

HIV/AIDS OLGULARININ TAKİBİNDE İMMÜNOLOJİK VE VİROLOJİK YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ufuk Sönmez

Tez Danışmanları

Doç. Dr. Şükran Köse

Uz. Dr. Melda Türken

İzmir, 2016

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	5
Kısaltmalar.....	6
Tablo Listesi.....	7
Şekil Listesi.....	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. HIV/AIDS- Etiyolojik Etken ve Morfolojisi.....	11
2.2. Virüsün Genomu ve Replikasyon Döngüsü.....	13
2.3. HIV'in Bağışıklık Sistemi Hücreleri Üzerine Olan Etkisi.....	15
2.4. HIV Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri.....	17
A. Akut (Primer) HIV Enfeksiyonu.....	17
B. Kronik HIV Enfeksiyonu	17
C. AIDS.....	19
D. İlerlemeyen HIV Olguları.....	22
1. Uzun süre ilerlemeyen olgular (Long-term nonprogressors)....	22
2. Elit Denetleyici Olgular (Elite controllers).....	22
2.5. HIV Enfeksiyonunda Tanısal Testler ve Önemi.....	22
2.6. HIV ile Enfekte Olgularda CD4+ T Hücre Sayımı.....	24
2.7. Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi.....	26

A. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü Grubu İlaçlar.....	27
1. Abakavir.....	27
2. Emtrisitabin ve Lamivudin.....	27
3. Tenofovir Disoproksil Fumarat.....	28
4. Zidovudin.....	28
B. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü Grubu İlaçlar...	29
1. Efavirenz.....	29
2. Nevirapin.....	29
3. Rilpivirin.....	30
4. Etravirin.....	30
C. Proteaz İnhibitörü Grubu İlaçlar.....	31
1. Atazanavir.....	31
2. Darunavir.....	32
3. Lopinavir.....	32
D.İntegraz İnhibitörü Grubu İlaçlar.....	33
1. Dolutegravir.....	33
2. Elvitegravir.....	34
3. Raltegravir.....	34
E. CCR5 Antagonisti (Maravirok).....	35
F. Füzyon İnhibitörü (Enfuvirtid).....	35
2.8. HIV ile Enfekte Olgularda Antiretroviral Tedavi Ne Zaman	
Başlanmalıdır?.....	36

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Grubu.....	38
3.2. Yöntem.....	38
3.3. Laboratuvar İncelemeler.....	38
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	57
7. ÖZET.....	59
8. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	61
9. KAYNAKLAR.....	63

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yetişmemde büyük emeği olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Eğitim ve İdari Sorumlusu Doç. Dr. Şükran Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Süheyla Serin Senger'e, Eğitim Görevlisi Uz. Dr. Neval Ağuş'a, Başasistan Uz. Dr. Gürsel Ersan, Başasistan Doç. Dr. Sabri Atalay, Uz. Dr. Gülgün Akkoçlu, Uz. Dr. Melda Türken, Uz. Dr. Selim Topaloğlu, Uz. Dr. Şakir Güler, Uz. Dr. Bengü Gireniz Tatar, Uz. Dr. Sevgül İşeri ve tecrübelerinden faydalandığım diğer uzmanlara, birlikte çalışma mutluluğu duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, enfeksiyon kontrol komitesi hemşirelerine ve klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Başasistanı Uz. Dr. Yasemin Şefika Akdeniz'e, Göğüs Hastalıkları Dördüncü Servis Eğitim Sorumlusu Uz. Dr. Aydan Mertoğlu'na, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Dilek Yılmaz Çiftdoğan'a ve Mikrobiyoloji ve Tüberküloz Laboratuvarı Sorumlusu Doç. Dr. Can Biçmen'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ufuk Sönmez

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

HIV: Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

ART: Antiretroviral Tedavi

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy-Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi

NRTI: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü

NNRTI: Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü

PI: Proteaz İnhibitörü

INI: İntegraz İnhibitörü

RNA: Ribonükleik asit

CDC: Centers for Disease Control and Prevention-Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

