)*. Elsevier Health Sciences.
29. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T. et al. PARTNER Study Group (2019). Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet (London, England)*, 393(10189), 2428–2438. *The Lancet*. 2019 Jun 15;393(10189):2428–38.
30. Eisinger, R. W., Dieffenbach, C. W., & Fauci, A. S. (2019). HIV Viral Load and Transmissibility of HIV Infection: Undetectable Equals Untransmittable. *JAMA*, 321(5), 451–452. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21167>.

31. International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV, Official Taxonomic Resources [Internet]. [cited 20.10.2024]. Available from: <https://ictv.global/taxonomy>.
32. Turner, B. G., & Summers, M. F. (1999). Structural biology of HIV. *Journal of molecular biology*, 285(1), 1–32. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>.
33. Rossi, E., Meuser, M. E., Cunanan, C. J., & Cocklin, S. (2021). Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(2), 100. <https://doi.org/10.3390/life11020100>. Vol. 11, Life. MDPI AG; 2021. p. 1–25.
34. Seitz R. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’ (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 43(3), 203–222. <https://doi.org/10.1159/000445852>. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016 May 1;43(3):203–22.
35. Broder, C. C., & Collman, R. G. (1997). Chemokine receptors and HIV. *Journal of leukocyte biology*, 62(1), 20–29. <https://doi.org/10.1002/jlb.62.1.20>. *J Leukoc Biol*. 1997;62(1):20–9.
36. Rhodes, J. W., Tong, O., Harman, A. N., & Turville, S. G. (2019). Human Dendritic Cell Subsets, Ontogeny, and Impact on HIV Infection. *Frontiers in immunology*, 10, 1088. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01088>. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
37. Coakley, E., Petropoulos, C. J., & Whitcomb, J. M. (2005). Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Current opinion in infectious diseases*, 18(1), 9–15. <https://doi.org/10.1097/00001432-200502000-00003>.
38. Wilen, C. B., Tilton, J. C., & Doms, R. W. (2012). HIV: cell binding and entry. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006866. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006866>. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8).
39. Freed EO, Martin MA (2007). HIVs and Their Replication. In: *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2107–2186.
40. Roberts, J. D., Bebenek, K., & Kunkel, T. A. (1988). The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science (New York, N.Y.)*, 242(4882), 1171–1173. <https://doi.org/10.1126/science.2460925>.
41. Walker, B. D., Chakrabarti, S., Moss, B., Paradis, T. J., Flynn, T., Durno, A. G., et al. (1987). HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *Nature*, 328(6128), 345–348. <https://doi.org/10.1038/328345a0>.

42. Touloumi, G., Pantazis, N., Pillay, D., Paraskevis, D., Chaix, M. L., Bucher, H. C., et al. (2013). Impact of HIV-1 subtype on CD4 count at HIV seroconversion, rate of decline, and viral load set point in European seroconverter cohorts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(6), 888–897. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1000>.
43. Biggs, B. A., Hewish, M., Kent, S., Hayes, K., & Crowe, S. M. (1995). HIV-1 infection of human macrophages impairs phagocytosis and killing of *Toxoplasma gondii*. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 154(11), 6132–6139.
44. Pantaleo, G., Graziosi, C., Demarest, J. F., Butini, L., Montroni, M., Fox, C. H., et al. (1993). HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, 362(6418), 355–358. <https://doi.org/10.1038/362355a0>.
45. Glushakova, S., Grivel, J. C., Fitzgerald, W., Sylwester, A., Zimmerberg, J., & Margolis, L. B. (1998). Evidence for the HIV-1 phenotype switch as a causal factor in acquired immunodeficiency. *Nature medicine*, 4(3), 346–349. <https://doi.org/10.1038/nm0398-346>.
46. Moir, S., Chun, T. W., & Fauci, A. S. (2011). Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual review of pathology*, 6, 223–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130254>. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011 Feb 28;6:223–48.
47. Kahn, J. O., & Walker, B. D. (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *The New England journal of medicine*, 339(1), 33–39. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390107>. Vol. 339. 1998.
48. Hurt, C. B., Nelson, J. A. E., Hightow-Weidman, L. B., & Miller, W. C. (2017). Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sexually transmitted diseases*, 44(12), 739–746. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000719>. *Sex Transm Dis*. 2017 Dec 1;44(12):739–46.
49. Okware, S. (Ed.). (2023). *Future Opportunities and Tools for Emerging Challenges for HIV/AIDS Control*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.100820.
50. Alexander T. S. (2016). Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 23(4), 249–253. <https://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016 Apr 1;23(4):249–53.
51. World Health Organization. Consolidated guidelines on differentiated HIV testing services [Internet]. 2024 [cited 14.11.2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240096394>.

