



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi  
Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından  
Karşılaştırılması**

**Uzmanlık Tezi**

Dr. Aysun Sarıbuğa

**Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Haluk Eraksoy

İSTANBUL

2016





T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi  
Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından  
Karşılaştırılması**

**Uzmanlık Tezi**

Dr. Aysun Sarıbuğa

**Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Haluk Eraksoy

İSTANBUL

2016



## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, yaşama karşı dik ve her koşulda doğruyu savunan duruşuyla örnek aldığım, çalışma disiplinine hayran olduğum, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Haluk Eraksoy'a,*

*Tecrübeleri ve yapıcı eleştirileriyle ufkumu genişleten, şüpheli olmanın doğruya giden yolda önemli olduğunu gösteren değerli hocam Prof. Dr. Halit Özsüt'e,*

*Tanımış olmaktan çok memnun olduğum, bilgisi, sakinliği ve motive edici yönüyle eğitimimi tamamlamada katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Oral Öncül'e,*

*Her zaman değerli olduğumu hissettiren, her konuda önerilerine başvurabildiğim, eğitimimde bilgisinden görgüsünden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Atahan Çağatay'a,*

*Çalışma azmi, sevecenliği, bitmeyen enerjisiyle örnek aldığım; her konuda karşılıksız desteğiyle uzmanlık eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Serap Şimşek Yavuz'a,*

*Hem hocalık hem ablalık yapan, eksikliğini hissedeceğim değerli uzmanım Uzm. Dr. Seniha Başaran'a,*

*Kısacası İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm çalışanlarına, başta kardeşlerim kadar sevdiğim asistan arkadaşlarıma, laboratuvar ekibimize, servis hemşirelerimiz ve personellerimize, tüm sekreterlerimize,*

*Çok sevdiğim Mehmet'e,*

*Canım kardeşim Semanur'a,*

*Bütün yaşamım boyunca varlıklarını ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, doktor olmamda en büyük katkı sahibi olan çok sevdiğim annem ve babama,*

*En içten duygularıyla teşekkür ederim.*

*Aysun Sarıbuğa,2016*

**İÇİNDEKİLER****Sayfa No**

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	41
EKLER.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	54

**TABLO LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Erişkinler İçin HIV İnfeksiyonu Sınıflaması (CDC,1993).....	13
<b>Tablo 2.</b> Erişkinler İçin HIV İnfeksiyonu Sınıflaması (CDC,2008).....	13
<b>Tablo 3.</b> CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri.....	14
<b>Tablo 4.</b> HIV Tanı Testlerinin İnfeksiyonu İzleyerek Pozitifleşme Süreleri.....	18
<b>Tablo 5.</b> Kullanımda Olan Antiretroviral İlaçlar.....	20
<b>Tablo 6.</b> DHHS, EACS, DSÖ ve BHIVA Rehberlerinin ART Önerileri.....	23
<b>Tablo 7.</b> Hastaların Kullandığı ART Rejimleri.....	31
<b>Tablo 8.</b> ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler Alan Hastaların Demografik Bilgileri ve Bunların Karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 9.</b> ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler Alan Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 10.</b> ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler Alan Hastaların Tedavi Sonrası Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 11.</b> Tedavi Değişikliği Yapılan Hastalardaki Yeni Geçilen ART Rejimleri.....	34

**ŞEKİL LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Olgun HIV viriyonunda viral proteinlerin lokalizasyonu.....	10
<b>Şekil 2.</b> HIV infeksiyonunun doğal seyri.....	12
<b>Şekil 3.</b> FDA tarafından onaylı antiretroviral ilaçlar ve kombinasyonları.....	21
<b>Şekil 4.</b> HIV replikasyon döngüsü ve antiretroviral ilaçların etki mekanizmaları.....	21



**KISALTMALAR**

3TC: Lamivudin

ABC: Abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALT: Alanin aminotransferaz

ART: Antiretroviral Tedavi

AST: Aspartat aminotransferaz

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudin

BHIVA: British HIV Association

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

d4T: Stavudin

ddI: Didanozin

DHHS: Department of Health and Human Services

DLV: Delavirdin

DNA: Deoksiribonükleik Asid

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

EACS: European AIDS Clinical Society

EFV: Efavirenz

EIA: Enzim İmmünessey

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENF: Enfuvirtid

ETR: Etravirin

EVG: Elvitegravir

FDA: Food and Drug Administration

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitabin

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

HBV: Hepatit B Virusu

HCV: Hepatit C Virusu

HDL: High Density Lipoprotein

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigen

HPV: Human Papillomavirus

HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus

IDV: İndinavir

INSTI: Integrase Strand Transfer Inhibitor

LDL: Low Density Lipoprotein

LPV/r: Lopinavir/ritonavir

MAC: *Mycobacterium avium intracellulare* kompleksi

MSM: Men who have Sex with Men

MVC: Maravirok

NFV: Nelfinavir

NNRTI: Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

NRTI: Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor

NVP: Nevirapin

PCP: *Pneumocystis carinii* (*P.jirovecii*) pnömonisi

PI: Protease Inhibitor

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RAL: Raltegravir

RNA: Ribonükleik Asid

RPV: Rilpivirin

RT: Revers Transkriptaz

RTV: Ritonavir

SIV: Simian Immunodeficiency Virus

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

SQV: Sakinavir

TAF: Tenofovir Aleanamid Fumarat

TDF: Tenofovir Disproksil Fumarat

THSK: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

TPV: Tipranavir

TSP: Temas Sonrası Profilaksi

UNAIDS: United Nations Programme on HIV and AIDS

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde izlenen HIV-pozitif hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu hastalara uygulanan antiretroviral tedavi (ART) rejimleri arasında virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından ne gibi farklar olduğunun ortaya konulması amaçlandı.

**Gereç ve yöntemler:** Polikliniğimize 2003 başından 2015 sonuna kadar başvuran HIV-pozitif hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar arasından, HIV enfeksiyonu nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi görmemiş ve ilk kez başlanan ART'nin en az altı aydır düzenli olarak sürdürüldüğü 18 yaşından büyük 175 hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri toplandı. ART'nin 6. ayında HIV RNA düzeyinin 50 kopya/ml'nin altında bulunması, virolojik yanıt olarak değerlendirildi. Farklı ART rejimlerinin immünolojik yanıt yönünden değerlendirilmesinde, CD4+ T lenfosit sayılarındaki artışlar karşılaştırıldı. Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı.

**Bulgular:** ART alan 175 hastanın 133 (%76)'ü erkek, hastaların yaş ortalaması  $42.8 \pm 12.3$ 'tü. Medeni durumu bilinen 143 hastanın 80 (%56)'i evliydi. Hastaların büyük çoğunluğu (n=139, %88.5) İstanbul'da yaşıyordu. Hastaların 84 (%48)'ünde heteroseksüel temas, 16 (%9.1)'sında homoseksüel temas, 3 (%1.7)'ünde perkütan yol, bulaşmadan sorumluyken; 72 (%41)'sinin bulaşma yolu bilinmiyordu. Hastaların 132 (%75.4) 'si ilkökul-ortaokul düzeyinde eğitim almıştı. HIV enfeksiyonu evrelemesine göre hastaların 15 (%8.6)'i evre 1, 76 (%43.4)'sı evre 2, 84 (%48.0)'ü evre 3'tü. Çalışmaya alınan hastaların 5 (%2.9) 'i, değişen sürelerdeki izlemleri sırasında ölmüştü. Polikliniğimizde izlenen HIV-pozitif hastalarda en çok kullanılan rejimler, tenofovir/emtrisitabin (TDF/FTC)'in lopinavir/ritonavir (LPV/r) (n=102) ya da efavirenz (EFV) (n=39) ile kombine edildiği rejimlerdi. LPV/r uygulananların arasında daha ileri evrelerdeki hastalar ağır basmaktaydı; bu hastalarda eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar ve profilaktik ilaç kullanımı da daha fazlaydı ( $p < 0.05$ ). Virolojik yanıt elde etme oranı, EFV alan grupta %59; LPV/r alan grupta %53.9'du. EFV alanların tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı  $315.41 \pm 215.28/\mu\text{l}$  iken, LPV/r alanlarındaki  $212.15 \pm 190.31/\mu\text{l}$ 'ydi ( $p = 0.003$ ). Tedavinin 6. ayında CD4+ T lenfosit sayısındaki ortalama artış, LPV/r grubunda  $258 \pm 222/\mu\text{l}$ , EFV grubunda  $189 \pm 197/\mu\text{l}$  olarak bulundu. CD4+ T

lenfosit artış oranı da LPV/r alan grup lehineydi ( $p=0.017$ ). EFV alanlarda ilaç dozunda atlama ( $p=0.211$ ), istenmeyen klinik etki ( $p=0.276$ ) ve tedavi değişikliği ( $p=0.044$ ) daha fazla görüldü. Kolesterol artışı, LDL artışı ve HDL düşüşü, LPV/r alanlarda daha fazla izlendi. Trigliserid artışı, LPV/r kullanan hastalardaki %68.3'e karşılık, EFV kullanan hastaların %30.4'ünde izlendi ( $p=0.005$ ).

**Sonuç:** Virolojik yanıt elde edilmesi açısından TDF/FTC+LPV/r ve TDF/FTC+EFV rejimleri alan hastalar arasında bir fark bulunmamış; buna karşılık LPV/r alan grupta daha iyi bir immünolojik yanıt elde edilmiştir. EFV alan hastalarda daha sık tedavi değişikliğine gidilmesi, LPV/r alanlarda trigliserid artışının daha fazla görülmesi dikkati çekmiştir. Bu nedenle nöropsikiyatrik etkilerin görülebileceği hastalarda EFV, kardiyovasküler hastalık riskinin olduğu hastalarda ise LPV/r yeğlenirken daha dikkatli olunmalı; bu hastalar daha yakından izlenmelidir. Bu amaçla HIV-pozitif hastalar için kullanılmak üzere özel olarak oluşturulmuş standard ya da elektronik formlar, hasta izlemine kolaylaştırarak virolojik ve immünolojik yanıtın artırılmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** HIV, antiretroviral tedavi, virolojik yanıt, immünolojik yanıt, istenmeyen etki.

## ABSTRACT

**Objectives:** In this study, we aimed to determine the epidemiological and clinical characteristics of HIV-positive patients seen in Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, and to put forward the differences in virological response, immunological response and adverse effects of administered antiretroviral therapy (ART) regimens in these patients.

**Materials and methods :** Medical records of HIV-positive patients followed in our outpatient clinic in the years of 2003-2015 were analyzed retrospectively. 175 patients who have not treated before, who have regularly monitored for six months from the beginning of the therapy and whose age were more than 18 years old were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of patients were collected. HIV RNA levels which were under 50 copies/mL at the sixth month of ART was considered as virological response. When assessing the immunological response between different ART regimens, we compared the increase in CD4 + T lymphocyte counts. IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences , IBM Corp., Armonk , NY , USA) program was used in statistical analysis of the study data.

**Results:** 133 (76%) of 175 patients who were receiving ART were male, mean age of the patients were  $42.8 \pm 12.3$ . 80 (56%) of 143 patients whose marital status was known were married. The majority of patients (n=139, 88.5%) lived in Istanbul. The routes of HIV transmission were heterosexual contact in 84 (48%), homosexual contact in 16 (9.1%), percutaneous contact in 3 (1.7%) of patients. In 72 (41%) of patients the route of transmission was not known. Of patients, 132 (75.4%) were graduated from primary and secondary school. According to staging of HIV infection, 15 (8.6%) of patients were stage 1, 76 (43.4%) of patients were stage 2 and 84 (48%) of patients were stage 3. Of patients in the study, 5 (2.9%) had died during the varying duration of follow-up. Mostly used ART regimens in our outpatient clinic were lopinavir/ritonavir (LPV/r) (n=102) and efavirenz (EFV) (n=39), combined with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC). Patients who used LPV/r were in more advanced disease stage and accompanying opportunistic infections and usage of prophylactic drugs in these patients were also higher ( $p < 0.05$ ). Acquisition rate of virological response in the group receiving EFV was 59% and 53.9% in the group receiving LPV/r. CD4+ T lymphocyte count before treatment was  $315.41 \pm 215.28/\mu\text{L}$  in EFV group, while it was  $212.15 \pm 190.31/\mu\text{L}$  in LPV/r group ( $p = 0.003$ ). The average increase in CD4+ T lymphocyte count at

the sixth month of therapy was  $258 \pm 222/\mu\text{l}$  in LPV/r group,  $189 \pm 197/\mu\text{L}$  in EFV group. The rate of increase in CD4+ T lymphocyte count was in favor of LPV/r group ( $p=0.017$ ). Skipped drug doses ( $p=0.211$ ), clinical adverse effects ( $p=0.276$ ) and modification in ART regimen ( $p=0.044$ ) were more common in EFV group. Increased cholesterol level, increased LDL level and decreased HDL level were seen mostly in LPV/r group. Increased triglyceride level in LPV/r group was 68.3% while it was 30.4% in EFV group ( $p=0.005$ ).

**Conclusions:** In terms of obtaining virological response, there was no difference between TDF/FTC+LPV/r and TDF/FTC+EFV groups; whereas LPV/r group had a better immunological response. Modification in ART regimen was done more frequently in patients receiving EFV, while triglyceride levels were increased more in patients receiving LPV/r. Therefore, while preferring EFV in patients with neuropsychiatric problems and while preferring LPV/r in patients with the risk of cardiovascular disease, more caution is needed, and these patients should be monitored more closely. For this purpose, standard or electronic forms created specifically in order to be used in HIV-positive patients may contribute to increase in virological and immunological response by facilitating patient follow-up.

**Key words :** HIV, antiretroviral therapy, virological response, immunological response, adverse effects.

## 1. GİRİŞ

Etyolojisinde HIV (Human Immunodeficiency Virus)'in rol aldığı AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) ilk defa 1981'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de tanımlanmıştır (1). 1987 yılında ilk antiretroviral ilaç olan zidovudin (AZT) tedavi onayı almış, ilerleyen yıllarda yeni antiretrovirallerin keşfi devam etmiştir (2). Antiretroviral ilaçların uygun kombinasyonlar oluşturmak üzere bir arada kullanıldığı tedavi rejimiyle ("highly active antiretroviral therapy", HAART) HIV/AIDS ölümcül bir hastalıktan, tedaviyle kontrol altına alınabilen kronik bir hastalığa dönüşmüştür. HAART 1996'dan bu yana AIDS olgularında, buna bağlı hastaneye yatışlarda ve ölümlerde %60-80 azalma sağlamıştır (3,4). United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS) 2016 verilerine göre 2010 yılıyla kıyaslandığında hastaların antiretroviral tedaviye (ART) erişiminde %84 artış görülmüş olup 17 milyon hasta ART kullanmaktadır (5).

Günümüzde HIV enfeksiyonu tedavisinin omurgasını nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI) grubundan iki ilaç oluşturmaktadır. Bu iki ilacın yanına proteaz inhibitörleri (PI) grubundan, non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) grubundan, integraz inhibitörleri (INSTI) grubundan ya da CCR5 antagonisti bir ilaç eklenerek kombinasyon tamamlanır. ART'nin temel hedefi, viral replikasyonun inhibisyonu ve immünolojik fonksiyonların korunmasını sağlamak, sürekli olabilen virolojik, immünolojik ve klinik yanıt oluşturmak ve mümkün olan en iyi sağlık ve yaşam kalitesine ulaştırarak hastanın yaşam süresini uzatmaktır. Alınması gereken tablet sayısı, doz uygulama sıklığı, ilacın tolere edilebilme potansiyeli, ilacın istenmeyen etki profili, hastada HIV enfeksiyonuna eşlik eden hastalıkların varlığı, hastanın gebelik isteğinin bulunup bulunmadığı, hastanın almakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşimi ve tedavi maliyetleri ART seçiminde önemli faktörlerdir (6).

Güncel rehberlere göre CD4+ T lenfosit sayısına bakılmaksızın tüm HIV-pozitif hastalara ART önerilmektedir (6-9). Ayrıca yeni ilaç kombinasyonlarıyla HIV enfeksiyonunun tek tabletle tedavisi mümkündür. Bununla birlikte çok tabletlı rejimler günümüzde hâlâ önerilmekte ve kullanılmaktadır. Amerika ve Avrupa'nın güncel rehberlerinde lopinavir/ritonavir (LPV/r) ve efavirenz (EFV) artık ilk tedavi seçeneği değil alternatif tedaviler arasında önerilmektedir (6,7).