RT: Revers Transkriptaz

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

WB: Western-blot

LIA: Line Immunoassay

MS-EIA: Multispot Enzyme Immunoassay

NAT: Nükleik Asit Arama Testleri

HBV: Hepatit B virüsü

FDA: Food and Drug Administration

EACS: European AIDS Clinical Society

DHHS: Department of Health and Human Services

EFV: Efavirenz

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

FTC : Emtrisitabin

DTG: Dolutegravir

ABC: Abakavir

3TC: Lamivudin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AIDS tanımlayıcı hastalıklar

Tablo 2: HIV tanısal testlerinin pozitif olduğu zaman aralıkları

Tablo 3: EACS rehberine göre kimlere ne zaman ART başlanmalıdır?

Tablo 4: Tedavi gruplarına göre yaş dağılımı

Tablo 5: Tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 6: Gruplar arası CD4 sayı değişikliği

Tablo 7: CD4 yüzdelerindeki değişiklik ve tedavi grupları arasındaki karşılaştırma

Tablo 8: Ortanca HIV RNA düzeyleri ve gruplara göre düşüş oranları

Tablo 9: Gruplar arası HIV RNA başarı durumu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Virüsün morfolojik yapısı

Şekil 2. Virüsün replikasyon döngüsü

Şekil 3. Tüm tedavi grupları arasında CD4 sayı değişikliği

Şekil 4. CD4 yüzdelerindeki değişiklik oranları ve tedavi grupları arasındaki karşılaştırma

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) dünyada halen yaygın olarak görülen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Türkiye’de HIV/AIDS prevalansı düşük (<%1) olmasına rağmen yıllar içerisinde vaka sayısındaki artış dikkat çekicidir (2). AIDS, bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesiyle fırsatçı enfeksiyonların meydana geldiği bir hastalık tablosudur. AIDS’in etiyolojik ajanı olan HIV (Human Immunodeficiency Virus- İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsü, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkilemektedir (3). HIV, bağışıklık sistemine ait CD4+ T hücrelerini enfekte ederek zamanla CD4 sayısının giderek azalmasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur. Sonuçta bağışıklık sisteminin hastalıklarla mücadele edemeyecek kadar zayıf düşmesi nedeniyle AIDS denilen klinik tablo ortaya çıkar.

Diğer virüsler de CD4+ T hücrelerini kronik olarak enfekte edebilir. Fakat HIV etkinleşen ve büyüyen CD4+ T hücrelerini seçici olarak enfekte eden tek virüstür (4). Akut dönemde viral replikasyon çok hızlı olmakta ve en yüksek düzeyine ulaşmaktadır (5). Bu yüksek viremi sonucunda virüse spesifik CD4+ T hücreleri aktive olmakta ve bu durum, ilerleyen hastalıktan ve CD4+ T hücrelerindeki yapısal bozukluktan sorumlu olmaktadır. Enfeksiyonun ilk haftalarında bağırsak mukozasından yüksek miktarda CD4+ T hücre kaybı olmaktadır (6). Ardından HIV enfeksiyonunun ayırıcı özelliği olan, periferik kanda ilerleyici CD4+ T hücre düşüşü meydana gelmektedir. Bu nedenle HIV/AIDS olgularının izleminde CD4+ T lenfosit sayı ve yüzdesinin takip edilmesi önemlidir.

HIV ile ilgili yapılan çalışmalar esnasında AIDS hastalığının tedavisinde antiretroviral ilaçların (ART) kullanılabileceği keşfedilmiştir. 1987 yılında antiretroviral ajanların ortaya çıkmasıyla tedavi rejimi değişmiş, ardından 1996 yılında farklı etki mekanizmalarına sahip anti-HIV ilaçlarının kullanıma girmesiyle birlikte, en az üç ilacın kombinasyonundan oluşan yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART) uygulanmaya başlanmıştır. HAART, viral yükte belirgin azalmaya ve CD4+ T hücre sayısının artmasına neden olmaktadır (7). Böylece AIDS'ten kaynaklanan ölüm oranları azalmış ve hastaların yaşam kalitesi artmıştır (8).