52. HIV testing overview. HIV.gov. [Internet]. [cited 1.12.2024]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/hiv-testing/learn-about-hiv-testing/hiv-testing-overview>.
53. Sever, B., Otsuka, M., Fujita, M., & Ciftci, H. (2024). A Review of FDA-Approved Anti-HIV-1 Drugs, Anti-Gag Compounds, and Potential Strategies for HIV-1 Eradication. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3659. <https://doi.org/10.3390/ijms25073659>. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
54. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2021 [cited 1.11.2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
55. Tang, M. W., & Shafer, R. W. (2012). HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*, 72(9), e1–e25. <https://doi.org/10.2165/11633630-000000000-00000>.
56. Hsiou, Y., Ding, J., Das, K., Clark, A. D., Jr, Boyer, P. L., Lewi, P., et al. (2001). The Lys103Asn mutation of HIV-1 RT: a novel mechanism of drug resistance. *Journal of molecular biology*, 309(2), 437–445. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4648>. *J Mol Biol.* 2001 Jun 1;309(2):437–45.
57. Kim, R., & Baxter, J. D. (2008). Protease inhibitor resistance update: where are we now?. *AIDS patient care and STDs*, 22(4), 267–277. <https://doi.org/10.1089/apc.2007.0099>. *AIDS Patient Care STDS.* 2008 Apr 1;22(4):267–77.
58. Anstett, K., Brenner, B., Mesplede, T., & Wainberg, M. A. (2017). HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*, 14(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>. *Retrovirology.* 2017 Jun 5;14(1).
59. Pérez-Alvarez, L., Carmona, R., Ocampo, A., Asorey, A., Miralles, C., Pérez de Castro, S., et al. (2006). Long-term monitoring of genotypic and phenotypic resistance to T20 in treated patients infected with HIV-1. *Journal of medical virology*, 78(2), 141–147. <https://doi.org/10.1002/jmv.20520>. *J Med Virol.* 2006 Feb;78(2):141–7.
60. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services [Internet]. [cited 25.10.2024]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.

61. Santoro, M. M., & Perno, C. F. (2013). HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN microbiology*, 2013, 481314. <https://doi.org/10.1155/2013/481314>. *ISRN Microbiol.* 2013 Jun 17;2013:1–20.
62. Wainberg, M. A., & Brenner, B. G. (2012). The Impact of HIV Genetic Polymorphisms and Subtype Differences on the Occurrence of Resistance to Antiretroviral Drugs. *Molecular biology international*, 2012, 256982. <https://doi.org/10.1155/2012/256982>. 2012.
63. World Health Organization. HIV drug resistance: brief report [Internet]. 2024 [cited 12.11.2024]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/376039>.
64. Clutter, D. S., Jordan, M. R., Bertagnolio, S., & Shafer, R. W. (2016). HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 46, 292–307. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.031>. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016 Dec 1;46:292–307.
65. MacArthur R. D. (2009). Understanding HIV phenotypic resistance testing: usefulness in managing treatment-experienced patients. *AIDS reviews*, 11(4), 223–230.
66. Alcorn, T. M., & Faruki, H. (2000). HIV resistance testing: methods, utility, and limitations. *Molecular diagnosis : a journal devoted to the understanding of human disease through the clinical application of molecular biology*, 5(3), 159–168. <https://doi.org/10.1054/modi.2000.18167>.
67. Blaise, P., Clevenbergh, P., Vaira, D., Moutschen, M., & Dellamonica, P. (2002). HIV resistance to antiretroviral drugs: mechanisms, genotypic and phenotypic resistance testing in clinical practice. *Acta clinica Belgica*, 57(4), 191–201. <https://doi.org/10.1179/acb.2002.041>.
68. Günthard, H. F., Calvez, V., Paredes, R., Pillay, D., Shafer, R. W., Wensing, A. M., et al. (2019). Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(2), 177–187. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy463>.
69. Chen, N. Y., Kao, S. W., Liu, Z. H., Wu, T. S., Tsai, C. L., Lin, H. H., et al. (2020). Shall I trust the report? Variable performance of Sanger sequencing revealed by deep sequencing on HIV drug resistance mutation detection. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 93, 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.004>. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Apr 1;93:182–91.