Dünyada sık kullanılan PI ve NNRTI grubundan ilaçların klinik, virolojik, immünolojik etkilerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma ve çok yakın tarihte bir metaanaliz

yapılmıştır (10-14). Bu çalışmaların bazılarında PI grubu immünolojik yanıt, NNRTI grubu virolojik yanıt açısından başarılı bulunmuş, bazı çalışmalarda da herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu konuda daha önce Türkiye’den yapılmış çalışmalar ve bildirimler de vardır. Hasta sayısının 42 olduğu bir çalışmada PI ve NNRTI rejimleri karşılaştırılmış, NNRTI alanlarda virolojik yanıt anlamlı olmasa da daha iyi bulunmuş, CD4+ T lenfositleri artışı açısından iki tedavi rejimi arasında fark saptanmamıştır (15). Yine hasta sayısının az olduğu bir çalışmada LPV/r alan grup NRTI belkemiğinin farklı olduğu EFV alan grupla karşılaştırılmış, istatistiksel anlamı olmasa da virolojik yanıt LPV/r lehine bulunmuş, immünolojik yanıt açısından fark bulunmamıştır (16). Hasta sayısının 531 olduğu Türkiye’den yapılmış bir bildirimde her iki grubun da tenofovir/emtrisitabin (TDF/FTC) aldığı LPV/r alan ve EFV alan hastalar karşılaştırılmış, virolojik yanıt değerlendirilmemiş, CD4+ T lenfositleri sayısındaki artış LPV/r lehine bulunmuştur (17).

Ülkemizde farklı ART’lerin hem etkinliğini hem de istenmeyen etkilerini karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır, etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda da hasta sayısı oldukça azdır. Bu nedenle bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği’nde izlenen HIV-pozitif hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu hastalara uygulanan ART rejimleri arasında virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından ne gibi farklar olduğunun ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacı ise belirlenecek olası parametreler ışığında bundan sonraki ART önerilerine yön vermektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Retroviridae ailesinin Lentivirus cinsinde sınıflandırılan HIV, AIDS'in etkenidir. AIDS ilk defa 1981 yılında ABD'de tanımlanmıştır. Önceden bilinmeyen bu sendrom lenfadenomegali, fırsatçı infeksiyonlar ve çeşitli kanser türleriyle nitelendirilmiştir; ayrıca periferik kanda CD4+ T lenfositlerin belirgin eksikliği klinik tabloya eşlik etmektedir (1). İlk olgular daha önce sağlıklı olduğu bilinen homoseksüel erkeklerde görülen *Pneumocystis carinii* (*P.jirovecii*) pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu görülme sıklığının artmasıyla fark edilmiştir (18,19). Sağlıklı bireylerde görülen ağır immün yetmezliğin göstergesi olan bu tablolar ilk zamanlarda yaşam biçimiyle ilişkili bulunmuş; hemofiliklerde, heteroseksüellerde ve intravenöz ilaç kullanıcılarında gösterildikten sonra bu fikirden vazgeçilmiştir (20,21).

1983 yılında servikal lenfadenomegalisi olan bir hastanın lenf gangliyonundan insan T-lenfotropik virus (HTLV) ailesinden olan ancak diğer HTLV'lerden farklı yeni bir virus izole edilmiş ve AIDS'in etkeni olabileceği bildirilmiştir. Daha sonra araştırmacılar bu virustan 'lenfadenomegaliyle ilişkili virus' olarak söz etmişlerdir (22). 1984 yılında Gallo ve arkadaşları AIDS hastalarından izole ettikleri virusun T lenfositlerine yatkınlığı olduğunu göstermiş ve bu grubun üçüncü üyesi olduğu için HTLV-III olarak adlandırmışlardır (23). Ayrıca San Francisco'da bir grup AIDS hastasından izole edilen diğer bir virus AIDS'le ilişkili retrovirus olarak tanımlanmıştır (24). Araştırmacılar tarafından tanımlanan üç virusun da aynı olduğu anlaşıldıktan sonra virus önce HIV, sonra HIV-1 olarak adlandırılmıştır. 1986 yılında Afrika'nın batısındaki ülkelerinde etken olan, HIV-1'le ilişkili ancak immünolojik olarak farklı olan HIV-2 tanımlanmıştır (25). Yapılan bu çalışmalar nedeniyle 2008 yılında Fransız Luc Montagnier ve Françoise Barré-Sinoussi tıp alanında Nobel ödülüne layık görülmüştür (26). Sonrasında yapılan retrospektif çalışmalarda virus en eski olarak 1959'da Afrika'da yaşayan insanların serum ve doku örneklerinde gösterilmiştir (27).

1985 yılında HIV antikörlerinin saptanması için geliştirilen enzim immünoessey (EIA) testi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış, 1987'de de ilk antiretroviral ilaç olan AZT tedavi onayı almıştır. Hastalarda günlük 1500 mg AZT kullanımı HIV infeksiyonunda uzun süreli viral baskılanmayı sağlayamasa da belirti ve bulguları geçici olarak azaltmış, AIDS gelişimini az da olsa geciktirmiştir. Yıllar içerisinde didanozin (ddI), zalsitabin, stavudin (d4T) ve lamivudin (3TC) gibi diğer NRTI'lar piyasaya sunulmuş, 1996 yılında PI'ların keşfiyle HAART gündeme

gelmiştir (2). Araştırmacılar NRTI sınıfından iki ilaçla PI temsilcisi indinavirin (IDV) kombine kullanımının önemli yararlarını göstermiş, bu konsept hızlıca klinik pratiğe girdikten sonra AIDS olgularında, buna bağlı hastaneye yatışlarda ve ölümlerde %60-80 azalma görülmüştür (3,4). Öte yandan yıllar içerisinde giderek daha etkin, kullanımı daha kolay, daha az istenmeyen etkiye sahip ve genetik bariyeri daha yüksek çok sayıda antiretroviral ilaç geliştirilmiş ve günümüzde tek tabletle tedavi gündeme gelmiştir (28).

## 2.2. Epidemiyoloji ve Bulaşma Yolları

**2.2.1. Epidemiyoloji:** HIV enfeksiyonu tanımlandığından bu yana 3 dekattan fazla geçmiş olup, başlangıçta göreceli olarak sınırlı olsa da, 25 milyon insanın ölümüne neden olarak 20. yüzyılın en kötü salgınına oluşturmuştur. Salgın hız kesmeye başlamakla birlikte 65 milyon insanın etkilendiği bu enfeksiyon günümüzde hala önemini korumaktadır (29).

Moleküler filogenetik çalışmalar sonucunda farklı primat lentivirusları keşfedilmiş ve bunların HIV'le ilişkisi belirlenmiştir. Maymunlarda hastalık yapan bu virüslere insan virüslerinden ayırmak için 'simian immunodeficiency virus (SIV)' denmiştir. HIV-1'in şempanzelerden, HIV-2'nin gri mangabey maymunlarından insanlara zoonotik olarak geçtiği düşünülmüştür. Ayrıca Afrika genelinde maymunları enfekte eden tüm SIV suşlarının 32000-78000 yıl önce aynı atadan ayrıldıklarına inanılmaktadır. Daha az virulan olan HIV-2 daha çok Afrika'nın batısında görülmekte, tüm HIV enfeksiyonlarının %5'ini oluşturmaktadır. HIV enfeksiyonlarının çoğunu HIV-1 oluşturmakta, *gag* ve *env* genlerindeki dizi farklılıklarına göre 4 gruba ayrılmaktadır: M, N, O ve P. M grubu dünyada %98 oranında en sık görülen HIV-1 grubudur. En geniş yayılıma sahip olan M grubunun 9 alt grubu (A, B, C, D, F, G, H, J ve K) ve günümüzde tanımlanmış 49 rekombinant formu vardır. C alt grubu HIV-1 enfeksiyonlarının yarısını oluşturup en sık Afrika'nın güneyinde ve Hindistan 'da görülürken, B alt grubu Amerika, Avrupa ve Avustralya'da sık görülmektedir (30). Ülkemizde de en yaygın görülen B alt grubudur (31).

Tüm dünyada HIV'le enfekte insanların 3/4'ü Sahra Altı Afrika'da yaşamaktadır. Bu bölgede hastalığın bulaşması genellikle heteroseksüel temasla olmakta, hastaların %58'ini kadınlar oluşturmaktadır. Afrika'da HIV enfeksiyonunun genel prevalansı %4.7 iken, bazı ülkelerinde bu oran %25'e yükselmektedir. Sahra Altı Afrika'dan sonra en yüksek prevalansa sahip olan bölge Karayipler'dir. Bu bölgenin HIV'le enfekte nüfusunun %50'si Haiti'de bulunmaktadır. En yüksek prevalans %3.2 ile Bahamalar'dadır. Bu bölgede enfeksiyon en sık homoseksüel yolla geçer. Asya bölgesi %0.6 ile daha düşük prevalansa sahiptir. Dünya

nüfusunun yaklaşık yarısının yaşadığı bu bölgede 4.8 milyon hasta yaşamakta, olguların neredeyse yarısını Hindistan'da yaşayanlar oluşturmaktadır. 2013 yılının sonunda Amerika'da 1.2 milyon kişi infekte olmuştur. Burada hastaların çoğunu erkeklerle seks yapan erkekler ('men sex with men', MSM) oluşturmaktadır. 2011 yılında yeni tanı alan hastaların %65'i MSM'dir. Avrupa'da (Rusya dahil) 2013 yılı sonunda 1.7 milyon HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Aynı yılda yeni tanı alan 136 235 hasta olmuştur (15.7 yeni hasta/100 000 kişi). 2004 yılıyla kıyaslandığında bu oranda %80 artış görülmüştür. Bu oran Avrupa'nın doğusunda 41.2/100 000 iken Avrupa'nın batısında 2.2/100 000'dir. Avrupa'nın batısında ve ortasında en sık bulaşma yolları sırasıyla homoseksüel ve heteroseksüel temas iken, bu Avrupa'nın doğusunda heteroseksüel temas ve intravenöz ilaç kullanımınıdır (29,32).

UNAIDS 2016 verilerine göre (5):

- Günümüzde 36.9 milyon HIV-pozitif hasta (34.3 milyon erişkin, 2.6 milyon çocuk) yaşamaktadır.
- 17 milyon HIV-pozitif hasta ART almaktadır.
- 17.1 milyon insan HIV enfeksiyonu olduğunu bilmiyor, yaklaşık 22 milyon insan ART'ye erişememektedir.
- 2014 yılında yaklaşık 2.1 milyon yeni HIV enfeksiyonu, 1.2 milyon AIDS'le ilişkili ölüm görülmüştür.
- 2000 yılından bu yana yeni HIV enfeksiyonlarında %35 azalma vardır.
- Ölümlerde, pik yaptığı 2004 yılıyla kıyaslandığında, ölümlerde %43 azalma vardır.
- 2010 yılıyla karşılaştırıldığında ART'ye erişimde %84 artış vardır.
- 2030 yılında AIDS epidemisinin sonlandırılması hedeflenmektedir.

Türkiye'de ilk olgu 1985 yılında görülmüş, sonraki yıllarda olgu sayıları artmıştır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THSK), Haziran 2015 verilerine göre ülkemizde 10 475 HIV hastası görülmüştür. Bu olgularda bulaşma yolu %42'sinde heteroseksüel temas, %11.4'ünde homoseksüel temas, %2'sinde intravenöz ilaç kullanımı, %0.6'sında nozokomiyal bulaşma olarak belirtilmiş olup, olguların %42'sinin bulaşma yolu bilinmemektedir. 2015 yılında yeni tanı alan olgu sayısı 1725'tir. Olguların %70'i 20-50 yaş aralığında olup, %83'ünü erkekler oluşturmaktadır (33).

**2.2.2. Bulaşma Yolları:** HIV, kan ve kan ürünleri, sperm ya da diğer genital salgılar üzerinden insandan insana bulaşır. Ayrıca plasenta ya da süt yoluyla anneden bebeğe bulaşabilir. Bu virus oldukça duyarlıdır ve vücut dışında havada ve suda uzun süre yaşayamaz. Bu nedenle bulaşması için vücut sıvılarının doğrudan teması gerekir. Sifilis, yumuşak şankr, genital herpes, gonore ve klamidyaya enfeksiyonları gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların yol açtığı ülserler ve doku bozuklukları HIV bulaşma riskini artırır. Sünnetsiz olmak da HIV bulaşma riskini artıran durumlardandır (1).

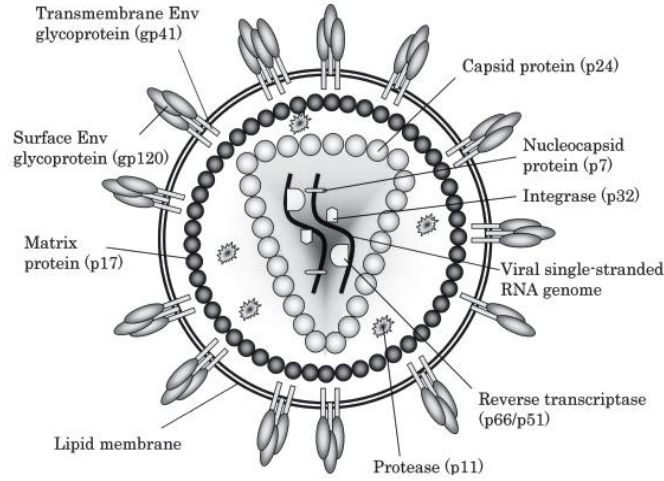
- **Cinsel ilişki:** Vaginal, anal ya da oral seks sırasında gerçekleşebilir. Dünyadaki HIV enfeksiyonlarının %80'inden fazlası heteroseksüel temaslara bulaşmıştır; hastaların %50'sini de kadınlar oluşturmaktadır. Şu anda ise dünyada en yaygın bulaşma yolu homoseksüel cinsel ilişkidir. Korunmasız anal ilişki sırasında HIV bulaşma riski, korunmasız vaginal ilişkiden daha yüksektir.
- **Kan nakli ve ortak şırınga kullanımı:** HIV'in, şırıngalarını ortak kullanan damardan uyuşturucu bağımlıları arasında yayılma oranı oldukça yüksektir. Geçmişte birçok hemofili hastası da kontrolsüz olarak uygulanan kan ürünleriyle enfekte olmuştur. Günümüzde ise gerek geliştirilen saptama yöntemleri gerekse uygulanan fraksiyonasyon yöntemleri, HIV'in kan ve kan ürünlerinin nakliyle bulaşması riskini oldukça azaltmıştır. HIV'in sağlık personeline kontamine iğnelerin batması sonucu bulaştığı da çok nadiren görülmektedir.
- **Anne sütü ve plasenta:** HIV, plasenta ya da süt yoluyla virüsü taşıyan anneden bebeğine bulaşır. Günümüzde doğuma yakın dönemlerde anneye ve bebeğe uygulanan ART'yle bebeğin enfeksiyona yakalanma riski azaltılmaktadır.

### 2.3. Genel Mikrobiyolojik Özellikleri

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirus cinsinde sınıflandırılır. 'lente-' Latince yavaş anlamına gelir. Tipik olarak uzun bir inkübasyon dönemi gösterir; kronik bir hastalık ve persistan bir viral replikasyon söz konusudur. HIV'in, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki türü vardır. HIV-1 daha virülan olup dünya çapındaki AIDS pandemisinden sorumluyken, HIV-2 daha az virülandır ve sınırlı bir coğrafi dağılım gösterir.

**2.3.1. Yapı ve Genomik Organizasyon:** HIV, pozitif polariteli, zarflı, sferik bir RNA (Ribonükleik Asid) virusudur. Olgun viral partiküllerin çapı 100-150 nm'dir. Genomu içeren koni şeklindeki nükleokapsid lipid membranla çevrelenir. Yapısal proteinlerle çevrili olan nükleokapsidde 10 kb uzunluğunda birbirinin eşi iki adet tek iplikli RNA bulunur. Kapsid

içerisinde aynı zamanda iki tane HIV revers transkriptaz (RT) enzimi bulunur. Retroviruslar, genetik bilgilerini bu enzimi kullanarak dönüştürme yeteneğine sahiptir. RT enzimi RNA genomunu çift iplikli DNA (Deoksiribonükleik Asid) haline çevirir. Bu DNA daha sonra infekte hücre kromozomuna integre edilir ve ‘provirus’ adını alır. HIV genomu *gag*, *pol* ve *env* olarak üç gen bölgesi içerir; bu genler sırasıyla yapısal proteinleri, viral enzimleri ve zarf glikoproteinlerini kodlar. Bunlara ek olarak transkripsiyonel aktivatör (*tat*), viral ekspresyon düzenleyicisi (*rev*) ve *vif*, *vpr*, *vpu* ve *nef* gibi birkaç protein için açık okuma çerçeveleri (‘open reading frames’) içerir. Viral zarf yüzeyinden dışarıya doğru yönelmiş kompleks proteinler birer çıkıntı gibi uzanır (Şekil 1) (30). Bu çıkıntılar HIV’in konak hücreye bağlanmasını sağlayan donanımlardır. Her HIV partikülü ortalama 72 adet çıkıntıya sahiptir. Her bir çıkıntı gövde ve başlık olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Her bir gövde üç transmembran glikoprotein (gp41) ve her bir başlık üç yüzey glikoproteininden (gp120) oluşur. Bunlar non-kovalan bağlarla birleşmiş haldedir.