Toplamda altı majör sınıf içerisinde yirmi beşten fazla anti-HIV ilacı bulunmaktadır. Maksimum etkinliği belirlemek amacıyla birçok ilaç birbiriyle kombine edilmiştir. Bu iyi organize edilmiş çalışmaların ışığında, naiv olgulara genellikle iki potent nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile birlikte bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü

(NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) veya bir integras inhibitörü (INI) başlanmaktadır (9). Füzyon inhibitörleri (örneğin enfuvirtid), ilaç toksisitesi yüksek olduğu ve tedavi yönetimi zor olduğu için naiv hastalarda genellikle kullanılmamaktadır. Bir hastaya başlanacak en uygun ilacın ne olduğuna karar vermek için hastanın eşlik eden hastalığı, viral yükü, virüsün ilaç duyarlılığı, ilaç yan etkileri, doz aralığı, ilaç-ilaç etkileşimleri, hastanın uyumu ve ilaca ulaşılabilirlik gibi unsurlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Proteaz inhibitörlerinin, NNRTI ve birçok INI ile karşılaştırıldığında dirence karşı genetik bariyeri daha yüksektir. Tedaviye uyumsuz olgularda bile, direnç bariyerinin yüksek olması nedeniyle PI güvenle kullanılabilir (10). Ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir veya darunavir ile birlikte başlanan NRTI tedavisi farklı klavuzlarda önerilmektedir (11,12).

Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, potent ajanlar olmakla birlikte direnç genetik bariyerleri oldukça düşüktür. Efavirenz ve nevirapin gibi birinci jenerasyon ilaçlara direnç gelişimi için tek bir mutasyon yeterlidir. Efavirenzin etkisi, yüksek HIV ribonükleik asit (RNA) düzeyi olan ve düşük CD4 sayısı olan olgularda gösterilmiştir (13).

Naiv HIV olgularında hangi kombinasyon tedavisinin daha faydalı olacağı önemli bir merak konusudur. Özellikle hangi ilaçlarla immünolojik yanıtın daha iyi olacağı ve viral yükün minimum düzeyde olacağı, yapılan çalışmalarda tartışılmaktadır. Naiv olgularda hangi grup ilacın başlanacağı konusunda yapılan en önemli çalışmalardan biri ACTG 5142'dir. Bu çalışma çok merkezli bir çalışma olup, 753 naiv olguyu kapsamaktadır. Hastaların rastgele bir grubuna lopinavir/ritonavir ile birlikte iki NRTI verilirken, bir gruba efavirenz ile birlikte iki NRTI ve diğer gruba ise efavirenz ile birlikte lopinavir/ritonavir verildi (14). Viral baskılanma (<50 kopya/mL) en fazla efavirenz ile birlikte NRTI alan grupta görülürken, CD4+ T hücre sayısında artış en fazla lopinavir/ritonavir ile birlikte NRTI verilen grupta görüldü.

HIV olgularının izleminde immünolojik takip açısından CD4+ T hücre değişiminin ve viral yükün izlenmesi elzemdir. İmmünolojik yanıtın arttırılması ve virolojik baskılanmanın sağlanması doğrultusunda birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında NRTI ile birlikte NNRTI, PI veya INI başlanan olgularda 12 ay boyunca CD4+ T hücre sayısındaki değişiklik ile birlikte viral baskılanma oranlarının ve dolayısıyla

immünolojik ve virolojik yanıt oranlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV/AIDS- Etyolojik Etken ve Morfolojisi

Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu, ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1981 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bildirilmiştir (15). Bildirilen 31 kişinin beşi *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi tanısı almış olan öncesinde herhangi hastalığı olmayan beş homoseksüel erkekti. Diğer 26'sı ise yine öncesinde herhangi bir hastalığı olmayan ve Kaposi sarkomu tanısı alan homoseksüel erkeklerdi.

AIDS etkeni 1983 ve 1984 yıllarında Fransa'da Pasteur Enstitüsü'nde Luc Montaigner ve arkadaşları ile Amerika'da Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Robert Gallo ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (16). Uluslar arası Virüs Taksonomi Komitesi, elektron mikroskopisi çalışmalarında retrovirüslerin lentivirüs alt grubuna ait olduğu gösterilen bu virüsü insan immün yetmezlik virüsü- human immunodeficiency virüs (HIV) olarak isimlendirmiştir.