70. Kozal, M. J., Chiarella, J., St John, E. P., Moreno, E. A., Simen, B. B., Arnold, T. E., et al. (2011). Prevalence of low-level HIV-1 variants with reverse transcriptase mutation K65R and the effect of antiretroviral drug exposure on variant levels. *Antiviral therapy*, 16(6), 925–929. <https://doi.org/10.3851/IMP1851>. *Antivir Ther.* 2011;16(6):925–9.
71. Dudley, D. M., Bailey, A. L., Mehta, S. H., Hughes, A. L., Kirk, G. D., Westergaard, R. P., et al. (2014). Cross-clade simultaneous HIV drug resistance genotyping for reverse transcriptase, protease, and integrase inhibitor mutations by Illumina MiSeq. *Retrovirology*, 11, 122. <https://doi.org/10.1186/s12977-014-0122-8>. *Retrovirology*. 2014 Dec 23;11(1).
72. Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F., Paredes, R., et al. (2022). 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in antiviral medicine*, 30(4), 559–574. Vol. 30.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2018–2022. HIV Surveillance Supplemental Report [Internet]. 2024 [cited 23.20.2024];29(No. 1). Available from: <https://www.cdc.gov/hiv-data/nhss/estimated-hiv-incidence-and-prevalence.html>.
74. Ren, L., Li, J., Zhou, S., Xia, X., Xie, Z., Liu, P., et al. (2017). Prognosis of HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy According to CD4 Counts: A Long-term Follow-up study in Yunnan, China. *Scientific reports*, 7(1), 9595. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10105-7>.
75. May, M. T., et al. UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study (2014). Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 28(8), 1193–1202. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000243>.
76. Broyles, L. N., Luo, R., Boeras, D., & Vojnov, L. (2023). The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. *The Lancet*.
77. INSIGHT START Study Group, Lundgren, J. D., Babiker, A. G., Gordin, F., Emery, S., Grund, B., Sharma, S., et al. (2015). Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*, 373(9), 795–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506816>.
78. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel, C., Moh, R., Gabillard, D., Badje, A., Le Carrou, J., Ouassa, T., et al. (2015). A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*, 373(9), 808–822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>.

79. Martinson, N. A., Gupte, N., Msandiwa, R., Moulton, L. H., Barnes, G. L., Ram, M., Gray, G., Hoffmann, C., & Chaisson, R. E. (2014). CD4 and viral load dynamics in antiretroviral-naïve HIV-infected adults from Soweto, South Africa: a prospective cohort. *PloS one*, 9(5), e96369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096369>.
80. Yalçınkaya, T., & Köse, S. (2014). Antiretroviral tedavi almayan olgularda HIV-1 primer ilaç direnci mutasyonlarının araştırılması [Investigation of HIV-1 primary drug resistance mutations in antiretroviral therapy-naïve cases]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 48(4), 585–595. <https://doi.org/10.5578/mb.8321>.
81. Yılmaz, G., Midilli, K., Türkoğlu, S., Bayraktaroğlu, Z., Kuşkucu, A. M., Özkan, E., et al. (2006). Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *International journal of infectious diseases*, 10(4), 286–290.
82. Sayan, M., Willke, A., Ozgunes, N., & Sargin, F. (2013). HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naïve HIV-1 infected individuals in Turkey. *Japanese journal of infectious diseases*, 66(4), 306–311. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.306> [Internet]. Vol. 66, Jpn. J. Infect. Dis. 2013. Available from: www.hivfrenchresistance.org/
83. Schülter, E., Oette, M., Balduin, M., Reuter, S., Rockstroh, J., Fätkenheuer, G., et al. (2011). HIV prevalence and route of transmission in Turkish immigrants living in North-Rhine Westphalia, Germany. *Medical microbiology and immunology*, 200(4), 219–223. <https://doi.org/10.1007/s00430-011-0193-2>. *Med Microbiol Immunol*. 2011 Nov;200(4):219–23.
84. Sayan, M., Kumbasar Karaosmanoglu, H., Mete, B., Gunduz, A., Aydin, O., Yemisen, M., et al. (2013). Molecular epidemiological analysis of HIV-1 pol gene sequences isolated in Istanbul, Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 47(1).
85. Sayan, M., Sargin, F., Inan, D., Sevgi, D. Y., Celikbas, A. K., Yasar, K., et al. (2016). HIV-1 Transmitted Drug Resistance Mutations in Newly Diagnosed Antiretroviral-Naïve Patients in Turkey. *AIDS research and human retroviruses*, 32(1), 26–31. <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0110>.
86. Sili, U., Aksu, B., Tekin, A., Hasdemir, U., Soyletir, G., & Korten, V. (2018). Assessment of Transmitted HIV-1 Drug Resistance Mutations Using Ultra- Deep Pyrosequencing in a Turkish Cohort. *Current HIV research*, 16(3), 216–221. <https://doi.org/10.2174/1570162X16666180910130112>.
87. Sayan, M., Gündüz, A., Ersöz, G., İnan, A., Deveci, A., Özgür, G., et al. (2016). Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) Resistance Mutations in HIV-1 Infected Turkish