**Şekil 1. Olgun HIV viriyonunda viral proteinlerin lokalizasyonu (30)**

HIV-1 ve HIV-2'nin genomik organizasyonu benzerdir. Analizler HIV-1'in ayırt edici *vpu* geni, HIV-2'nin ise *vpx* geni taşıdığını göstermiştir. Ancak protein içerikleri farklılık gösterir. Bunların en dikkat çekici olanları, HIV-1'in dış zarf ve transmembran glikoproteinleri gp160 ve gp41 yerine HIV-2'de gp125 ve gp36, HIV-1'in çekirdek proteinleri p24 ve p17 yerine HIV-2'de p26 ve p16'nın bulunmasıdır. Prekürsör bir glikoprotein olan gp160 Golgi aparatında bulunan proteaz enzimleri aracılığıyla gp41 ve gp120'yi oluşturmak üzere ikiye ayrılır. Gp41 önce hücre membranının içerisindeki

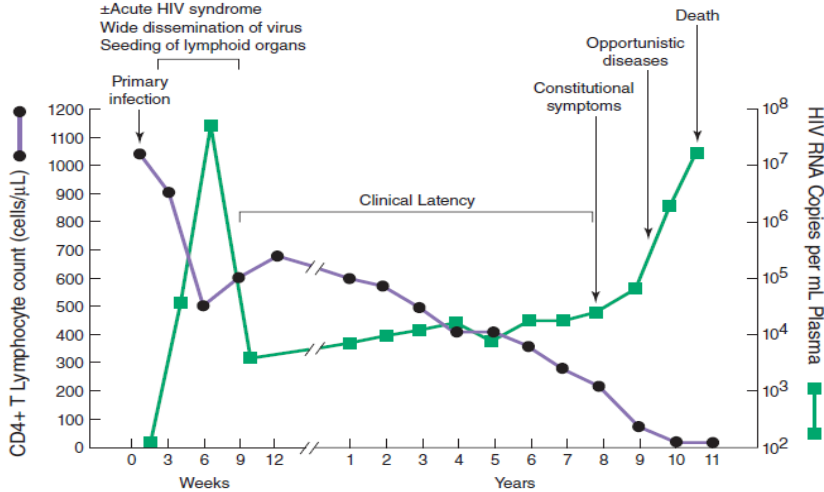
glikoprotein kompleksine sonra virusun zarfına bağlanır. Gp120 hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma bölgesi taşır. HIV bu bölge aracılığıyla başta CD4+ T lenfositlerine ve koreseptörlere bağlanır. Viral zarf ve hücre membranının füzyonunu ise gp41 sağlar. Majör yapısal proteinlerden olan p24 ve p17'de kapsid ve çevresindeki matriksin temel elemanlarıdır (30,34).

**2.3.2. Replikasyon Siklusu:** Replikasyon virusun gp120 ile duyarlı hücrelerin yüzeyindeki CD4 hedefine tutunmasıyla başlar. Bu bağlanma gp120'de yapısal değişikliğe neden olur; bu da virusun diğer hücrel koreseptörler olan CXCR4 ve CCR5'le etkileşimini sağlar. Kemokin reseptörler olan koreseptörlerle etkileşim membran füzyonu ve hücreye virusun girmesi için gereklidir. HIV izolatları füzyon testlerinde kullandıkları kemokin reseptörlerine göre sınıflandırılmıştır. CXCR4 ve CCR5 fizyolojik önemi olan koreseptörlerdir. CXCR4 reseptörlerini kullanan, X4 olarak adlandırılan viruslar sıklıkla T-hücre tropiktirler; sinsisyum oluşturarak sitopatik etki gösterirler; replikasyon hızları yüksektir. CCR5 reseptörlerini kullanan izolatlar makrofaj tropiktirler. R5 olarak adlandırılan bu suşlar sinsisyum oluşturmazlar ve replikasyon hızları yavaştır. Hem T hücresi hem de makrofaj tropik suşlar da vardır. HIV ve retroviruslar diğer zarflı virüslardan farklı olarak endositoz yerine viral membranın konak hücre membranıyla füzyonu sonucu hücre içine girerler. HIV partikülleri replikasyonda esas rol oynayan RT enzimini taşırlar. RT enzimi, cDNA sentezini sağlayan RNA'ya bağımlı DNA polimeraz, RNA'yı cDNA-RNA kompleksinden ayıran RNaz ve cDNA ipliğinin duplikasyonunu sağlayan DNA'ya bağımlı DNA polimeraz özelliğine sahiptir. Revers transkripsiyon sonrası HIV genomu hücre çekirdeğine taşınır, burada viral integras enzimiyle konak DNA'sına integre olur. Bu integre olmuş retroviral DNA genomu provirus olarak adlandırılır. cDNA viral RNA sentezi için bir şablon oluşturur. HIV transkripsiyonu ve gen ekspresyonunun aktive edilmesi, hücre transkripsiyon faktörleri ve *tat*, *rev*, *nef* ve *vpr*'yi içeren viral düzenleyici genler tarafından düzenlenir. Düzenleyici genlerden *tat* ve *rev* viral replikasyon hızını büyük oranda etkileyen genlerdir. Replikasyon siklusunun sonunda, yeni hedef hücreleri infekte edecek olan viriyon bir araya getirilir ve hücre membranından tomurcuklanarak salınır (30,34).

## 2.4. Doğal Seyir, Sınıflama, Klinik Tablolar

**2.4.1. Doğal Seyir:** HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi hücrelerini infekte eden kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalığın klinik gidişinde uzun süren latent bir dönem olmasına karşın enfeksiyon virolojik yönden latent değildir. Tedavisiz kalan olguların çoğu bağışıklık

yetmezliği ve buna bağlı gelişen infeksiyonlarla malignitelerden ölmektedir. İnfeksiyon edinildikten sonra bazı hastalarda 'akut retroviral sendrom' olarak adlandırılan bir tablo görülebilir. Bu sendrom başlıca lenfadenomegali, ateş, makülopapüler döküntü ve myaljiyle nitelenir ve genelde dört haftadan uzun sürmez. Bu tablodan sonra birkaç yıl boyunca hastalar asemptomatik evreye girerler. Tedavisiz kalan hastalarda ortalama 8-10 yıl içinde AIDS'i tanımlayıcı durumlar gelişir ve hastalar kaybedilir (2). İnfeksiyonun doğal seyri Şekil 2'de görülmektedir (35). HIV RNA düzeyleri virusun bulaşmasından kısa süre sonra oldukça yüksek değerlere ulaşır; genellikle de HIV'e karşı gelişen antikorlardan sonra maksimum değerinin %1'inin altına düşer ve yıllarca stabil olarak seyredebilir. Bu düzey viral ayar noktası ('viral set point') olarak adlandırılır. Viral ayar noktasının düzeyi hastalığın ilerleme hızını belirler; yüksek olması CD4+ T lenfosit sayısında hızla düşüşe neden olur. HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin altında olan çoğu hastada primer infeksiyondan neredeyse 12 yıl sonra bile AIDS tablosu gelişmezken, viral yükü 100 000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastaların %80'inden fazlasında iki yıl içinde AIDS gelişmektedir (2). İlk yıldan sonra CD4+ T lenfosit sayısındaki düşüş yılda ortalama 30-90 hücre/ $\mu$ l'dir. AIDS'e ilerleme süresi bu nedenle oldukça değişkendir. Günümüzde etkin ART'yle hastalığın doğal seyri ve yaşam süresi değişerek ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış, yaşam beklentisi genel popülasyonla neredeyse aynı hale gelmiştir. Özellikle HAART'ın kullanıma girmesinden sonra AIDS, AIDS'i tanımlayıcı durumlar ve hastaneye yatışlarda %60-80 azalma görülmüştür (36,37).



Şekil 2. HIV infeksiyonunun doğal seyri (35)

**2.4.2. Sınıflama:** CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 1993 yılında yaptığı sınıflamayla CD4+ T lenfosit sayı ve klinik bulguları birlikte kullanarak infeksiyonun prognozunu değerlendirilmesinde kolaylık sağlamıştır (Tablo 1) (38). Günümdede halen kullanılmakta olan bu sınıflama 2008 yılında gözden geçirilerek daha sade bir hal almış, durumu bilinmeyen hastalar için de yeni bir evre tanımlanmıştır (Tablo 2) (39). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı sınıflama ise 1990 yılında tanımlanıp, 2007 yılında güncellenmiştir (40). DSÖ sınıflaması hastaların izlem ve tedavisi için daha çok olanakları kısıtlı bölgelerde klinik bulgulara dayanılarak yapılan bir sınıflamadır.

**Tablo 1. Erişkinler İçin HIV İnfeksiyonu Sınıflaması (CDC, 1993) (38)**

Semptomlar/ CD4+ T lenfosit sayısı	Aseptomatik ya da akut HIV infeksiyonu	Semptomatik (kategori A ve C'ye girmeyen durumlar)	AIDS'i tanımlayıcı durum*
≥500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

\*AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2. Erişkinler İçin HIV İnfeksiyonu Sınıflaması (CDC, 2008) (39)**

Evre	AIDS'i tanımlayıcı durum*	CD4+ T lenfosit sayı ya da oranı
1	Yok	≥500/μl ya da ≥%29
2	Yok	200-499/μl ya da %14-28
3	Dokümanate AIDS'i tanımlayıcı durum	<200/μl ya da <%14
Bilinmeyen	Bilgi yok	Bilgi yok

\*AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri (38,39)**

<p><b>Kategori A: Aseptomatik HIV infeksiyonu</b></p> <p>Akut retroviral sendrom Persistan jeneralize lenfadenomegali</p>
<p><b>Kategori B: Semptomatik HIV infeksiyonu</b></p> <p>Basilli anjiyomatöz Orofaringeal kandidiyaz Tedaviye az yanıt veren vulvovajinal kandidiyaz Servikal displazi/karsinoma in situ Konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal, kilo kaybı gibi) Oral tüylü lökoplaki Herpes zoster (en az iki epizod, birden fazla dermatomda) İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tubo-ovaryen apseyle komplike olan) Periferik nöropati</p>
<p><b>Kategori C: AIDS'i tanımlayıcı durumlar</b></p> <p>Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazı Özofageal kandidiyaz Sitomegalovirus infeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç) Sitomegalovirus retiniti (görme kaybıyla birlikte) HIV'e bağlı ensefalopati Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni ya da özofajit Disemine ya da akciğer dışı histoplazmoz Kronik intestinal isosporiyaz (&gt;1 ay) Kaposi sarkomu Disemine ya da akciğer dışı koksidiyoidomikoz Akciğer dışı kriptokok infeksiyonu Kronik intestinal kriptosporidiyoz (&gt; 1 ay) Burkitt lenfoması İmmünoblastik lenfoma Primer MSS lenfoması Disemine MAC ya da <i>Mycobacterium kansasii</i> infeksiyonu İdantifiye edilemeyen diğer <i>Mycobacterium</i> türlerinin infeksiyonu <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Yineleyen pnömoniler (yılda ikiden fazla) Progresif multifokal lökoensefalopati Yineleyen <i>Salmonella</i> sepsisi Tüberküloz Kraniyal toksoplazmoz HIV tükenmişlik sendromu İnvazif serviks kanseri</p>

**2.4.3. Klinik Tablolar:** HIV'in bulaşmasıyla oluşan infeksiyon, asemptomatik tablodan, fırsatçı hastalıkların yaşamı tehdit ettiği ağır klinik tablolara kadar geniş bir spektrum göstermektedir. AIDS tablosu virusun alınmasından sonra viral replikasyonun sürekliliği nedeniyle hücrel immünitinin progresif olarak baskılanmasından oluşur. Klinik tabloların seyri yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi özellikler ve kişisel alışkanlıklar gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. İnfeksiyon başlıca üç evrede incelenir:

- Viral bulaşma
- Akut HIV infeksiyonu (primer HIV infeksiyonu ya da serokonversiyon)
- Kronik HIV infeksiyonu
  - \* Asemptomatik dönem
  - \* Erken semptomatik HIV infeksiyonu
  - \* AIDS (CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/μl ya da AIDS'i tanımlayıcı durum)
  - \* İleri HIV infeksiyonu (CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/μl)

**Viral bulaşma:** HIV infeksiyonu cinsel temasla, parenteral yolla ya da perinatal olarak bulaşır. CDC'ye bildirilen olguların %4'ünde bulaşma yolu belirlenememiştir. HIV bulaşmasında tanımlanan risk faktörleri, viral yükün fazla olması (örneğin akut infeksiyon), riskli cinsel davranışlar (örneğin anal alıcı seks, kişinin çok sayıda cinsel partnerinin olması), cinsel yolla bulaşan hastalıklar, sünnetsiz olmak ve kişinin partneriyle benzer HLA (Human Leukocyte Antigen) sınıfına sahip olmasıdır (1). Yapılan bir çalışmada serodiskordan çiftler arasında infeksiyonun bulaşmasında çiftlerin HLA-B alleli taşıması riski artırmıştır (41).

**Akut HIV infeksiyonu:** Akut retroviral sendrom, primer HIV infeksiyonu ya da erken HIV infeksiyonu olarak da bilinir. Bu tanımlardan akut HIV infeksiyonu semptomatik erken HIV infeksiyonu olarak kabul edilebilir. Erken HIV infeksiyonu da virus bulaştıktan sonraki ilk altı aylık dönemi içerir. Hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da akut dönemde mononükleoz benzeri bir tabloyla karşılaşılabilir. Ateş, lenfadenomegali, boğaz ağrısı, döküntü, myalji, artralji, ishal, baş ağrısı, lökopeni ve trombositopeni sık görülen belirti ve bulgulardır. Bu tabloda viral yük genellikle 100 000 kopya/ml'nin üstündedir. Bağışıklık sisteminin etkisiyle viral yük azalmaya başlar ve altı aydan sonra düşük düzeyde, bir logdan az oynamalarla uzunca bir dönem dengede kalır. CD4+ T lenfosit sayısında geçici bir düşme vardır; sonrasında normale yakın düzeylere ulaşır. Erken HIV infeksiyonunun semptomatik olması ve semptomların 14 günden fazla sürdüğü hastalarda AIDS tablosuna ilerleyiş daha

hızlıdır (42,43). Serokonversiyon, HIV antijenlerine yönelik antikorların ortaya çıkmasıdır. Testler daha duyarlı hale geldikçe çoğu HIV-pozitif hasta erken infeksiyon dönemindeyken (ilk altı ay) tanınabilir hale gelmiştir.

**Kronik HIV infeksiyonu:** Viral yükün stabil olduğu, CD4+ T lenfosit sayısında ilerleyici azalmanın görüldüğü dönemdir. Asemptomatik dönem, erken semptomatik dönem, AIDS ve ileri HIV infeksiyonu bu dönemde görülür. HIV bulaşmasından AIDS tablosuna ilerleme için geçen süre ortalama 8-10 yıldır (42). Bir grup hasta HIV’i kontrol altında tutarak çok uzun süre herhangi bir klinik bozulma göstermez; bunlarda CD4+ T lenfosit sayıları sabit kalırken viral yüklerinin de düşük düzeyde (<10 000 kopya/ml) olduğu gözlenir (‘long-term nonprogressors’). Tüm hasta popülasyonunun %0.5’ini oluşturan bu grupta 20 yıl geçmesine karşın AIDS tablosu görülmemiştir. Başka bir grup hastada da oldukça duyarlı tanısal testlere karşın viremi saptanmaz (‘elite controllers’) (44,45).

- **Asemptomatik dönem:** Bu dönem boyunca hastaların büyük çoğunluğunun herhangi bir semptomu yokken fizik muayenelerinde vücutta yaygın lenfadenomegaliler dikkat çeker. Persistan yaygın lenfadenomegali inguinal bölge dışında iki ya da daha fazla bölgede en az 3-6 aydır süren ve başka bir nedenle açıklanamayan lenfadenomegaliler olarak tanımlanır. Fizik muayenede genellikle 0.5-2 cm çapında, simetrik, hareketli, ağrısız ve lastik kıvamında olan lenf gangliyonları daha çok anterior ve posterior servikal, submandibuler, oksipital ve aksiller zincirde saptanır. Ciddi immünoşüpresyonu olmayan ya da başka klinik semptomların olmadığı HIV-pozitif hastalarda simetrik lenfadenomegalilerin ileri incelemesine gerek yoktur (42).
- **Erken semptomatik HIV infeksiyonu:** Çoğu hasta CD4+ T lenfosit sayıları 200/µl’nin altına inene kadar klinik olarak iyilik halini sürdürse de, bazı hastalarda daha erken dönemde HIV infeksiyonuyla ilişkilendirilen semptom ve bulgular gelişir (Tablo 3). Bulguların çoğu deri ve mukozalarda ortaya çıkar. Yineleyen ve sürmekte olan oral ve vaginal kandidiyaz, oral tüylü lökoplaki, zona, folikülit, seboreik dermatit, erken semptomatik dönemde görülen tablolardandır. Bu hastalarda pnömokoksik pnömoni ve diğer bakteriyel infeksiyonların da sıklığı artmıştır. Çoğu hastada subfebril ateş, halsizlik, gece terlemesi gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Yine bu dönemde HIV infeksiyonunun infeksiyöz

olmayan kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik ve endokrinolojik komplikasyonlarına bağlı yakınma ve bulgular görülür (42).