İnsan immün yetmezlik virüsünün değişik primat türlerinden köken alan HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki alt türü mevcuttur (17). HIV-1, dünya genelinde en yaygın görülen tip olmasına rağmen, HIV-2 Batı Afrika ve Hindistan gibi bölgelerde önemli bir hastalık etkeni olmaktadır (18). Elektron mikroskopisi incelemesinde HIV-1 ve HIV-2 birbirinden ayırt edilemez. Ayrım, içerdikleri proteinlerin moleküler ağırlıkları ve aksesuar genlerindeki farklılıklara göre yapılır.

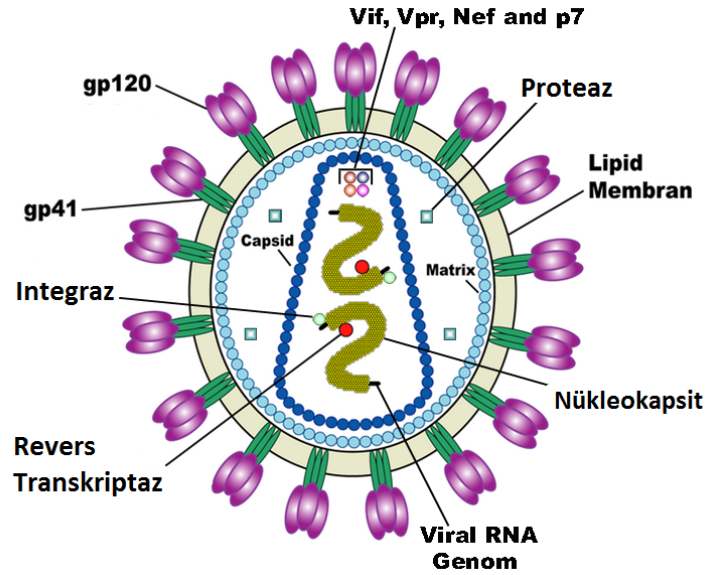
HIV-1 üç filogenetik gruba ayrılır: M (main: esas), O (outlier: az rastlanan) ve N (non-M/non-O). HIV-1 enfeksiyonlarının %90'ını kapsayan M grubu 10 ayrı alt tipe ayrılmaktadır: A-K (19). HIV-1 B alt tipi Kuzey Amerika, batı Avrupa, Avustralya, Tayland, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da en yaygın olarak görülen alt tiptir. HIV-1 C alt tipi Sahra Altı Afrika, Hindistan ve Brezilya'da sık görülmekle birlikte HIV-1 enfeksiyonlarının %50'sinden sorumludur. Türkiye'de en sık görülen alt tip B'dir (15).

HIV-1 virüsünün ikozahedral nükleokapsid partikülünün çapı 100 nm'dir ve çift katlı lipoprotein membran ile çevrelenmiştir. Her bir virüs partikülünde bu lipid membranın içine integre olmuş 72 glikoprotein kompleksi vardır ve bunlar 9-10 nm uzunluğunda eksternal glikoprotein gp120 ve 14-15 nm uzunluğunda transmembran geçen protein gp41 trimerinden oluşur (15).

Glikoprotein 120 ve gp41 tip spesifik kılıf glikoproteinleridir. Hücre yüzeyinden dışarı çıkan gp120, hücre yüzeyindeki CD4 ile ilişkiye geçer, gp41 enfeksiyon anında viral kılıfın hücre membranı ile füzyonunu sağlar. Glikoprotein 120'yi kodlayan gen çok hızlı mutasyona uğradığından birçok antijenik varyantı vardır. Glikoprotein 120'ye karşı oluşan antikorlar enfektiviteyi nötralize eder, fakat gp120 varyantlarının hızlı ortaya çıkışı nedeniyle aşı çalışmaları başarısız olmuştur (15).