- Patients. HIV clinical trials, 17(3), 109–113.
<https://doi.org/10.1080/15284336.2016.1153303>.
88. Sarinoglu, R. C., Sili, U., Hasdemir, U., Aksu, B., Soyletir, G., & Korten, V. (2022). Diversity of HIV-1 Subtypes and Transmitted Drug-resistance Mutations Among Minority HIV-1 Variants in a Turkish Cohort. *Current HIV research*, 20(1), 54–62.
<https://doi.org/10.2174/1570162X1966621119111740>.
 89. Tekin, D., Gokengin, D., Onay, H., Erensoy, S., & Serto, R. (2021). Investigation of drug resistance against protease, reverse transcriptase, and integrase inhibitors by next-generation sequencing in HIV-positive patients. *Journal of medical virology*, 93(6), 3627–3633.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26582>.
 90. Serto, R., Tekin, D., Erensoy, S., Biceroglu, S., Kaptan, F., Köse, S., et al. (2023). Prevalence of Transmitted Drug Resistance among HIV-1 Patients in the Aegean Region: Results from the Western Part of Turkey. *Current HIV research*, 21(2), 109–116.
<https://doi.org/10.2174/1570162X21666230525145529>.
 91. Sayan, M., Yildirim, F. S., Akhan, S., Karaoglan, I., & Akalin, H. (2022). Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) Genotypic Resistance Analysis in Treatment-Naive, INSTI Free Antiretroviral-Experienced and INSTI-Experienced Turkish Patients Infected with HIV-1. *Current HIV research*, 20(2), 184–192.
<https://doi.org/10.2174/1570162X20666220303104509>.
 92. Guler, E., Arikan, A., Sultanoglu, N., Suer, K., Sanlidag, T., & Sayan, M. (2024). Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtypes and Primary Antiretroviral Resistance Profiles in Northern Cyprus: First Data Series. *AIDS research and human retroviruses*, 40(6), 393–400.
<https://doi.org/10.1089/AID.2023.0021>.
 93. Telan, E. F., Samonte, G. M., Palaypayon, N., Abellanosa-Tac-An, I. P., Leaño, P. S., Tsuneki, A., et al. (2013). Possible HIV transmission modes among at-risk groups at an early epidemic stage in the Philippines. *Journal of medical virology*, 85(12), 2057–2064.
<https://doi.org/10.1002/jmv.23701>.
 94. Leoz, M., Feyertag, F., Charpentier, C., Delaugerre, C., Wirden, M., Lemee, V., et al. (2013). Characterization of CRF56_cpx, a new circulating B/CRF02/G recombinant form identified in MSM in France. *AIDS (London, England)*, 27(14), 2309–2312.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283632e0c>.
 95. Yamaguchi, J., Badreddine, S., Swanson, P., Bodelle, P., Devare, S. G., & Brennan, C. A. (2008). Identification of new CRF43_02G and CRF25_cpx in Saudi Arabia based on full

genome sequence analysis of six HIV type 1 isolates. *AIDS research and human retroviruses*, 24(10), 1327–1335. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0101>.