- **AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu:** AIDS kronik HIV enfeksiyonunda CD4+ T lenfosit sayısındaki düşüşün bir sonucudur. CD4+ T lenfosit sayısının  $<200/\mu\text{l}$  olmasıyla ya da CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak AIDS'i tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonlar, kanserler gibi klinik durumların görülmesiyle nitelenir (Tablo 3) (38,39). CD4+ T lenfosit sayısının  $50/\mu\text{l}$ 'nin altına indiği evre ileri HIV enfeksiyonu olarak kabul edilebilir. Yapılan bir çalışmada AIDS'i tanımlayıcı durumların CD4+ T lenfosit sayısı ortalama  $67/\mu\text{l}$  iken geliştiği gözlemlenmiştir. Aynı hasta grubunun %10'unda ise CD4+ T lenfosit sayısı  $200/\mu\text{l}$ 'nin üzerindeyken AIDS'i tanımlayıcı durumlar gelişmiştir. Disemine MAC (*Mycobacterium avium complex*) enfeksiyonu ve sitomegalovirus enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar genellikle CD4+ T lenfosit sayısı  $<50/\mu\text{l}$  olduğunda gelişir (30). PCP en sık karşılaşılan AIDS'i tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyondur. HAART çağı öncesinde yapılan bir çalışmada AIDS'i tanımlayıcı fırsatçı durumun eşlik ettiği 12 982 hastada %35.9 oranla PCP en sık görülen fırsatçı enfeksiyonken, bunu sırasıyla özofageal kandidiyaz, Kaposi sarkomu, HIV tükenmişlik sendromu ve disemine MAC enfeksiyonu (sırasıyla %12.4, %11.6, %7.8, %6.4) izlemiştir (46). *M.tuberculosis* enfeksiyonları HIV enfeksiyonunun her döneminde görülebilse de bu dönemde sıklığı artar.

## 2.5. Tanı

Klinik belirti ve bulgularla kan tablosundaki değişiklikler (lenfopeni) HIV enfeksiyonu tanısını koymada yeterli değildir. Bunun için serolojik testlere ve bazen ek testlere gereksinim vardır. HIV'in laboratuvar tanısı virusun izolasyonu, antiviral antikorların serolojik olarak gösterilmesi, viral nükleik asid ve antijenlerinin ölçümü esasına dayanarak üç şekilde konur. HIV kültürü periferik kan lökositlerinden yapılabilir. Kültür zahmetli ve pahalı bir yöntem olduğundan virusun gösterilmesi için daha çok PZR gibi amplifikasyon testleri kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan birinci ve ikinci kuşak EIA testleriyle HIV enfeksiyonu ancak serokonversiyon geliştikten sonra saptanabilmektedir. IgM antikorlarını saptayabildiği için üçüncü kuşak testler ise enfeksiyonu daha erken gösterir. Yeni geliştirilen dördüncü kuşak EIA testleri p24 antijeni ve HIV antikorlarını birlikte gösterebildiği için serokonversiyondan önce enfeksiyonu tanır. Uygun bir şekilde kullanıldığında EIA testlerinin

duyarlılık ve özgüllüğü %98'i bulur. Pozitif saptanan HIV testi ikinci bir EIA testi yapılarak doğrulanmalıdır. İkinci test de pozitifse yalancı pozitif EIA sonuçlarını ekarte etmek için doğrulama testi yapılmalıdır. En sık doğrulama testi olarak kullanılan "Western Blot" tekniği, spesifik antikorları kullanarak solüsyonda HIV proteinlerinin (p24, gp41, gp120, gp160) niteliksel ve niceliksel gösterilmesini sağlayan bir yöntemdir. Erken HIV enfeksiyonunun en sağlam kanıtı ise EIA ile antikor saptanamayan hastalarda viral replikasyonun PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile gösterilmesidir (Tablo 4) (36). Plazma HIV RNA düzeyleri hastalığın seyrini ve antiviral tedavi etkinliğini izlemek için önemli bir göstergedir. HIV enfeksiyonu olan annelerden doğan bebeklerde erken tanıda anneden geçen maternal antikorlar doğru ve kesin bilgi sağlayamayacağından yenidoğanlarda plazma HIV RNA ile değerlendirme yapılmalıdır (30,35).

**Tablo 4. HIV Tanı Testlerinin Enfeksiyonu İzleyerek Pozitifleşme Süreleri (36)**

Test	Saptanan	Ortalama pozitifleşme süresi (gün)
İmmünolojik testler- EIA	IgG antikor (1. ve 2. kuşak)	25-45 gün
	IgM ve IgG antikor (3.kuşak)	20-30 gün
	IgM ve IgG antikor ve p24 antijeni (4.kuşak)	15-20 gün
Western Blot	IgM ve IgG antikor	45-60 gün
PZR	RNA	5-15 gün

## 2.6. Antiretroviral Tedavi (ART) ve Prognoz

HIV enfeksiyonu ART'yle kronik ve yönetilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Enfeksiyona karşı etkili kombinasyon tedavisi 1996'dan beri gelişmektedir. Günümüzde ilaç kullanımı daha kolay, tolere edilebilir ve çok ilaca karşı dirençli virüslere bile etkilidir. ART'nin temel hedefleri, HIV'le ilişkili morbiditeyi azaltmak ve kaliteli yaşam süresini uzatmak, immünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve korumak, plazma HIV RNA düzeyini saptanamayacak düzeye getirip uzun süre baskılamak ve HIV'in bulaşmasını önlemektir. Tedavideki olumlu gelişmelere karşın yeni tanı konan HIV-pozitif hastalar ve bu hastalarda süren morbidite ve mortalite ekonomik ve sosyal engellere dayanmaktadır. Tedaviye uyum sorunu da bu durumu olumsuz etkiler. HIV enfeksiyonu olan hastanın ilk değerlendirilmesinde yapılması gereken testler arasında anti-HIV, CD4+ T lenfosit sayısı, HIV RNA düzeyi, tam

kan sayımı, açlık kan glukozu, kreatinin, AST (Aspartat aminotransferaz) ve ALT (Alanin aminotransferaz) düzeyleri, lipid profili, tam idrar tahlili, hepatit A, B, ve C serolojisinin yanı sıra genotipik direnç testi yer alır. Viral süpresyonun sağlanması en az iki, tercihen üç aktif antiviral ilaçla olur. Tedavi rejimi, hasta özelliklerine ve başlangıçtaki direnç testi sonuçlarına göre belirlenir. Daha önce tedavi görmemiş hastaların tedavisinde ART'yle 12-24 haftada viral yük saptanamayacak düzeylere düşer. Uyum sorunu nedeniyle bu oran %90 dolaylarındadır (6). ART'yle yeterli viral süpresyon sağlandığında CD4+ T lenfosit sayısında her yıl ortalama 100-150 hücre/ $\mu$ l artışı olmaktadır. Bu artış en belirgin ilk üç ayda gerçekleşmekte, belli bir pik değerine ulaşıncaya kadar birkaç yıl sürmektedir (47).

**2.6.1. ART'ye Başlama Zamanı:** Yakın zamana kadar semptomatik ve bazı özel hasta grupları dışında asemptomatik hasta grubunda tedaviye başlama zamanı CD4+ T lenfosit sayısına göre belirlenmekteydi. 2015'in ikinci yarısında ardışık olarak yayımlanan iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, tedaviye başlama zamanıyla ilgili ölçütlerde değişikliğe gidilmesine neden olmuştur. START ve TEMPRANO çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde CD4+ T lenfosit sayısı  $>500/\mu$ l olan hastalarda ART'ye başlanmasının tedaviyi ertelemeye üstün olduğu, erken tedavi başlanan grupta AIDS'le ilişkili ya da ilişkili olmayan ciddi hastalıkların anlamlı oranda daha düşük olarak saptandığı ve mortalite oranının da daha düşük olduğu görülmüştür (48,49). Bu sonuçlar doğrultusunda ABD Sağlık Bakanlığı (DHHS) başta olmak üzere Avrupa Klinik AIDS Derneği (EACS), İngiliz HIV Derneği (BHIVA) ve DSÖ dahil tüm kurumlar asemptomatik hastalarda da CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız ART başlanması gerektiği önerisini yüksek kanıt düzeyinde rehberlerine eklemiştir (6-9). Bunun yanında tedavinin acilen başlanması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır (6):

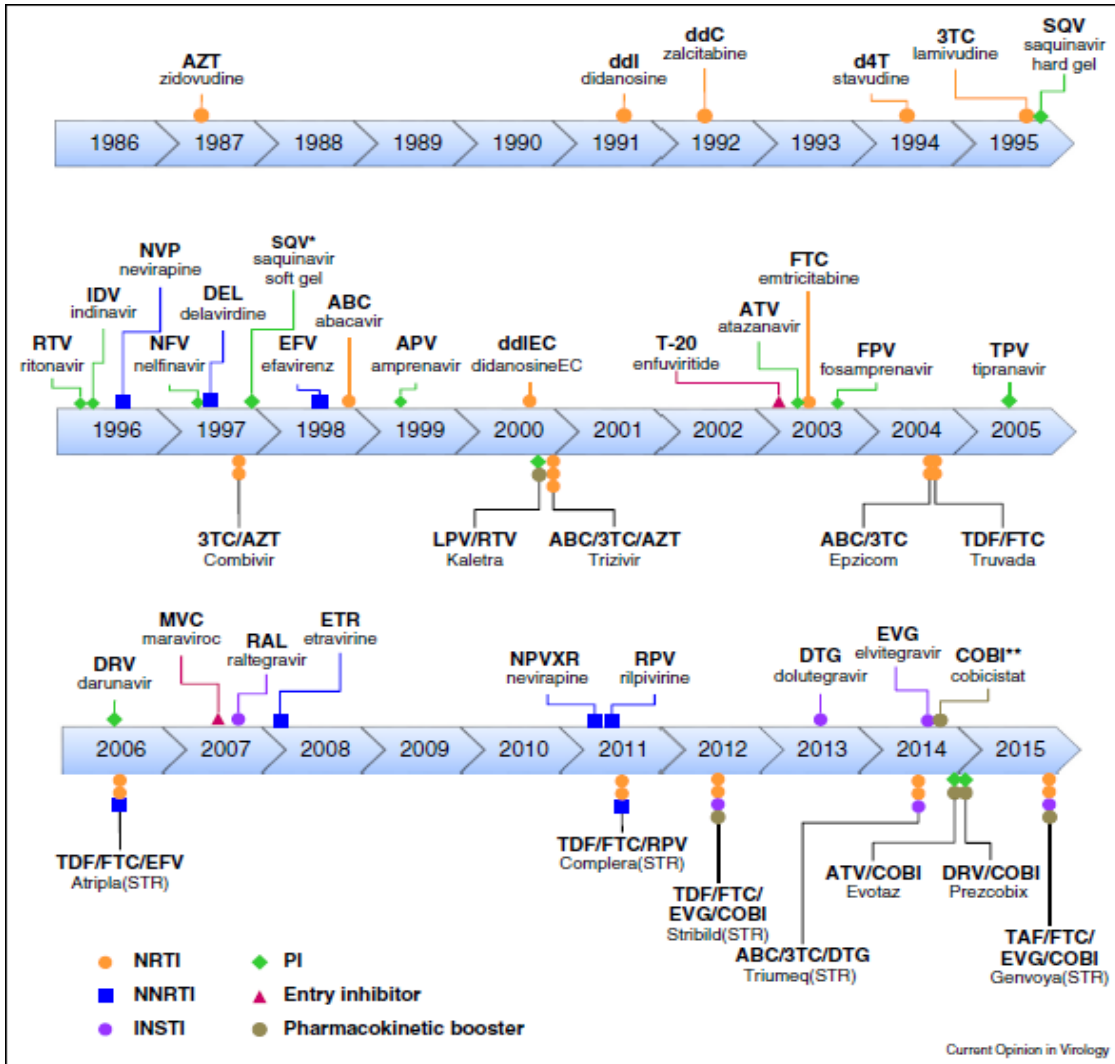
- Gebelik
- AIDS'i tanımlayıcı durum
- Akut fırsatçı infeksiyonlar
- CD4+ T lenfosit sayısı  $< 200/\mu$ l
- HIV'le ilişkili nöropati
- Akut HIV infeksiyonu
- HBV (Hepatit B Virus) +HIV infeksiyonu
- HCV (Hepatit C Virus) +HIV infeksiyonu
- CD4+ T lenfosit sayısında hızlı düşüş ( $>100$  hücre/yıl)
- Yüksek viral yük (HIV RNA  $> 100 000$  kopya/ml)

**2.6.2. Antiretroviral İlaçlar:** NRTI, NNRTI, PI, giriş inhibitörleri (CCR5 antagonisti, füzyon inhibitörü) ve INSTI olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 5) (50). Günümüzde FDA onaylı toplam 27 ilaç ve bunların kombinasyonları (14 kombinasyon) kullanılmaktadır (Şekil 3) (28). Bu ilaç sınıflarından farklı olarak anti-HIV etkisi olmayan ‘kobisistat’ adı verilen bir diğer molekül de HIV ilaçlarının bileşiminde yer almaktadır. Kobisitat, birlikte kullanıldığı ilaçların viral baskılama etkisini artırırken istenmeyen etkilerini azaltır. Antiretroviral ilaçların etki mekanizmaları Şekil 4’te gösterilmiştir (51).

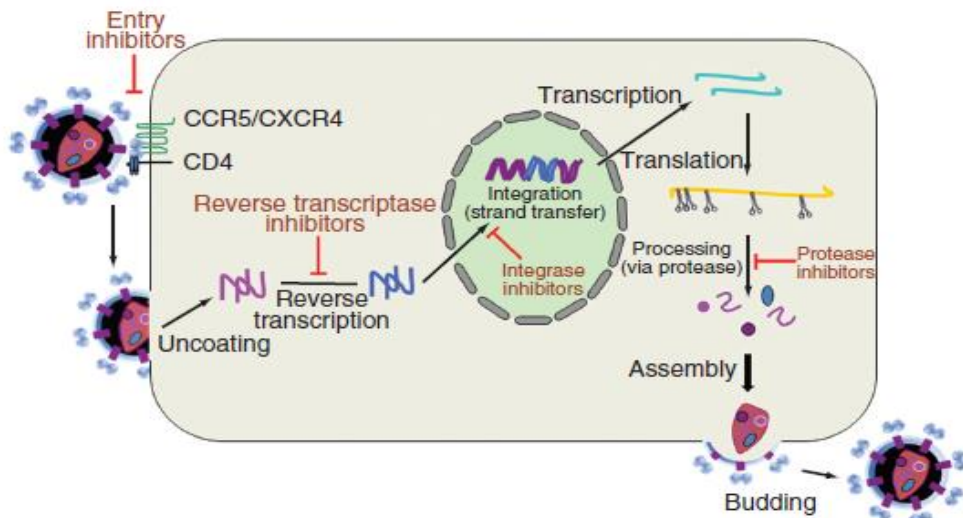
**Tablo 5. Kullanımda Olan Antiretroviral İlaçlar (50)**

<b>Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri</b>	<b>Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri</b>	<b>Proteaz inhibitörleri</b>	<b>İntegraz inhibitörleri</b>
Abakavir (ABC)	Delavirdin (DLV)	Atazanavir (ATV)	Raltegravir (RAL)
Didanozin (ddI)	Efavirenz (EFV)	Darunavir (DRV)	Elvitegravir (EVG)
Emtrisitabin (FTC)	Etravirin (ETR)	Fosamprenavir (FPV)	Dolutegravir (DTG)
Lamivudin (3TC)	Nevirapin (NVP)	İndinavir (IDV)	
Stavudin (d4T)	Rilpivirin (RPV)	Nelfinavir (NFV)	<b>Giriş inhibitörleri</b>
TAF*		Lopinavir (LPV)	Füzyon inhibitörü
TDF*		Sakinavir (SQV)	-Enfuvirtid (ENF)
Zidovudin (AZT)		Tipranavir (TPV)	CCR-5 antagonisti
		Ritonavir (RTV)	-Maravirok (MVC)

\*TAF: Tenofovir alefanamid fumarat, TDF: Tenofovir disproksil fumarat



Şekil 3. FDA tarafından onaylı antiretroviral ilaçlar ve kombinasyonları (28)



Şekil 4. HIV replikasyon döngüsü ve antiretroviral ilaçların etki mekanizmaları (51)

**NRTI:** NRTI'ların hedefi HIV'in RT enzimidir. İntraselüler fosforilasyonla üç fosfatın eklenmesiyle aktif hale gelen ön ilaçlardır. Etkinlik gösteren formu trifosfat türevleridir. Fosforile olmuş NRTI'lar enzimin alternatif bir substratı gibi davranıp, doğal deoksinükleotid trifosfatlarla yarışır. Fosforile olmuş NRTI'nın proviral DNA'ya integre olması, çift sarmalın stabilizasyonunu sağlayacak olan fosfodiester köprülerinin oluşmasını engelleyerek proviral DNA'nın elongasyonunu bloke eder ve zincirin durmasına neden olarak DNA sentezini engeller.