Nükleokapsid ile kılıf arasında matriks proteini (p17) bulunur. Grup spesifik antijen olan p24 çekirdekte bulunur ve varyans göstermez. p24'e karşı oluşan antikorlar HIV enfektivitesini nötralize etmez, fakat önemli bir serolojik göstergedir. Kapsit protein 24 kor antijeni iki pozitif polariteli HIV-1 RNA kopyası içerir. HIV-1 RNA, protein-nükleik asit kompleksinin bir parçasıdır ve bu kompleksin diğer üyeleri nükleoprotein p7 ve revers transkriptaz (RT) p66/51'dir. Virüs partikülü replikasyonu için gerekli olan tüm ekipmanını içerir. Virüsün morfolojik yapısı Şekil 1'de gösterilmektedir (15).

Şekil 1. Virüsün morfolojik yapısı



2.2. Virüsün Genomu ve Replikasyon Döngüsü

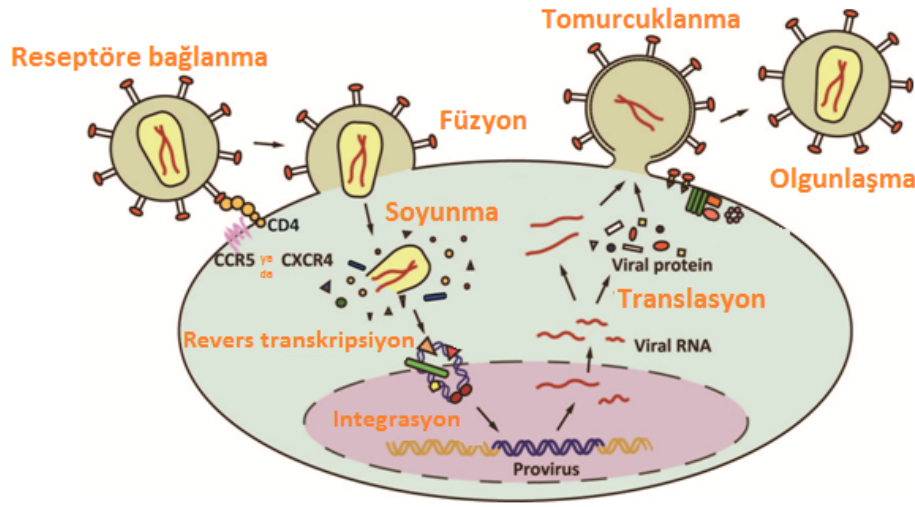
1984 yılında keşfedilen CD4 reseptörü, kemik iliği ve timustaki T-hücre prekürsörlerinin %60'ında, monositlerde, makrofajlarda, eozinofillerde, dendritik hücrelerde ve santral sinir sistemi mikrogliyal hücrelerinde bulunur (15). Glikoprotein 120 ile CD4 bağlanması virüsün hücreye girişinde önemli bir basamak olmasının yanı sıra, intraselüler sinyal ileti yollarının engellenmesinde ve CD4+ T hücrelerinin apoptozisinin indüklenmesinde önemli role sahiptir.

HIV'in hücre içine girişi için yalnızca gp120-CD4 ilişkisi yeterli değildir. CD4-gp120 bağlanmasından sonra gp120, CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerinden birine bağlanmaktadır (20,21). Monositotropik (M-tropik) HIV-1 izolatlarında CCR5 gerekli bir koreseptörken, CXCR4 ise T-hücre tropik (T-tropik) HIV izolatlarında gereklidir. M-tropik HIV-1 izolatları makrofaj kültürlerinde kolaylıkla üretilebilen, T hücrelerini enfekte edemeyen, ancak periferik kan örneklerinden elde edilen T hücrelerini kolaylıkla enfekte edebilen virüslerdir. T-tropik HIV-1 izolatları ise T hücre kültürlerinde kolaylıkla üretilebilen, makrofaj kültürlerinde kolayca üreyemeyen fakat periferik kan primer T hücrelerini kolaylıkla enfekte edebilen izolatlardır. Bazı HIV-1 virüsleri hem T lenfositleri hem de makrofajları (dual-tropik virüs) enfekte edebilmektedir. CCR5 genetik defekti sonucu bu reseptörü taşımayan kişiler, HIV enfeksiyonuna karşı dirençli olabilmektedir.