96. Bennett, D. E., Camacho, R. J., Otelea, D., Kuritzkes, D. R., Fleury, H., Kiuchi, M., et al. (2009). Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PloS one*, 4(3), e4724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>.
97. World Health Organization. Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating antiretroviral therapy (pre-treatment HIV drug resistance) [Internet]. 2014 [cited 18.11.2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507196>.
98. Sax, P. E., Islam, R., Walensky, R. P., Losina, E., Weinstein, M. C., Goldie, S. J., et al. (2005). Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(9), 1316–1323. <https://doi.org/10.1086/496984>.
99. Harrigan, P. R., Kinghorn, I., Bloor, S., Kemp, S. D., Nájera, I., Kohli, A., et al. (1996). Significance of amino acid variation at human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase residue 210 for zidovudine susceptibility. *Journal of virology*, 70(9), 5930–5934. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.9.5930-5934.1996>.
100. Hooker, D. J., Tachedjian, G., Solomon, A. E., Gurusinghe, A. D., Land, S., Birch, C., et al. (1996). An in vivo mutation from leucine to tryptophan at position 210 in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase contributes to high-level resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Journal of virology*, 70(11), 8010–8018. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.11.8010-8018.1996>.
101. Mitsuya, Y., Varghese, V., Wang, C., Liu, T. F., Holmes, S. P., Jayakumar, P., et al. (2008). Minority human immunodeficiency virus type 1 variants in antiretroviral-naïve persons with reverse transcriptase codon 215 revertant mutations. *Journal of virology*, 82(21), 10747–10755.
102. Melikian, G. L., Rhee, S. Y., Varghese, V., Porter, D., White, K., Taylor, J., et al. (2014). Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 69(1), 12–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt316>.
103. Tambuyzer, L., Azijn, H., Rimsky, L. T., Vingerhoets, J., Lecocq, P., Kraus, G., et al. (2009). Compilation and prevalence of mutations associated with resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral therapy*, 14(1), 103–109.
104. Xu, H. T., Colby-Germinario, S. P., Asahchop, E. L., Oliveira, M., McCallum, M., Schader, S. M., et al. (2013). Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase and

their interactions with the M184I mutation on defining patterns of resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors rilpivirine and etravirine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(7), 3100-3109.

105. Huang, W., Gamarnik, A., Limoli, K., Petropoulos, C. J., & Whitcomb, J. M. (2003). Amino acid substitutions at position 190 of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase increase susceptibility to delavirdine and impair virus replication. *Journal of virology*, 77(2), 1512-1523.
106. Rhee, S. Y., Liu, T., Ravela, J., Gonzales, M. J., & Shafer, R. W. (2004). Distribution of human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase mutation patterns in 4,183 persons undergoing genotypic resistance testing. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(8), 3122-3126.
107. Azijn, H., Tirry, I., Vingerhoets, J., de Béthune, M. P., Kraus, G., Boven, K., et al. (2010). TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(2), 718-727.
108. Vingerhoets, J., Tambuyzer, L., Azijn, H., Hoogstoel, A., Nijs, S., Peeters, M., et al. (2010). Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS (London, England)*, 24(4), 503–514. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833677ac>.
109. Lai, M. T., Feng, M., Falgout, J. P., Tawa, P., Witmer, M., DiStefano, D., et al. (2014). In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(3), 1652–1663. <https://doi.org/10.1128/AAC.02403-13>.
110. Hachiya, A., Kodama, E. N., Sarafianos, S. G., Schuckmann, M. M., Sakagami, Y., Matsuoka, M., et al. (2008). Amino acid mutation N348I in the connection subdomain of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase confers multiclass resistance to nucleoside and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of virology*, 82(7), 3261-3270.
111. Yap, S. H., Sheen, C. W., Fahey, J., Zanin, M., Tyssen, D., Lima, V. D., et al. (2007). N348I in the connection domain of HIV-1 reverse transcriptase confers zidovudine and nevirapine resistance. *PLoS medicine*, 4(12), e335. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040335>.
112. Rhee, S. Y., Taylor, J., Fessel, W. J., Kaufman, D., Towner, W., Troia, P., et al. (2010). HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(10), 4253-4261.