**NNRTI:** NNRTI'lar da viral RT enzimini inhibe ederek etkinlik gösterir. RT'nin katalitik bölgesine yakın olan hidrofobik cebe direkt olarak ve yarışma olmaksızın bağlanır. Oluşan kompleks RT'nin katalizörle aktive edilmiş olan bağlanma bölgesini bloke ederek polimerizasyonu belirgin ölçüde yavaşlatır.

**PI:** HIV'in proteaz enzimi, viral öncül *gag-pol* poliproteinini fonksiyonel alt ünitelere böler. PI'lar *gag-pol* poliproteininin proteaz enzimi aracılığıyla bölünmesini önleyerek infeksiyöz olmayan, immatür viral partiküllerin oluşmasına neden olur. En güçlü proteaz inhibitörü olan ritonavir sitokrom p-450 hepatik enzim sisteminin bir alt ünitesi olan izoenzim 3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonu tüm PI'ların maksimum konsantrasyon, vadi düzeyleri ve yarılanma süresi gibi önemli farmakokinetik özelliklerini artırır ve güçlendirir. Ritonavirle diğer PI'lar arasındaki bu etkileşim, günlük alınması gereken ilaç sayısını ve doz sıklığını azaltarak kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

**INSTI:** Hedef hücrede viral genomik RNA, viral RT aracılığıyla çift iplikli lineer DNA'ya çevrilir. İntegraz enzimi ise, viral DNA'nın hedef hücrenin nükleusuna girerek hücresel genoma integre olmasında ve HIV'in proliferasyonunda rol alır. INSTI'ların hedef bölgesi integras enzimidir.

**Giriş inhibitörleri:** CCR5 koreseptör antagonistleri, CCR5 molekülüne spesifik olarak bağlanır ve viral gp120 alt biriminin bağlanmasını engeller. Bunun sonucunda gp41 füzyon peptidinin hedef hücre membranına katılmasını sağlayan yapısal değişiklikler oluşmaz ve virusun hücreye girişi engellenir. CCR5 koreseptör antagonistlerinin, CCR5 koreseptörünü kullanan HIV-1 varyantlarına karşı antiviral aktivitesi bulunmaktadır. Bu nedenle CCR5 koreseptör antagonisti kullanımı öncesinde tropizmin belirlenmesi gerekmektedir. Füzyon inhibitörleri hedef hücreyle HIV'in füzyonunu önleyerek etkinlik göstermektedir. T-20 füzyon inhibitörlerinin prototipidir. Sentetik bir peptid olan T-20, gp41'in C terminalindeki HR2 bölgesini taklit eder ve HR1'e yarışmalı olarak bağlanır. Böylece HR1 ve HR2 arasında

olması gereken etkileşim gerçekleşmez ve viriyonların konak hücreyle füzyonu için gp41’de oluşması gereken yapısal değişiklikler inhibe olur.

**2.6.3. HIV İnfeksiyonu Tedavisinde Önerilen ART Rejimleri:** Viral süpresyonun sağlanması en az iki, tercihen üç aktif antiviral ilaçla olur. Başlangıç direnç testi ve hasta özellikleri tedavi rejimini belirler. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda NRTI sınıfından seçilecek iki ilacın yanına, PI, NNRTI ya da INSTI sınıfından seçilecek bir ajanın birlikte kullanımı etkin ART rejimini belirler. Rehberlerin tedavi önerileri Tablo 6’da gösterilmiştir (6,7,8,9). DSÖ dışında diğer rehberler ülkemizde sık kullanılan EFV’yi, tüm rehberler ise yine ülkemizde sık kullanılan LPV/r’yi ilk önerileri arasına koymamaktadır. 2011-2012 yıllarında yeni tanı alan hastalarda yapılan bir çalışmada, 531 hastanın %48.2’sinde TDF/FTC’ye ek olarak EFV, %37.5’inde ise LPV/r kullanıldığı gösterilmiştir (17).

**Tablo 6. DHHS, EACS, DSÖ ve BHIVA Rehberlerinin ART Önerileri (6-9)**

	<b>DHHS</b>	<b>EACS</b>	<b>DSÖ</b>	<b>BHIVA</b>
<b>NRTI</b>				
Önerilen	ABC/3TC, TDF/FTC, TAF/FTC	ABC/3TC, TDF/FTC	TDF/3TC, TDF/FTC	TDF/FTC
Alternatif			AZT/3TC	ABC/3TC
Diğer			ABC/3TC	
<b>NNRTI</b>				
Önerilen		RPV	EFV	RPV
Alternatif	EFV, RPV	EFV	NVP	EFV
<b>PI</b>				
Önerilen	DRV/r	DRV/r		ATV/r, DRV/r
Alternatif	ATV/c, ATV/r, DRV/c	ATV/r, ATV/c, DRV/c, LPV/r		
Diğer	LPV/r		PI/r	
<b>INSTI</b>				
Önerilen	DTG, EVG/c, RAL	DTG, EVG/c, RAL		DTG, EVG/c
Alternatif			DTG	

**2.6.4. Prognoz:** HIV infeksiyonu dünyanın birçok yerinde akut ve fatal bir hastalık yerine kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bu durum HAART ve fırsatçı infeksiyonlardan koruma stratejilerinin başarılı olmasıyla gerçekleşmiş, ölüm oranlarının neredeyse %80 azalmasıyla yeni tanı almış genç erişkinlerde yaşam beklentisinin 20-50 yıl olması sağlanmıştır. Prognoz insandan insana değişmekle birlikte, CD4+ T lenfosit sayısı ve viral yük prognozu tahmin etmede kullanışlı parametrelerdir. Tedavisiz ortalama yaşam süresi 9-11 yıldır. AIDS tanısından sonra ise tedavi edilmeyen hastalarda beklenen yaşam süresi 6-18 ay arasında değişir. Tedavi ne denli geç başlanırsa prognoz da o denli kötüleşir. HIV infeksiyonu olan yenidoğanlar tedavi edilmezse iki yaşından önce ölürlür. HIV infeksiyonu ve AIDS'den ölüm nedenleri arasında başlıca fırsatçı infeksiyonlar ve kanser gelmektedir. İkisi de immün sistemin progresif olarak bozulmasıyla ilişkilidir. Tüberküloz, HIV infeksiyonunda önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. HIV'e bağlı ölümlerin yaklaşık dörtte birinden sorumludur. Hepatit C sık görülen koinfeksiyonlardandır; iki infeksiyon da birbirinin ilerlemesini hızlandırır. Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfoma ise en sık görülen kanserlerdendir. Etkin ART'ye karşın hastaların bazılarında nörokognitif hastalıklar, osteoporoz, nöropati, çeşitli kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklarla karşılaşılabilir. Lipodistrofi gibi bazı durumlar ise hem HIV infeksiyonu hem de ART'yle meydana gelebilir (50,51).

## **2.7. Önleme ve Kontrol**

UNAIDS verilerine göre 2000 yılından bu yana yeni HIV infeksiyonlarında %35 azalma olmasına karşın HIV/AIDS epidemisi sürmektedir. 2014 yılında yaklaşık 2.1 milyon yeni HIV infeksiyonu, 1.2 milyon AIDS'le ilişkili ölüm görülmüştür (5). Bu durum hastalıkla mücadelede koruyucu yöntemlerin önemini artırmaktadır. Koruma amaçlı tedavi uygulaması, perinatal geçişin önlenmesi, temas öncesi profilaksi, temas sonrası profilaksi, mikrobisidler (antiviral içeren vaginal ve rektal halkalar), sünnet, davranışsal değişiklikler (kondom kullanımı) başlıca önlemlerdir.

**2.7.1. Koruma Amaçlı Tedavi:** Etkin ve tedaviye uyumun tam olduğu ART'yle plazma HIV RNA düzeyi dolayısıyla virusun genital sekresyonlardaki konsantrasyonu düşer. Tedaviyle serolojik uyumsuz heteroseksüel çiftlerde, HIV bulaşma riskinin azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda viral yükün yüksek olduğu MSM'ler ve intravenöz ilaç kullanıcılarının tedavisi teşvik edilerek toplumdaki viral yükün düştüğü böylece yeni tanı alan

hastaların azaldığı gözlemlenmiştir. Buna karşın plazmada HIV RNA baskılansa da genital sekresyonlarda viral replikasyonun sürebileceği unutulmamalıdır (6).

**2.7.2. Perinatal Geçişin Önlenmesi:** Gebelerde viral yükün maksimal ve kalıcı olarak baskılanması perinatal geçişin önlenmesinde en önemli yoldur. Tüm gebe kadınlara primer direnç testi sonuçları beklenmeden ART başlanmalı, gebelik öncesi başlanan ve viral baskılanma sağlanmış ART rejimleri (örneğin EFV) değiştirilmemelidir. HIV RNA >1000 kopya/ml olan gebelere sezaryenle doğum önerilmeli, doğumdan 3 saat önce intravenöz AZT başlanmalı ve göbek kordonu klemplenene kadar sürdürülmelidir. Bebeğe de oral AZT başlanmalı en az altı hafta verilmelidir (52).

**2.7.3. Temas Öncesi Profilaksi:** Yapılan çalışmalar MSM'ler, partneri HIV-pozitif olan heteroseksüel erkek ve kadınlar, seks işçileri ve intravenöz ilaç kullanıcılarında günlük TDF/FTC kullanımının güvenli ve HIV bulaşmasını önlemede etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar sonrasında FDA Temmuz 2012'de TDF/FTC'yi güvenli seks davranışlarıyla birlikte cinsel yolla HIV bulaşma riski olan bireylerin kullanımı için onaylamıştır. Rehberler profilaksi verilen hastalarda diğer koruma stratejilerinin de uygulanmasını, üç ayda bir HIV enfeksiyonunun değerlendirilmesini ve yakın renal fonksiyon izlemine önermektedir (53).

**2.7.4. Temas Sonrası Profilaksi (TSP) :** Mesleki ve mesleki olmayan TSP uygulamaları olarak iki grupta incelenebilir.

- **Mesleki TSP:** Acil medikal değerlendirme gerektiren bir durumdur. Mukozalara, derinin bütünlüğünün bozulduğu yerlere HIV'le infekte hastanın kanı ya da vücut sıvılarının teması sonrası birkaç saat içinde tedavi başlanmalıdır. Ayrıca HIV durumu net olmayan hastalarla temas sonrası virolojik ve serolojik testler sürerken tedaviye başlanmış olunmalıdır. Temastan 72 saat sonra başlanan profilaksi etkili değildir ve önerilmemektedir. Amerikan rehberi primer rejim olarak 28 gün boyunca tek doz TDF/FTC ile birlikte günde iki doz RAL veya günde tek doz DTG kullanımını önermektedir. Avrupa rehberi ise 28 gün boyunca günde tek doz TDF/FTC ile birlikte günde iki doz RAL, günde tek doz DRV/r ya da günde iki doz LPV/r önermektedir. Yaralanma sonrası riskli kişiye bazal HIV testi yapılmalı, temas sonrası 1., 3. ve 6. ayda tekrarlanmalıdır (7,54).

- **Mesleki olmayan TSP:** Cinsel yolla temas, intravenöz ilaç kullanımı ve diğer mesleki olmayan temaslarda mümkün olan en kısa zamanda başlanan ve 28 gün sürdürülen ART'nin HIV bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir. Kaynağın HIV-pozitif olduğu riskli temaslarda

tedavi önerilmekte, kaynağın HIV durumunun bilinmediği durumlarda rutin profilaksi önerilmemekte, ama olgu bazında kâr-zarar hesabı yapılarak karar verilmesi önerilmektedir. Rehberlerin tedavi önerileri de mesleki TSP’de olduğu gibidir (55).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### Çalışma popülasyonu ve dizaynı

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 2003 başından 2015 sonuna kadar başvuran HIV-pozitif hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar arasından, HIV enfeksiyonu nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi görmemiş ve ilk kez başlanan ART'nin en az altı aydır düzenli olarak sürdürüldüğü 18 yaşından büyük 175 hasta çalışma kapsamına alındı.

#### Veri toplama

Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve ağırlıkları, medeni durumu, meslekleri, yaşadığı yer, bulaşma durumu, eğitim durumu, belirti ve bulguları, komorbid durumları, koinfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıkları, kullandıkları profilaktik ilaçlar, kullandıkları diğer ilaçlar, direnç testi sonucu, klinik kategorisi, başlanan ART rejimi, 0. (başlangıç), 1. ,3. ve 6. ay HIV RNA düzeyi; CD4+ T lenfosit sayısı; lökosit sayısı; lenfosit sayısı; hemoglobin değeri; trombosit sayısı; kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (Low Density Lipoprotein, LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (High Density Lipoprotein, HDL) ve trigliserid değerleri; son altı ay içinde doz atlama olup olmadığı, istenmeyen etkiler, HIV enfeksiyonunun doğrulama tarihi, ART'ye başlangıç tarihi, varsa tedavi değişikliğiyle nedeni, yeni başlanan ART rejimi, mortalite ve nedeni önceden oluşturulmuş hasta izlem formlarına kaydedildi. Poliklinik dosyalarında olmayan bazı bilgilere hastane veritabanından ulaşıldı.

#### Tanımlar

ART'nin 6. ayında HIV RNA düzeyinin 50 kopya/ml'nin altında bulunması, virolojik yanıt; HIV RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde bulunması virolojik başarısızlık olarak değerlendirildi. Farklı ART rejimlerinin immünolojik yanıt yönünden değerlendirilmesinde, CD4+ T lenfosit sayılarındaki artışlar karşılaştırıldı. CD4+ T lenfosit sayısında artış oranı 'Tedavinin 6. ayındaki CD4+ T lenfosit sayısı – Tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı) / Tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı' formülüyle hesaplandı. Tedavinin 6. ayında lökosit sayısının  $\leq 4000/\mu\text{l}$  olması, lökopeni; lenfosit sayısının  $\leq 1500/\mu\text{l}$  olması, lenfopeni; hemoglobin değerinin kadınlarda  $\leq 12$  gr/dl, erkeklerde  $\leq 13.5$  gr/dl olması ya da 2 gr'lık bir

düşüş, anemi; trombosit sayısının  $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$  olması, trombositopeni; kreatinin değerinde 0.5 mg/dl yükselme ya da bazal değerinin %50'si kadar yükselme ise kreatinin artışı olarak değerlendirildi. Başlangıçta normal sınırlar içinde olan AST ve ALT değerlerinin normalin üst sınırından yüksek olması, karaciğer enzim artışı; total kolesterolün  $>200$  mg/dl olması, kolesterol artışı; LDL  $>130$  mg/dl olması, LDL artışı; HDL  $<40$  mg/dl olması, HDL düşüşü; trigliserid  $>150$  mg/dl olması ise trigliserid artışı olarak değerlendirildi.

### **İstatistiksel analiz**

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde, dağılımın normal olması halinde Student'in t-testi, dağılımın normal olmaması halinde ise Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenlerin analizinde  $\chi^2$  testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı.  $p < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Polikliniğimizde izlenen HIV-pozitif hastalarda en çok kullanılan rejimler, TDF/FTC'nin LPV/r (n=102) ya da EFV (n=39) ile kombine edildiği rejimlerdi. Hastaların kullandığı ART rejimlerinin dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir. Tablo 8'de ise gerek tüm hastaların gerekse en sık iki ART rejiminin kullanıldığı hastaların demografik bilgileri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. ART alan 175 hastanın 133 (%76)'ü erkek, hastaların yaş ortalaması  $42.8 \pm 12.3$ 'tü. Medeni durumu bilinen 143 hastanın 80 (%56)'i evliydi. Hastaların büyük çoğunluğu (n=139, %88.5) İstanbul'da yaşıyordu. Hastaların 84 (%48)'ünde heteroseksüel temas, 16 (%9.1)'sında homoseksüel temas, 3 (%1.7)'ünde perkütan yol, bulaşmadan sorumluyken; 72 (%41)'sinin bulaşma yolu bilinmiyordu. Hastaların 132 (%75.4)'si ilkokul-ortaokul düzeyinde eğitim almıştı. Hastaların çoğunun mesleki bilgilerine ve tedavi öncesi boy ve ağırlık bilgilerine ulaşamadı.