Periferik kan monositlerinden köken alan makrofajlar, HIV-1 enfeksiyonuna duyarlıdır. Alveoler, peritoneal, plasental makrofajlar ve mikroglialar HIV-1 enfeksiyonuna duyarlıdır. Mikrogliyal hücrelerdeki CCR5 ve CCR3 yüzey molekülleri M-tropik HIV'in hücreye girişini sağlar. Cinsel ilişki, kontamine iğne batması veya transplasental geçişle kan, semen veya diğer vücut sıvıları içinde vücuda giren HIV, füzyon sonrasında revers transkripsiyon, integrasyon, viral gen ekspresyonu ve paketleme işlemlerini yapar (15).

Virüs hücre içine girdikten sonra, nükleoprotein kompleksindeki enzimler aktive olmakta ve viral replikasyon döngüsü başlamaktadır. Retrovirüslerin replikasyonu üç gene bağlıdır: *gag*, *pol* ve *env* genleri. *gag* “grup antijeni”, *pol* “polimeraz” ve *env* de kılıfı (envelop) temsil etmektedir. Revers transkriptaz aracılığıyla viral RNA, hücre enfeksiyonundan 4-6 saat sonra sitoplazmada proviral DNA'ya dönüşür. Enfekte hücrenin sitoplazmasında gerçekleşen revers transkripsiyon ürünleri, yani çift sarmallı DNA'nın nükleusa transportu gerçekleştikten sonra viral DNA konağın kromozomal DNA'sına integre olur. HIV genomunun transkripsiyonu için hem hücresel hem de viral faktörler gereklidir. Provirüsün primer RNA transkriptleri konak hücresinin RNA polimeraz II'si aracılığıyla yapılmaktadır. Viral poliproteinlerin hücresel enzimlerde modifikasyonu tam viral oluşum için gereklidir. HIV-1 RNA, *gag* proteinleri ve *pol* enzimlerinden oluşan virüs koru hücre yüzeyine doğru hareket eder. Büyük öncül moleküller HIV-1 proteazı tarafından parçalanır ve sonuç olarak enfeksiyöz virüs partikülü hücre membranından tomurcuklanarak çıkar. HIV ile enfekte kişilerde viral replikasyon hızı çok yüksektir; ortalama günde bir milyar virüs partikülü yapılır ve parçalanır (15).

Şekil 2. Virüsün replikasyon döngüsü



2.3. HIV'in Bağışıklık Sistemi Hücreleri Üzerine Olan Etkisi

Bağışıklık sisteminin HIV replikasyonunun kontrolü üzerinde etkisi olmakla birlikte, HIV enfeksiyonu immün sistem fonksiyonlarının bozulmasına neden olur ve virüs konak savunmasından kaçmak için birçok strateji geliştirmiştir. Bunun sonucu olarak, tedavi edilmemiş birçok hastada bağışıklık sisteminin zarar görmesinden kaynaklanan AIDS meydana gelmektedir.

Dendritik hücreler doğal immünitinin bir unsuru olup, HIV antijenlerini MHC class 1 ve MHC class 2 aracılığıyla sunabilen, antijen sunan hücrelerdir (22). HIV enfeksiyonuna karşı geliştirdikleri immün yanıtın yanında, dendritik hücrelerin mukozal bölgelerdeki ilk enfekte olan hücreler olduğu düşünülmektedir (23). Daha sonra lenf nodlarına ulaşarak HIV'in CD4+ T hücrelerini enfekte etmesine neden olur. HIV enfeksiyonu süresince, dendritik hücrelerin sayı ve fonksiyonlarında azalma meydana gelir. Potent ART ile fonksiyonlarında kısmen düzelme olabilir.

Doğal katil hücreleri, doğal bağışıklık sisteminin sitotoksik etkili hücreleridir. Kandaki lenfositlerin yaklaşık %15'ini oluştururlar ve karaciğer, periton ve plasenta dokularında bulunurlar. Akut HIV enfeksiyonu süresince, doğal katil hücrelerinin yanıtları, öncelikle virüse spesifik sitotoksik CD8 T lenfosit ve antikor oluşturur. HIV ile enfekte hücreleri direkt olarak veya antikor ile ilişkili olarak öldürebilir. İlerlemiş hastalıkta doğal

katil hücrelerinin gen ekspresyonunda değişiklik, apoptozunda artış, ve fonksiyonlarında azalma meydana gelmektedir (24).