113. Rhee, S. Y., Parkin, N., Harrigan, P. R., Holmes, S., & Shafer, R. W. (2022). Genotypic correlates of resistance to the HIV-1 strand transfer integrase inhibitor cabotegravir. *Antiviral research*, 208, 105427. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105427>.
114. Rhee, S. Y., Grant, P. M., Tzou, P. L., Barrow, G., Harrigan, P. R., Ioannidis, J. P. A., et al. (2019). A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(11), 3135–3149. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz256>.
115. Tsiang, M., Jones, G. S., Goldsmith, J., Mulato, A., Hansen, D., Kan, E., et al. (2016). Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(12), 7086–7097. <https://doi.org/10.1128/AAC.01474-16>.
116. Rhee, S. Y., Liu, T. F., Kiuchi, M., Zioni, R., Gifford, R. J., Holmes, S. P., et al. (2008). Natural variation of HIV-1 group M integrase: implications for a new class of antiretroviral inhibitors. *Retrovirology*, 5, 1-11.
117. Saladini, F., Giannini, A., Boccuto, A., Tiezzi, D., Vicenti, I., & Zazzi, M. (2017). The HIV-1 integrase E157Q polymorphism per se does not alter susceptibility to raltegravir and dolutegravir in vitro. *AIDS (London, England)*, 31(16), 2307–2309. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001616>.
118. Margot, N. A., Ram, R. R., White, K. L., Abram, M. E., & Callebaut, C. (2019). Antiviral activity of HIV-1 integrase strand-transfer inhibitors against mutants with integrase resistance-associated mutations and their frequency in treatment-naïve individuals. *Journal of medical virology*, 91(12), 2188–2194. <https://doi.org/10.1002/jmv.25564>.
119. Bradley-Stewart, A., Urcia, C., MacLean, A., Aitken, C., & Gunson, R. (2017). HIV-1 integrase inhibitor resistance among treatment naïve patients in the West of Scotland. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 92, 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.04.012>.
120. Áy, É., PocsKay, Á., Lakatos, B., SzLávik, J., Mezei, M., & Minárovits, J. (2021). Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naïve HIV-positive patients in Hungary. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 68(2), 87–91. <https://doi.org/10.1556/030.2021.01433>.
121. Mielczak, K., Serwin, K., Urbańska, A., Aksak-Wąs, B., Karasińska-Cieślak, M., Mularska, E., et al. (2024). Frequency of Major Transmitted Integrase Resistance in Poland Remains Low Despite Change in Subtype Variability. *Viruses*, 16(10), 1597. <https://doi.org/10.3390/v16101597>.

122. Fabeni, L., Armenia, D., Abbate, I., Gagliardini, R., et al. Italian HIV Drug Resistance Group (2024). HIV-1 transmitted drug resistance in newly diagnosed individuals in Italy over the period 2015-21. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 79(9), 2152–2162. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae189>.
123. Wang, N., Xiong, X., Liu, Z., Zhang, R., Luo, S., Zhang, H., & Wu, X. (2023). Identification of integrase inhibitor-related drug resistance mutations in newly diagnosed ART-naïve HIV patients. *Microbial pathogenesis*, 181, 106217. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106217>.
124. Sebastião, C. S., Abecasis, A. B., Jandondo, D., Sebastião, J. M. K., et al. (2024). HIV-1 diversity and pre-treatment drug resistance in the era of integrase inhibitor among newly diagnosed ART-naïve adult patients in Luanda, Angola. *Scientific reports*, 14(1), 15893. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66905-1>.
125. Pimentel, V., Pingarilho, M., Sebastião, C. S., Miranda, M., Gonçalves, F., Cabanas, J., et al. (2024). Applying Next-Generation Sequencing to Track HIV-1 Drug Resistance Mutations Circulating in Portugal. *Viruses*, 16(4), 622. <https://doi.org/10.3390/v16040622>.
126. Geremia, N., Basso, M., De Vito, A., Scaggiante, R., Giobbia, M., Battagin, G., et al. (2024). Patterns of Transmitted Drug Resistance Mutations and HIV-1 Subtype Dynamics in ART-Naïve Individuals in Veneto, Italy, from 2017 to 2024. *Viruses*, 16(9), 1393. <https://doi.org/10.3390/v16091393>.