HIV doğrulama anından tedavi başlanmasına kadar geçen süre ortalama  $11 \pm 17$  aydı. ART başlanan hastaların %90'ına 2010 ve sonrasında tedavi başlanmıştı. İlk başvuru anında hastaların 96 (%54.9)'sında bazı belirti ve bulgular saptanmıştı. Bunlar sıklık sırasına göre; kilo kaybı (%19), halsizlik (%18), ateş (%9), lenfadenomegali (%7), döküntü (%6), nefes darlığı (%6), öksürük (%5), ishal (%4), balgam çıkarma (%3), boğaz ağrısı (%2) ve oral kandidiyazdı (%2). HIV enfeksiyonu evrelemesine göre hastaların 15 (%8.6)'i evre 1, 76 (%43.4)'sı evre 2, 84 (%48.0)'ü evre 3'tü. Hastaların 35 (%20)'inde eşlik eden komorbid hastalıklar vardı. Bunların 5'i lenfoma olmak üzere 10 tanesi maligniteydi. Diğer maligniteler iki hastada Kaposi sarkomu, diğer hastalarda serviks kanseri, over kanseri ve akciğer kanseriydi. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında direnç testi yapılan 70 hastanın %41.4'ünde çalışılan tüm antiviraller duyarlıydı. Hastaların %25.7'sinde tanı anında eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar vardı. 19 hastada PCP, 11 hastada mikobakteri enfeksiyonu (7'si akciğer tüberkülozu), 11 hastada Herpes simplex virus enfeksiyonu, 9 hastada kandida enfeksiyonu, 4 hastada toksoplazma enfeksiyonu, 1 hastada invazif pulmoner aspergilloz, 1 hastada kriptokok menenjitisi saptanmıştı. Hastaların %44.5'i (n=78) profilaktik antimikrobik tedavi almıştı. 34 hasta trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi alırken, 33 hasta trimetoprim/sulfametoksazol ve makrolid profilaksisi almıştı. Hastaların %25'inin ART ve profilaktik tedaviler dışında kullandığı diğer ilaçlar vardı. 7 hasta HBV, 2 hasta HCV ile koinfekteydi. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan sifilis 11 hastada, Human Papilomavirus (HPV) enfeksiyonu 9 hastada görüldü (Tablo 9).

Hastaların %63.3'ünde tedavi öncesi HIV RNA düzeyi 100 000 kopya/ml'nin üzerindeydi. Tedavi başlangıcında CD4+ T lenfositisi sayısı ortalama  $244.9 \pm 202.4/\mu\text{l}$  iken, tedavi sonrasında  $482.9 \pm 296.4/\mu\text{l}$ 'ydi (Tablo 9,10). Ortalama CD4+ T lenfositisi sayısındaki artış  $239 \pm 220/\mu\text{l}$ 'ydi. Tedavi öncesi ortalama HIV RNA düzeyleri  $916\ 716 \pm 279\ 369$  kopya/ml'ydi. Hastaların %55.4'ünde HIV RNA düzeyi altı aylık tedavi sonrasında 50 kopya/ml'nin altında saptanmışken, %81.7'sinde 200 kopya/ml altında saptandı. Tedavi sonrası virolojik yanıt %55.4, virolojik başarısızlık %18.3'tü (Tablo 10).

17 hasta (%9.7) tedavinin son altı ayı içinde antiretroviral ilaç dozunu atlamıştı. 38 hastada ART'ye bağlı istenmeyen klinik etki görüldü. En sık görülen istenmeyen klinik etkiler sırasıyla ishal (%4), depresyon (%3.5), döküntü (%3), kemik mineral yoğunluğunda azalmaydı (%3). Tedavinin 6. ayında 81 hastanın 46'sında trigliserid artışı, 83 hastanın 30'unda ise kolesterol artışı görüldü. 15 hastada istenmeyen etki, 6 hastada ilacın sağlanmasında sorun, 3 hastada antiretroviral ilaç direnci, 3 hastada hastanın tek tablet kullanma isteği üzerine toplam 27 (%15.4) hastada ilaç değişikliği yapıldı. Tedavi değişikliğine kadar geçen süre ortalama 22 ay olarak hesaplandı. Tedavi değişikliği en fazla %23.1 oranında EFV alanlarda yapıldı. Hastaların 5 (%2.9) 'i, değişen sürelerdeki izlemleri sırasında ölmüştü. Bu hastaların hepsi tedavi başlandığı sırada AIDS tablosundaydı. Ölen beş hastanın üçünde virolojik yanıt elde edilememişti (Tablo 10). Tedavi değişikliği yapılan hastalarda yeni geçilen ART rejimleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

EFV alan hastaların eğitim durumu LPV/r alanlara göre daha iyiydi (üniversite ya da lise) ( $p=0.009$ ). LPV/r kullanan hastalar daha ileri evre hastalardı, eşlik eden fırsatçı infeksiyonlar ve profilaktik ilaç kullanımı da bu hastalarda daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). EFV alanlarda tedavi öncesi CD4+ T lenfositisi sayısı  $315.41 \pm 215.28/\mu\text{l}$  iken, LPV/r alanlarda  $212.15 \pm 190.31/\mu\text{l}$ 'ydi ( $p=0.003$ ). Tedavinin 6. ayında CD4+ T lenfositisi sayısı EFV alanlarda  $470.57 \pm 302.34/\mu\text{l}$ , LPV/r alanlarda  $504.77 \pm 248.43/\mu\text{l}$ 'ydi ( $p=0.286$ ). LPV/r alanlarda CD4+ T lenfositisi sayısında ortalama artış  $258 \pm 222/\mu\text{l}$ , diğer grupta  $189 \pm 197/\mu\text{l}$ 'ydi. CD4+ T lenfositisi artış oranı ise LPV/r alan grup lehineydi ( $p=0.017$ ). Virolojik yanıt elde etme oranı, EFV alan grupta %59; LPV/r alan grupta %53.9'du. EFV alanlarda ilaç dozunda atlama, istenmeyen klinik etki ve tedavi değişikliği daha fazla görüldü ( $p=0.211$ ,  $p=0.276$ ,  $p=0.044$ ). Kolesterol artışı, LDL artışı ve HDL düşüşü LPV/r alanlarda daha fazla izlendi. Trigliserid artışı ise LPV/r kullanan hastaların %68.3'ünde izlenirken, EFV kullanan hastaların %30.4'ünde izlendi ( $p=0.005$ ).

**Tablo 7. Hastaların Kullandığı ART Rejimleri**

ART Rejimi	Hasta Sayısı (n=175)
TDF/FTC + LPV/r	102
TDF/FTC + EFV	39
AZT/3TC + LPV/r	12
TDF/FTC + DRV/r	6
AZT/3TC + IDV	6
TDF/FTC + EVG/c	4
TDF/FTC + DTG	2
TDF/FTC + RAL	2
LPV/r + RAL	1
AZT/3TC + EFV	1

**Tablo 8. ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler Alan Hastaların Demografik Bilgileri ve Bunların Karşılaştırılması**

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	<i>p</i>	AZT/3TC + LPV/r (n=12)	TDF/FTC + DRV/r (n=6)	Diğer İlaçlar (n=16)
<b>Yaş (ortalama ± SD)</b>	42.88 ± 12.35	43.25±13	40.90±10.99	0.567	43.58±12.12	36.50±6.72	47.19±12.43
<b>Yaş ≤40, n (%)</b>	88 (50.3)	53 (52.0)	19 (48.7)	0.851	6 (50.0)	5 (83.3)	5 (31.3)
<b>Cinsiyet (erkek), n (%)</b>	133 (76.0)	77 (75.4)	28 (71.7)	0.670	11 (91.6)	5 (83.3)	12 (75.0)
<b>Medeni durum (n=143)</b>				0.150			
Evli, n (%)	80 (56.0)	49 (60.5)	15 (44.1)		7 (63.6)	0 (0)	9 (64.3)
Bekar, n (%)	63 (44.0)	32 (39.5)	19 (55.9)		4 (36.4)	3 (100)	5 (35.7)
<b>Yaşadığı yer (n=157)</b>				1			
İstanbul, n (%)	139 (88.5)	79 (88.8)	35 (89.8)		9 (90.0)	4 (100)	12 (80.0)
Diğer iller, n (%)	18 (11.5)	10 (11.2)	4 (10.2)		1 (10.0)	0 (0)	3 (20.0)
<b>Eğitim durumu, n (%)</b>				<b>0.009</b>			
İlkokul+Ortaokul, n (%)	132 (75.4)	83 (81.4)	23 (59.0)		8 (66.7)	5 (83.3)	13 (81.3)
Lise+Üniversite, n (%)	43 (24.6)	19 (18.6)	16 (41.1)		4 (33.3)	1 (16.7)	3 (18.8)
<b>Bulaşma durumu</b>				0.262			
Heteroseksüel temas, n (%)	84 (48.0)	48 (47.0)	23 (59.0)		4 (33.3)	2 (33.3)	7 (43.7)
Homoseksüel temas, n (%)	16 (9.1)	7 (6.9)	7 (17.9)		1 (8.3)	0 (0)	1 (6.2)
Perkütan yol, n (%)	3 (1.7)	2 (2.0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	1 (6.2)
Bilinmeyen, n (%)	72(41.1)	45(44.1)	9(23.0)		7(58.3)	4(66.6)	7(43.7)

**Tablo 9. ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler alan Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması**

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	<i>P</i>	AZT/3TC + LPV/r (n=12)	TDF/FTC + DRV/r (n=6)	Diğer İlaçlar (n=16)
Tedavi başlanmasına kadar geçen süre (ay) (ortalama ± SD)	11.09 ± 17.09	10.89±18.17	11.90±15.72	0.367	10.50±15.13	21.83±27.70	6.81± 6.89
Tam anında belirti ve bulgular, n (%)	96 (54.9)	58 (56.9)	18 (46.2)	0.264	8 (66.7)	2 (33.3)	10 (62.5)
Klinik kategori				<b>0.012</b>			
Evre 1, n (%)	15 (8.6)	5 (4.9)	5 (12.8)		0 (0)	2 (33.3)	3 (18.8)
Evre 2, n (%)	76 (43.4)	41 (40.2)	23 (59.0)		3 (25.0)	4 (66.7)	5 (31.3)
Evre 3, n (%)	84 (48.0)	56 (54.9)	11 (28.2)		9 (75.0)	0 (0)	8 (50.0)
Komorbidite, n (%)	35 (20.0)	15 (14.7)	10 (25.6)	0.144	4 (33.3)	2 (33.3)	4 (25.0)
Eşlik eden fırsatçı infeksiyon, n (%)	45 (25.7)	33 (32.4)	4 (10.3)	<b>0.009</b>	4 (33.3)	0 (0)	4 (25.0)
Koinfeksiyon, n (%)	9 (5.1)	7 (6.9)	1 (2.6)	0.554	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)
Tedavi öncesi direnç testi, n (%)	70 (40.0)	41 (40.6)	20 (51.3)	0.262	1 (8.3)	2 (33.3)	6 (37.5)
ART başlangıç zamanı (2010 ve sonrası), n (%)	158 (90.2)	98 (96.0)	35 (89.7)	0.099	8 (66.6)	6 (100)	11 (68.7)
Başlangıç HIV RNA (n=158)				0.121			
<10000 kopya/ml, n (%)	10 (6.3)	4 (4.3)	3 (8.3)		1 (9.1)	1 (16.7)	1 (7.7)
10000-100000 kopya/ml, n (%)	48 (30.4)	22 (23.9)	14 (38.9)		2 (18.2)	4 (66.7)	6 (46.2)
>100000 kopya/ml, n (%)	100 (63.3)	66 (71.7)	19 (52.8)		8 (72.7)	1 (16.7)	6 (46.2)
CD4+ T lenfosit sayısı (tedavi öncesi) (ortalama ± SD)	244.93 ± 202.48	212.15± 190.31	315.41±215.28	<b>0.003</b>	124.83±113.56	461.50±152.89	291± 210.42
Tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı ≤200/μL, n (%)	81 (46.3)	54 (52.9)	11 (28.2)	<b>0.009</b>	9 (75.0)	0 (0)	7 (43.8)
Profilaktik ilaç kullanımı, n (%)	78 (44.6)	56 (54.9)	8 (20.5)	<b>&lt;0.001</b>	7 (58.3)	0 (0)	6 (43.7)
Diğer ilaç kullanımı, n (%)	44 (25.1)	29 (28.4)	7 (17.9)	0.280	3 (25.0)	0 (0)	5 (31.3)

**Tablo 10. ART Alan 175 Hastayla Farklı Tedaviler Alan Hastaların Tedavi Sonrası Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması**

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	<i>p</i>	AZT/3TC + LPV/r (n=12)	TDF/FTC + DRV/r (n=6)	Diğer İlaçlar (n=16)
CD4+ T lenfositisi sayısı (tedavinin 6.ayı) (ortalama ± SD)	483.97 ± 295.04	470.57± 302.34	504.77± 248.43	0.286	463±389.79	743±330.3	437.25± 241.36
Virolojik yanıt (HIV RNA<50 kopya/ml), n (%)	97 (55.4)	55 (53.9)	23 (59.0)	0.705	5 (41.7)	5 (83.3)	9 (56.3)
Virolojik başarısızlık (HIV RNA>200 kopya/ml), n (%)	32 (18.3)	20 (19.6)	5 (12.8)	0.462	3 (25.0)	0 (0)	4 (25.0)
CD4+ T lenfositisi sayısında artış, (ortalama ± SD)	239 ± 220	258 ± 222	189 ± 197	0.098	338 ± 312	281 ± 212	146 ± 131
CD4+ T lenfositisi sayısında artış oranı, (ortalama ± SD)	3.9 ± 12	4.9 ± 16.3	1.9 ± 3.8	<b>0.017</b>	6 ± 10.5	0.5 ± 0.3	2 ± 3.6
Son 6 ay içinde doz atlama, n (%)	17 (9.7)	8 (7.8)	6 (15.4)	0.211	3 (25.0)	0 (0)	0 (0)
ART istenmeyen klinik etki, n (%)	38 (21.7)	22 (21.6)	12 (30.8)	0.276	2 (16.7)	0 (0)	2 (12.5)
Tedavi değişikliği, n (%)	27 (15.4)	9 (8.8)	9 (23.1)	<b>0.044</b>	2 (16.7)	0 (0)	7 (43.8)
Lökopeni (n=165), n (%)	11 (6.6)	6 (6.3)	3 (7.9)	0.713	0 (0)	0 (0)	2 (13.3)
Lenfopeni (n=163)	37 (22.7)	21 (21.9)	9 (23.7)	0.821	1 (10.0)	1 (20.0)	5 (35.7)
Anemi (n=163)	7 (4.0)	6 (6.3)	1 (2.6)	0.673	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombositopeni (n=161)	6 (3.7)	6 (6.3)	0 (0)	0.182	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kreatinin artışı (n=165)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0)	0.560	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST artışı (n=165)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0)	0.560	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALT artışı (n=163)	11 (6.7)	7 (7.3)	4 (10.5)	0.506	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total kolesterol artışı (n=83)	30 (36.1)	18 (42.9)	8 (34.8)	0.602	1 (11.1)	0 (0)	3 (37.5)
LDL artışı (n=82)	26 (31.7)	16 (39)	6 (26.1)	0.412	1 (11.1)	0 (0)	3 (37.5)
HDL düşüşü (n=76)	25 (32.9)	8 (21.1)	6 (28.6)	0.538	4 (44.4)	1 (100)	6 (85.7)
Trigliserid artışı (n=81)	46 (56.8)	28 (68.3)	7 (30.4)	<b>0.005</b>	7 (77.7)	1 (100)	3 (42.8)
Mortalite, n (%)	5 (2.9)*	1 (1.0)	3 (7.7)	0.064	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)

\* İki hastada malignite, iki hastada ise toksoplazma ensefaliti ölüme katkıda bulunmuştu.

**Tablo 11. Tedavi Değişikliği Yapılan Hastalardaki Yeni Geçilen ART Rejimleri**

ART Rejimi	Hasta Sayısı (n=27)
AZT/3TC + LPV/r	9
TDF/FTC + LPV/r	6
TDF/FTC + EVG/c	6
ABC/AZT + LPV/r	1
TDF/FTC + EFV	1
TDF/FTC + LPV/r + RAL	1
LPV/r + EFV	1
LPV/r + RAL	1
TDF/FTC + RAL	1

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, farklı ART rejimleri kullanan hastaların virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırıldığı ülkemizde bugüne kadar yapılmış en fazla hasta sayısına sahip çalışmadır. Çalışmamızda hastaların çoğunda ART belkemiği olarak TDF/FTC'nin, üçüncü ilaç olarak ise LPV/r ve EFV'nin kullanıldığı bulunmuştur. Virolojik yanıt açısından EFV alan grup ve LPV/r alan grup arasında bir fark saptanmamıştır. CDT+ T lenfositleri artış oranına göre hesaplanan immünolojik yanıt ise LPV/r lehine bulunmuştur. Olumsuz sonuçlar yönünden ise EFV alanlarda daha fazla tedavi değişikliği, LPV/r alanlarda daha fazla trigliserid artışı görülmüştür.