Diğer virüsler de CD4+ T hücrelerini kronik olarak enfekte edebilir. Fakat HIV etkinleşen ve büyüyen CD4+ T hücrelerini seçici olarak enfekte eden tek virüstür (4). Enfeksiyonun akut döneminde viral replikasyon en yüksek düzeydedir. Bu yüksek viremi sonucunda virüs spesifik CD4+ T hücreleri aktive olmakta, gelişmekte ve bu durum ilerleyen hastalıktan ve CD4 hücrelerindeki yapısal bozukluktan sorumlu olmaktadır. Enfeksiyonun ilk haftalarında bağırsak mukozasından yüksek miktarda CD4+ T hücre kaybı olmaktadır (6). Ardından HIV enfeksiyonunun ayırıcı özelliği olan, periferik kanda ilerleyici CD4+ T hücre düşüşü meydana gelmektedir.

CD4+ T hücreleri, HIV'e spesifik hücrel immün yanıtın önemli bir komponentidir. Kronik enfeksiyon süresince HIV plazma RNA düzeyleri ile HIV spesifik CD4+ T hücre yanıtları arasında anlamlı negatif bir ilişki vardır. Fakat bazı hastalarda (controllers) güçlü CD4+ T hücre yanıtları da izlenmektedir. Bununla birlikte çoğu HIV ile enfekte hastada CD4+ T hücre yanıtları zayıflamıştır. Bu durum, HIV enfeksiyonunun en dikkate değer immünolojik defektidir. Hastalığın erken dönemlerinde niteliksel olarak azalan immün yanıt, ilerleyen dönemlerde CD4+ T hücrelerinin sayıca eksilmesiyle, niceliksel olarak da azalmaktadır. CD4+ T hücre disfonksiyonu, interlökin 2 ve interlökin 2 reseptörü olan CD25 ile ko-stimülatör olan CD28 molekülünün azalmasıyla kendini gösterir. Akut enfeksiyonda HAART başlanması CD4+ T hücrelerinin yanıtını artırmaktadır (25-27).

Bin dokuz yüz seksenli yılların sonunda HIV'e spesifik sitotoksik T lenfositlerinin bulunması, hastalığın ilerlemesinin gecikmesinde hücrel immün yanıtın önemli bir rolü olduğunu fark ettirmiştir (28). HIV ile enfekte birçok olguda HIV'e özgü sitotoksik T lenfositler saptanmıştır. Primer enfeksiyon süresince plazma viral yükünün azalması ile sitotoksik T lenfositlerinin ortaya çıkması arasında geçici bir ilişki saptanmıştır (29). Kronik enfeksiyon boyunca sitotoksik T lenfositleri virüse karşı önemli bir savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Bazı hasta gruplarında sitotoksik T lenfositlerinin yüksek seviyelerde bulunmasının, düşük viral yük ve yavaş progresyon ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (30).

HIV'e spesifik sitotoksik T lenfositlerinin, diğer virüslere karşı oluşana göre daha kısa yaşam süreleri olduğu gösterilmiştir. Bu durum HIV enfeksiyondaki apoptozu indükleyen unsurların artışına bağılı olabilir (31).

2.4. HIV Enfeksiyonunun Klinik Özellikleri

A. Akut (Primer) HIV Enfeksiyonu

Akut HIV enfeksiyonu semptomatik erken HIV enfeksiyonunu tarif etmektedir. Akut HIV enfeksiyonunun tanısı HIV p24 antijenini serokonversiyondan önce saptayan dördüncü kuşak testler ile kolaylaşmıştır. Bu hastalık aşaması, antikorlar oluşmadan önce p24 ve HIV RNA'nın saptanabildiğı bir dönemdir.