EFV, başlangıç CD4+ T lenfositleri sayısı yüksek ve eğitim durumu iyi hastalarda daha çok yeğlenmişti. LPV/r seçilen hastalar ise ileri evre, CD4+ T lenfositleri sayısı düşük, dolayısıyla profilaktik rejimlerin uygulanmasının gerektiği ve fırsatçı infeksiyonların eşlik ettiği hastalardı. EFV alanlarda virolojik yanıt elde etme oranı LPV/r alanlara göre daha yüksekti. Ancak bu açıdan rejimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. LPV/r alanlarda CD4+ T lenfositleri artışı ve CD4+ T lenfositleri artış oranı daha fazlaydı. Ancak immünolojik yanıtı CD+ T lenfositleri artışı olarak değerlendiren diğer çalışmalarda olduğu gibi, rejimler arasında immünolojik yanıt açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (10,13,14,56).

Ulaşabildiğimiz literatürde CD4+ T lenfositleri artış oranını hesaplayan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Artış oranının hesaplanmasında başlangıç CD4+ T lenfositleri sayısı önemli olduğu için, başlangıç CD4+ T lenfositleri sayısı daha düşük olup LPV/r alan hastalarda bu oranın daha yüksek çıkması, LPV/r rejiminin ciddi bir hücre artışı sağladığını göstermektedir. PI'ların, viral infeksiyondan bağımsız olarak, mitokondriyal dengeyi etkiledikleri ve fonksiyonel yetenekleri hakkında kesin bir bilgi olmasa da infekte olmayan CD4+ T lenfositlerinin apoptozunu engelledikleri bildirilmiştir (57). Çalışmamızda LPV/r rejiminin EFV'den daha iyi bir immünolojik yanıt sağlamış olması, bu mekanizmayla açıklanabilir.

Virolojik başarısızlığın en önemli iki nedeni, ilaç direnci ve subterapötik ilaç düzeyleridir (6). Tedavi uyumu özellikle tedavinin başlarında önemlidir. Düşük genetik bariyer ve uzun yarı ömür özelliği olan NNRTI'larda doz atlama hemen virolojik başarısızlığa yol açmasa da direnç gelişmesi açısından oldukça önemlidir. PI'larda ise bu durum tam tersidir (58). Çalışmamızda EFV alanlarda doz atlama, istenmeyen klinik etki ve tedavi

değişikliği daha fazla görülmüştür. EFV alanların %23.1'inde, LPV/r alanların ise %8.8'inde tedavi değişikliği yapılmış; klinik istenmeyen etkiler, EFV alanlarda tedavi değişikliği yapılmasının en başta gelen nedeni olmuştur. Klinik istenmeyen etkiler arasında en sık görüleni depresyondur. LPV/r alanlarda ise lipid bozuklukları özellikle trigliserid artışı daha fazla görülmesine karşın klinik istenmeyen etkilerde olduğu gibi tedavi değişikliği yapılmasına neden olmadığı görülmüştür. EFV alanların LPV/r alanlara göre daha az tablet kullanıyor olmasının doz atlamaya engel olmadığı, doz atlama konusunda EFV alanlarda istenmeyen klinik etkilerin fazla olması ve LPV/r alanların daha ileri evrede olması nedeniyle ilaçlarını daha düzenli kullanmalarının belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak EFV alan hastalarımızda doz atlama daha sık görülmesine karşın, bu durum virolojik yanıtı azaltmamış; ancak istenmeyen etkiler görülmesi nedeniyle EFV alanlarda daha fazla tedavi değişikliği yapılmıştır.

Lipid anormallikleri PI grubu ilaçlarla sık görülür; özellikle ritonavir sıklıkla lipid düzeylerinde artışa yol açar. Lipid değerleri tedavinin 4. haftasında yükselir; 6. ayda pik yapar; daha sonra müdahale edilmese bile nispeten normal sınırlarda seyreder (59). Çalışmamızın 6. ayında LPV/r alanlarda total kolesterol, LDL ve trigliserid artışıyla HDL düşüşü daha fazla görüldü. LPV/r alanlarda (%68.3), trigliserid artışı EFV alanlara (%30.4) göre oldukça fazlaydı. Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda trigliserid artışının LPV/r lehine olduğu gösterilmiştir. (10-13,60). Lipid artışı görülen iki hastada bu nedenle tedavi değişikliği yapılmış; ancak hiçbir hastada yaşamı tehdit eden kardiyovasküler olay yaşanmamıştır.

Çalışmamızda Türkiye'deki HIV epidemiyolojik verileriyle benzer şekilde hastaların çoğu erkek, bulaşma yolu ön planda heteroseksüel temas ve orta yaş grubundan hastalardı (33,61,62). Bu benzerliklere karşın çalışmamızda kadın hastaların oranı %24 olarak bulunmuş olup, bu oran Türkiye'de yapılmış diğer büyük epidemiyolojik çalışmalara göre daha yüksektir. Ayrıca hastaların ortalama yaşı da çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama hasta yaşı 43 iken, benzer çalışmalarda 36-38 arasındadır (17,61). 40 yaşından büyük hasta oranı bir çalışmada %37.4 bulunmuşken (61), bu oran çalışmamızda %50'di. Uzun yıllardır HIV-pozitif hasta izleyen bir merkez olmamız nedeniyle ileri yaşta hastaların çoğunlukta olması, hastaların yaş ortalamasının yüksek olmasını açıklayabilir. 2000'li yılların başından beri hasta verilerinin irdelendiği yurt dışı yayınlarında da ortalama hasta yaşı çalışmamızdakinden daha düşüktür (13,63). Bu farklılık o ülkelerde cinsel eğilimlerin farklı olmasıyla ve riskli cinsel temas yaşının daha küçük olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızdaki hastaların infeksiyon bulaşma yolları, THSK'nın 1985'den beri toplam 10 475 hastadan topladığı verilerle karşılaştırıldığında, benzer bulunmuştur (33). Çalışmamızda heteroseksüel temas %48, homoseksüel temas %9.2 olarak bulunmuştur. Dünyada homoseksüel temas artmış olsa da şimdiye kadar hastalık en sık heteroseksüel temasla bulaşmış (1), ülkemizin de yer aldığı Avrupa'nın doğusunda kalan ülkelerinde de heteroseksüel temas HIV bulaşmasında en sık görülen yol olmuştur (29). THSK ve çalışmamız verilerinden farklı olarak Türkiye'de 2014 yılında yapılmış olgu sayısının 829 olduğu epidemiyolojik bir çalışmada homoseksüel temasla infeksiyonun bulaşması %30.9 bulunmuştur (61). Bu oranın üç kat daha fazla bulunması, bu hastaların ilk değerlendirilmesi ve izleminin daha önceden oluşturulmuş standard hasta izlem formlarıyla yapılmasıyla açıklanabilir. Standard hasta izlem formları ve HIV izlemi için oluşturulan özel merkezler hastaların daha ayrıntılı değerlendirilmesini, böylelikle cinsel eğilimlerini söylemekten çekinen hastaların ve bulaşma yolu bilinmeyen hasta oranlarının azalmasını sağlayabilir. 2016 yılında aynı grubun yapmış olduğu hasta sayısının daha fazla olduğu bir çalışmada homoseksüel temas oranında artışın olmadığı, ancak ortalama hasta yaşının düştüğü ve bekar hasta oranlarının arttığı görülmüştür (64). İtalya ve İspanya gibi diğer Akdeniz ülkelerinden yapılan çalışmalarda HIV bulaşma yolunda homoseksüel temas (%20-51) ve perkütan yolla HIV bulaşması (%9-24) bizim çalışmamızdan fazla bulunmuştur (13,56,63,65).

Hastalarımızın çoğunun eğitimi ilkokul-ortaokul düzeyinde (%75.4) olup, 2014 yılında yapılmış çalışmayla karşılaştırıldığında eğitim düzeyi düşük hasta oranımız daha fazladır. Lise ve üniversite eğitimi almış hastaların oranı çalışmamızda %24.6 bulunmuşken, diğer çalışmada %41 bulunmuştur. Büyük bir üniversite hastanesi olmamız her türlü sosyal statüden ve İstanbul dışı illerden (%11.5) de hasta kabul etmemiz, eğitim düzeyi düşük hasta sayımızın daha fazla olmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda hastaların hepsinin medeni durumu bilinmese de evli olanlar çoğunlukta idi (%56). Bu oran 2014 yılındaki çalışmaya göre fazla saptanmış olup bu durum diğer çalışmada homoseksüel hasta oranlarının fazla olmasıyla açıklanabilir (61). Ülkemizde homoseksüel kişilerde evliliğin yasal olmaması, homoseksüel temasın artmasıyla evli olan hastaların oranının düşmesine neden olabilir.

Hastaların %45.1'inde tanı rastlantı sonucu konulmuş olup herhangi bir belirti ya da bulgu saptanmamıştı. İstanbul'da bir eğitim hastanesinde izlenen 136 hastada bu oran %56'ydi (66). Yakınması olan hastalar en sık kilo kaybı, ateş ve halsizlikle başvurmuştu. En sık görülen fizik muayene bulgusu ise lenfadenomegaliydi. Belirti ve bulgular diğer çalışmalarla benzer olsa da görülme yüzdesi daha azdı (42,67). Hastalarımızın neredeyse

yarısının ilk başvuru anında AIDS tablosunda olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ilk muayenelerinde poliklinik dosyalarındaki bazı eksiklikler bu düşüklüğe yol açmış olabilir. Çalışmamızda hastaların %48'i CDC sınıflamasına göre evre 3'tü. Daha önce ART'nin etkilerinin karşılaştırıldığı benzer çalışmalarda ve epidemiyolojik çalışmalarda evre 3 hastaların oranı %30-39'du (17,61,63,68). Hastalarda tanıdan sonra ART'ye başlanmasına kadar geçen süre çalışmamızda 11 ay olarak saptanmış, diğer çalışmalarda bu 12-17 ay olarak bulunmuştu (68,69). İleri evre hasta oranlarımızın yüksek olması, ART başlanmasını hızlandıran bir faktör olabilir.

CDC'nin yapmış olduğu bir sürveyans çalışmasıyla benzer şekilde hastalarımızda PCP (tüm fırsatçı enfeksiyonlar arasında %42) en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur (46). Ülkemizde endemik olan tüberküloz da 7 hastamızda akciğer tüberkülozü şeklinde görülmüştü. Ölen olgularımızda toksoplazma ensefaliti iki hastada mortaliteye katkıda bulunmuştu. HBV ve HCV'nin HIV'le birlikte görülme sıklığı, daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça azdı. Çeşitli çalışmalarda HCV'yle %12-45, HBV'yle %3.5-18 oranında koinfeksiyon saptanmışken (10,63,65,68); çalışmamızda HCV koinfeksiyonu %1.1, HBV koinfeksiyonu %4'tü. İntravenöz ilaç kullanımının ülkemizde yaygın olmaması, daha çok kan yoluyla bulaşan HBV ve HCV'nin görülme oranındaki düşüklüğü neden olmuş olabilir.

Çok merkezli kohort çalışmasında tedavi öncesi HIV RNA >100 000 kopya/ml olan hasta oranı %52.3 iken çalışmamızda bu oran %60'tır; aynı çalışmada CD4+ T lenfosit sayısı <200/µl olan hasta oranı %30 iken çalışmamızda %46'dır (17). Virolojik yanıt elde etme oranı, çalışmamızda %55.4 olarak bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalarda %63-68'dir (15,17). Çalışmamızda hasta popülasyonunun daha ileri evre hastalardan oluşması, daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında genel virolojik yanıtın düşük olmasına neden olmuş olabilir. Virolojik başarısızlığı tedavi başarısızlığı olarak kabul edersek, %18.3 olarak bulduğumuz virolojik başarısızlık hasta popülasyonumuza bakıldığında oldukça düşük bulunmuştur.

Tedavi uyumsuzluğu ve ilaç dozunu atlama çalışmamızdaki hastaların %9.7'sinde izlenmiştir. İlaça bağlı istenmeyen etki bu hastaların %41'inde doz atlama nedeniyle, geri kalanında neden tam olarak bilinmiyordu. Hastaların %21.7'sinde ART'yle gelişen istenmeyen klinik etkiler, %36'sında kolesterol artışı, %56'sında trigliserid artışı vardı. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde LPV/r alan grupta ön planda lipid bozuklukları ve gastrointestinal bozukluklar, EFV alan grupta ön planda MSS etkileri görüldü (10,12,13,60).

Tek tabletle tedavinin gündeme geldiği dönemde, ART önerilerinin olduğu rehberlerde LPV/r'nin ve EFV'nin artık ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemesine karşın merkezimizde izlenmekte olan hastalarda çok tabletli bir rejim olan TDF/FTC+LPV/r en sık, TDF/FTC+EFV ise ikinci en sık yeğlenen rejim olmuştur. Ülkemizde 2011-2012 yıllarında çok merkezli HIV kohort çalışmasında ise hastalarda en sık TDF/FTC+EFV (%48.2)'in yeğlendiği görülmüştür (17). Bir diğer merkezin ise 1992-2009 yıllarındaki deneyimlerini paylaştığı çalışmada en sık yeğlenen rejim AZT/3TC+LPV/r'dir (67). Merkezler arası farklılıkların görülmesi hasta popülasyonunun farklılık göstermesi, hasta istekleri ve bireysel tedavi tercihleriyle açıklanabilir. 2015-2016 yıllarındaki güncel rehberlerde EFV önerilen NNRTI rejimlerinden alternatif NNRTI rejimlerinin arasına gerilemişken, LPV/r ise önerilen tedavi seçeneklerinin kullanılmadığı bazı durumlarda diğer tedavi seçeneklerinin arasında yer almaktadır (6-9). Ancak gelişmekte olan ülkelerde, Afrika gibi yeni ilaç kombinasyonlarına ulaşımın az olduğu yerlerde ve bu tedavi rejimleriyle deneyimin çok olduğu merkezlerde rehberlerin ilk önerileri arasında yer almasa da bu rejimlerin kullanılmasının sürdürüleceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Farklı ART rejimleri karşılaştırılırken tedavi başarısını etkileyen faktörler değerlendirilmemiştir. Hastaların uzun dönem tedavi sonuçlarına yer verilmemiştir. Hasta dosyasındaki bazı eksikliklerden dolayı az da olsa bazı sonuçlar geneli yansıtmıyor olabilir. Hastaların bazılarında direnç testi yapılmış olsa da bu test sonuçlarındaki mutasyon analizlerinin yorumu yapılamamış, sık görülen mutasyonlar hakkında ek bilgi verilememiştir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, polikliniğimizde izlenen HIV-pozitif hastaların en çok kullandığı TDF/FTC+LPV/r ve TDF/FTC+EFV rejimleri arasında virolojik yanıt elde etme oranları açısından fark bulunmamış olup, LPV/r alan grupta daha iyi bir immünolojik yanıt görülmüştür. Tedavi başlanan hastaların izlemlerinde ilaçların istenmeyen etkileri tüm vizitlerde sorgulanmalı, tedaviye uyumları değerlendirilmelidir. EFV alan hastalarda daha sık tedavi değişikliğine gidildiği, LPV/r alanlarda trigliserid artışının daha fazla görüldüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle nöropsikiyatrik etkilerin görülebileceği hastalarda EFV, kardiyovasküler hastalık riskinin olduğu hastalarda ise LPV/r yeğlenirken daha dikkatli olunmalı; bu hastalar yakından izlenmelidir. Bu amaçla HIV-pozitif hastalar için kullanılmak üzere oluşturulmuş standard ya da elektronik formlar, hasta izlemini kolaylaştırarak virolojik ve immünolojik yanıtın artırılmasına katkı sağlayabilir.

**KAYNAKLAR**

- 1) Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1483-502.*
- 2) Rockstroh JK. Section 1: The Basics, Part 1: Introduction. *In: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015; 2-14.*
- 3) Hammer SM, Squires KH, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(11): 725-33.
- 4) Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999; 13(14): 1933-42.
- 5) UNAIDS Global AIDS Update 2016, 2016 [İnternet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-AIDS-update-2016\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf)
- 6) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016 [İnternet]. Maryland: Department of Health and Human Services [erişim 30 Ağustos 2016].  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- 7) European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.0, 2015 [İnternet]. Brussels: European AIDS Clinical Society [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8\\_0-english\\_web.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf)
- 8) BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, 2015 [İnternet]. London: British HIV Association [erişim 30 Ağustos 2016].  
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>
- 9) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016 [İnternet]. Geneva: World Health Organization [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)

- 10) Domingo P, Suárez-Lozano I, Torres F, *et al.* First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(6): 1348-58.
- 11) Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(20): 2095-106.
- 12) Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, *et al.* Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naive subjects with CD4+<200 cell/mm<sup>3</sup> in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53(5): 582-8.
- 13) De Luca A, Cozzi-Lepri A, Antinori A, *et al.* Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison. *Antivir Ther.* 2006; 11(5): 609-18.
- 14) Borges ÁH, Lundh A, Tendal B, *et al.* Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor- vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(2): 268-80.
- 15) Çelikbaş AK, Baykam N, Özmen S, *et al.* HIV/AIDS olgularında antiretroviral tedaviye virolojik ve immünolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2011; 25(4): 215-9.
- 16) Sari ND, Fincancı M, Soysal F. The effect of the different treatment protocols on virological and immunological responses in patients with HIV/AIDS. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(5): 339-344.
- 17) Korten V, Gökengin D, Fincancı M, *et al.* Outcomes of initial antiretroviral treatment (ART) among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl 3): 19678.
- 18) Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med.* 1981; 305(24): 1425-31.
- 19) Friedman-Kien AE. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *Am Acad Dermatol.* 1981; 5(4): 468-71.

- 20 Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Bontempo FA. Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. *Lancet*. 1983; 1(8318): 213-4.
- 21) Centers for Disease Control (CDC). Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982; 31(26): 353-4,360-1.
- 22) Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al*. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599): 868-71.
- 23) Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, *et al*. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599): 865-7.
- 24) Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*. 1984; 225(4664): 840-2.
- 25) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinat F, *et al*. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986; 233(4761): 343-6.
- 26) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008: Harald zur Hausen, Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier [Internet]. Stockholm: Nobel Media AB [erişim 30 Ağustos 2016]. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2008/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/).
- 27) Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*. 1988; 391: 594-7.
- 28) Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Open Virol*. 2016; 18: 50-6.
- 29) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 841.
- 30) Griffith BF, Campbell S, Caliendo AM. Human immunodeficiency viruses. In: Versalovic J, Carroll KC, Guido F, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: ASM Press, 2011; 1302-22.

- 31) Yilmaz G, Midilli K, Türkoğlu S, *et al.* Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2006; 10(4): 286-90.
- 32) Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2013 [İnternet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf)
- 33) Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi.* 2016; 9(1): 6-11.
- 34) Sierra, S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol.* 2005; 34(4): 233-44.
- 35) Buttel J. AIDS and Lentiviruses. *In:* Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, eds. *Medical Microbiology.* 26<sup>th</sup> ed. New York: Lange, 2013; 653-69.
- 36) Uzun N. HIV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi.* 2016; 9(1): 17-21.
- 37) Samji H, Cescon A, Hogg RS, *et al.* Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One.* 2013; 8(12): e81355.
- 38) Anonymous. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992; 18; 41(RR-17): 1-19.
- 39) Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm Rep.* 2008; 5;57 (RR-10): 1-12.
- 40) World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 30 Ağustos 2016].  
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.

- 41) Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, *et al.* Transmission of HIV-1 and HLA-B allelesharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet.* 2004; 363(9427): 2137-9.
- 42) Sterling TR, Chaisson RE. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (including the acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases) *In:* Bennett J, Dolin R, Blaser M ,eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1541-57.
- 43) Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, *et al.* Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ.* 1989; 299:154.
- 44) Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA.* 2010; 304(2): 194-201.
- 45) Bartlett JG. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?source=search\\_result&search=The+natural+history+and+clinical+features+of+HIV+infection+in+adults+and+adolescents&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and-adolescents?source=search_result&search=The+natural+history+and+clinical+features+of+HIV+infection+in+adults+and+adolescents&selectedTitle=1%7E150)
- 46) Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, *et al.* Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1999; 48:1.
- 47) Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, *et al.* CD4 T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2187-95.
- 48) Danel C, Moh R, Gabillard D, *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 808-22.
- 49) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795-807.

- 50) Tsibris AM, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. *In: Bennett J, Dolin R, Blaser M ,eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 8<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1622-41.
- 51) Squires K, Miller CT. HIV infection: antiretroviral therapy. *In: Schlossberg D, eds. Clinical Infectious Disease, 2<sup>nd</sup> ed.* Cambridge: Cambridge University Press, 2015; 645-68.
- 52) Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, 2016 [Internet]. Maryland: Department of Health and Human Services. [erişim 30 Ağustos 2016].  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>
- 53) Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States-2014, 2014 [Internet]. Maryland: Department of Health and Human Services. [erişim 30 Ağustos 2016]. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
- 54) HIV Prophylaxis Following Occupational Exposure, [Internet]. New York: New York State Department of Health AIDS Institute [erişim 30 Ağustos 2016].  
[http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2016/03/HIV-Prophylaxis-Following-Occupational-Exposure\\_3-28-16.pdf](http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2016/03/HIV-Prophylaxis-Following-Occupational-Exposure_3-28-16.pdf)
- 55) Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV— United States, 2016, 2016 [Internet]. Georgia: Centers for Disease Control and Prevention  
<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf>
- 56) Echeverría P, Negrodo E, Carosi G, *et al.* Similar antiviral efficacy and tolerability between efavirenz and lopinavir/ritonavir, administered with abacavir/lamivudine (Kivexa), in antiretroviral-naïve patients: a 48-week, multicentre, randomized study (Lake Study). *Antiviral Res.* 2010; 85(2): 403-8.
- 57) Matarrese P, Gambardella L, Cassone A, Vella S, Cauda R, Malorni W. Mitochondrial membrane hyperpolarization hijacks activated T lymphocytes toward the apoptotic-prone phenotype: homeostatic mechanisms of HIV protease inhibitors. *J Immunol.* 2003; 170(12): 6006-15.

- 58) Bartlett JG, Sax PE. Patient monitoring during HIV antiretroviral therapy. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 30 Ağustos 2016].  
[https://www.uptodate.com/contents/patient-monitoring-during-hiv-antiretroviral-therapy?source=search\\_result&search=Patient%20monitoring%20during%20HIV%20antiretroviral%20therapy.&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/patient-monitoring-during-hiv-antiretroviral-therapy?source=search_result&search=Patient%20monitoring%20during%20HIV%20antiretroviral%20therapy.&selectedTitle=1~150)
- 59) İnan A. HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilişkili metabolik sorunlar. *Türk HIV AIDS Dergisi*. 2006; 9(4).
- 60) Pérez-Elías MJ, Moreno A, Casado JL, *et al.* Observational study to evaluate clinical outcomes after first-line efavirenz-or lopinavir-ritonavir-based HAART in treatment-naive patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009; 8(5): 308-13.
- 61) Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, *et al.* Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. *Curr HIV Res*. 2014; 12(1): 60-4.
- 62) Dokuzoguz B, Korten V, Gökengin D, *et al.* Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3): 19595.
- 63) Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, *et al.* Interpreting the reasons for the choice and changing of two drug regimens in an observational cohort: comparison of a ritonavir-boosted protease inhibitor-based versus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based first-line regimen. *HIV Med*. 2014; 15(9): 547-56.
- 64) Sargin F, Yıldız D, Aydın OA, *et al.* Changes in HIV demographic patterns in a low prevalence population: no evidence of a shift towards men who have sex with men. *Int J Infect Dis*. 2016; 48: 52-6.
- 65) Postorino MC, Prosperi M, Quiros-Roldan E, *et al.* Use of efavirenz or atazanavir/ritonavir is associated with better clinical outcomes of HAART compared to other protease inhibitors: routine evidence from the Italian MASTER Cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(4): 386.
- 66) Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Nazlıcan O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(2): 104-8.

- 67) Alp E, Bozkurt İ, Doğanay M. Kapadokya bölgesinde takip edilen HIV/AIDS hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri: 18 yıllık deneyim. *Mikrobiyol Bül.* 2011; 45(1): 125-36.
- 68) Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, *et al.* CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18): 2187-95.
- 69) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral Ttherapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 373: 795-807.



**EKLER****EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU**

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



**Sayı : 1136**  
**Konu : Prof. Dr. Haluk ERAKSOY**

**Tarih : 03.10.2016**

**Sayın Prof. Dr. Haluk ERAKSOY**  
**İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

**İlgi : İnfeksiyon ve Klinik Mik. Anabilim Dalının 23/09/2016 gün 340476 yazısı**

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Aysun SARIBUĞA' nın yürüteceği 2015/1242 dosya numaralı "İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takip edilen, HIV İnfeksiyonu olan hastalarda kullanılan proteaz inhibitörü (PI) ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) temelli rejimlerin virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 26/06/2015 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

İlgi değişiklik isteminiz, Çalışmanın İsmi "Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından Karşılaştırılması" olarak değişmesi, kurulumuzun 30/09/2016 tarih ve 16 sayılı toplantısında yeniden görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
**Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN**  
**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanı**

**Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu**

## İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından Karşılaştırılması"			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18/06/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	<input type="checkbox"/>	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD			
KARAR BELGELERİ	Karar No:16	Tarih: 30/09/2016			
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Haluk ERAKSOY'un sorumluluğunda ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Aysun SARIBUĞA'nın yürüttüğü yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLI
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile ilişki  
\*\* :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

**EK 2: HASTA TAKİP FORMU**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından Karşılaştırılması**

**Kimlik Bilgileri**

Adı, Soyadı:

Baba Adı:

TC Kimlik No:

Doğum Tarihi, Yaş:

Cinsiyet:

Medeni Durum:

**Anamnez**

İlk HIV test tarihi:

Doğrulama testi tarihi:

Bulaşma yolu:  heteroseksüel temas  homoseksüel temas biseksüel temas  parenteral yol  bilinmiyorEğitim durumu:  ilkokul mezunu  ortaokul mezunu lise mezunu  üniversite mezunu

Meslek:

İletişim telefonu:

Alışkanlıklar:  sigara  alkol  keyif verici madde**Fizik Muayene**

Ağırlık, Boy, BMI:

Önemli fizik muayene bulgusu:

Klinik kategori (tedavi başlamadan önce):

### **Tedavi**

ART başlangıç tarihi:

HIV RNA (ART başlamadan önce, ART 6. ayında):

CD4+ T lenfosit sayısı (ART başlamadan önce, ART 6. ayında):

ART öncesi direnç testi sonucu:

ART rejimi:  tenofovir/emtrisitabin + lopinavir/ritonavir  
 tenofovir/emtrisitabin + efavirenz  
 lamivudin/zidovudin + lopinavir/ritonavir  
 diğer

Profilaktik ilaçlar:  trimetoprim-sülfametoksazol  
 klaritromisin  azitromisin  
 flukonazol  INH  
 diğer

Son 3 ay içinde ART dozunu atlama:  var  yok

İlaç değişikliği:  direnç  istenmeyen etki  gebelik  tedavi uyumsuzluğu  diğer

Yeni başlanan ART:

İlaca bağlı istenmeyen etki:  dislipidemi  nöropsikiyatrik etki

kemik dansitesinde azalma  kreatinin artışı

hiperbilirubinemi  anemi  nötropeni  lipodistrofi

GIS intoleransı  kardiyovasküler olay  döküntü  diğer

### **Komorbid durumlar**

Komorbid hastalık:

Fırsatçı infeksiyon:

Koinfeksiyon:  HBV  HCV  HDV  Diğer

Cinsel yolla bulaşan hastalık:  Sifilis  Genital herpes  HPV infeksiyonu  
 Gonore  Klamidya infeksiyonu  Diğer

Kullandığı diğer ilaçlar:

Mortalite (varsa nedeni):

### Laboratuvar Sonuçları

	Tedavi öncesi	ART 1. ay	ART 3.ay	ART 6.ay
<b>HIV RNA</b>				
<b>Lökosit</b>				
<b>Lenfosit</b>				
<b>Trombosit</b>				
<b>Hemoglobin</b>				
<b>CD4+ T lenfosit sayısı</b>				
<b>CD8+ T lenfosit sayısı</b>				
<b>CD4/CD8</b>				
<b>Açlık glukozu</b>				
<b>Üre</b>				
<b>Kreatinin</b>				
<b>AST</b>				
<b>ALT</b>				
<b>LDH</b>				
<b>Albümin</b>				
<b>Total kolesterol</b>				
<b>LDL</b>				
<b>HDL</b>				
<b>Trigliserid</b>				

## ÖZGEÇMİŞ

**Dr. Aysun Sarıbuğa**

**Doğum Tarihi / Yeri:** 04.04.1986 / Fatih-İSTANBUL

**İlkokul:** Bakırköy İlkokulu

**Ortaokul / Lise:** Bahçelievler Adnan Menderes Anadolu Lisesi

**Üniversite:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Programı

**Yabancı Dil:** İngilizce

**E-posta adresi:** aysunsb@gmail.com

### Mesleki Deneyim:

Aralık 2010-Mart 2011 tarihlerinde Bakırköy Toplum Sağlığı Merkezi'nde pratisyen doktor olarak çalıştım.

Ağustos 2011'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak göreve başladım ve halen bu görevimi sürdürmekteyim.

Kasım 2015'te Albert Ludwigs University of Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü'nde gözlemci doktor olarak bulundum.

### Yayınlar:

- 1) **Sarıbuğa A**, Başaran S, Taşcıoğlu D, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Hastanede yatan hastalarda kan kültürü pozitifliği: En sık üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları [Özet]. *In: Ergönül Ö eds. II.Ulusal Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonlar Simpozyumu (9-11 Mart 2012,İstanbul) Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2012:210.
- 2) **Sarıbuğa A**, Yir A, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Kliniğimize izlenen HBeAg negatif hepatit B enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi [Özet]. *In: Akalın H eds. XVI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 256-7.
- 3) Yir A, **Sarıbuğa A**, Başaran S, Çağatay A, Eraksoy H. Kliniğimize izlenen HBeAg pozitif hepatit B enfeksiyonu olan hastaların değerlendirilmesi [Özet]. *In: Akalın H eds. XVI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart*

2013, Antalya) Kitabı. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013: 263-4.

- 4) **Sarıbuğa A**, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Kültür pozitif nozokomiyal menenjit olguları [Özet]. *In: Ergönül Ö, Timurkaynak F, eds. III. Ulusal Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonlar Simpozyumu (7-9 Mart 2014, İstanbul) Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2014:162-3.
- 5) **Sarıbuğa A**, Şimşek-Yavuz S, Başaran S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. Piperasilin tazobaktam (TZP)'a bağlı hematolojik istenmeyen etkiler [Özet]. *In: Timurkaynak F, Şimşek-Yavuz S, eds. XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2015, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015: 166.
- 6) Başaran S, Karabıçak N, Şimşek-Yavuz S, Wiederhold NP, Şafak S, Fothergill AW, **Sarıbuğa A**, Sutton DA, Bingöl Z, Çağatay A, Özsüt H, Kılıçaslan Z, Musaonbaşıoğlu S, Eraksoy H. Plevral sıvıda artrokonidyal: İstanbul'da ABD kaynaklı bir koksidiyoidomikoz olgusu [Özet]. *In: Timurkaynak F, Şimşek-Yavuz S, eds. XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2015, Antalya) Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2015: 236-7.
- 7) Başaran S, Agüloğlu E, **Sarıbuğa A**, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt H, Eraksoy H. İnfeksiyöz ensefalitler: HSV-1'e bağlı olan ve olmayan olguların karşılaştırılması [Özet]. *In: Tekin S, ed. Klimik 2016 30. Yıl Kurultayı (9-12 Mart 2016, Antalya) Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 293.
- 8) **Sarıbuğa A**, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H. *Acinetobacter sp.* menenjitli bir olguda intratekal kolistin tedavisiyle gelişen kimyasal menenjit [Özet]. *In: Tekin S, ed. Klimik 2016 30. Yıl Kurultayı (9-12 Mart 2016, Antalya) Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 302-3.
- 9) Başaran S, Tunçer G, **Sarıbuğa A**, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt H, Eraksoy H. Farklı antibiyotikler kullanılan hastalarda eozinofili sayılarının seyri ve

linik yansımaları [Özet]. *In: Tekin S, eds. Klinik 2016 30. Yıl Kurultayı (9-12 Mart 2016, Antalya) Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2016: 438-9.

- 10) Çağatay A, Başaran S, **Sarıbuğa A.** Sepsis: Genel kavramlar ve epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Acil Tıp Özel Dergisi.* 2015; 1(3):1-10.
- 11) **Sarıbuğa A,** Başaran S. Sepsis ve septik şokta güncel tedavi. *Türkiye Klinikleri Acil Tıp Özel Dergisi.* 2015; 1(3):37-46.