Akut HIV enfeksiyonu, akut retroviral sendrom adı verilen ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, döküntü, miyalji/artralji, baş ağrısı belirtileriyle seyredebildiğı gibi, bazı hastalarda asemptomatik de olabilir. Erken HIV enfeksiyonunda viral replikasyon hızı çok yüksektir ($>100,000$ kopya/ml) ve CD4+ T hücreleri hızla enfekte olmaktadır. CD4 hücre sayısında geçici bir düşüş görülebilir. Akut retroviral sendrom aşamasında tanı alamayan olguların, viral yükün çok fazla olmasından dolayı enfeksiyonu bulaştırma riskleri oldukça fazladır ve akut HIV enfeksiyonunun tanısı %80 oranında atlanmaktadır (32).

B. Kronik HIV Enfeksiyonu

Kronik HIV enfeksiyonu dönemi, akut enfeksiyondan sonra serokonversiyonun meydana geldiğı, ağır immünsupresyon döneminin öncesindeki, viral yükün stabil seyrettiğı ve CD4+ T hücre sayısında progresif düşüş meydana geldiğı bir dönemdir. HIV enfeksiyonu sonrasında CD4+ T hücre sayısının 200 hücre/ μ L'nin altına düşmesi için yaklaşık olarak sekiz-on yıl geçmesi gerekmektedir.

Asemptomatik enfeksiyon süresince, hastalar herhangi bir majör semptom göstermemekle birlikte muayenede jeneralize lenfadenopati saptanmaktadır. Asemptomatik enfeksiyona rağmen tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonlu kişiler bulaştırıcıdır ve bağışıklık sistemi zarar görmeye devam etmektedir.

HIV ile enfekte kişilerin çoğu AIDS dönemine kadar asemptomatik seyretnmektedir. Önceki testleri negatif olan riskli davranış sergileyen kişilerde (birden fazla cinsel partneri olanlar, kondom kullanmadan birden fazla kişiyle cinsel ilişkiye girenler, homoseksüel erkekler) aktif veya geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz, hepatit B veya C, servikal kanser, yeni gelişen psöriyazis, 50 yaşın altında yeni gelişen herpes zoster, pamukçuk, açıklanamayan kaşeksi ve kilo kaybı, lenfadenopati, trombositopeni, lökopeni, anemi, uzun süren geçmeyen hastalık öyküsünün olması, klinisyenleri HIV enfeksiyonu konusunda şüphelendirmelidir (33).

HIV ile ilişkili komplikasyonlar genellikle ağır immünsupresyon durumunda olmakla birlikte bazıları CD4 T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'nin üzerindeyken de olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 7500 kişiden fazla HIV ile enfekte kişiyi içeren bir çalışmada, CD4+ T hücre sayısı 200-499 hücre/ μ L olan olguların %21,3'ünde pamukçuk, %9,2'sinde oral hairy lökoplaki, %6,7'sinde herpes zoster, %3,7'sinde periferik nöropati ve %2,6'sında idiyopatik trombositopenik purpura saptanmıştır (34). Hatta CD4+ T hücre sayısı 500 hücre/ μ L'den fazla olan olguların %11'inde pamukçuk saptanmıştır.

Ağır immünsupresyon olmadan HIV ile enfekte olan kişilerdeki semptomlar, genellikle deriyi ve müköz membranları etkilemektedir. Persistan orofaringeal veya vulvovajinal kandidiyazis, oral saçlı lökoplaki ve seboreik dermatit sık karşılaşılan hastalıklardır. Ayrıca herpes simpleks virüs, varisella zoster virüs ve human papillomavirüs ile olan enfeksiyonlar da bu olgularda daha ağır seyretnmektedir.

Asemptomatik HIV enfeksiyonu olup ART almayan olgularda HIV replikasyonu yüksek oranda olmaktadır ve bir günde yaklaşık olarak 10^9 CD4+ T hücresi yıkılmaktadır (35). Fakat hastalığın bu döneminde hücre yapımı ve yıkımı bir denge içerisinde olup, CD4+ T hücre sayısındaki düşüş yavaş olmakta ve viral yük sabit kalmaktadır. Genellikle, bu süre içerisinde HIV RNA seviyeleri bir log'dan fazla değişmemektedir (36).

Klinik çalışmalar, bu dönem içerisindeki HIV olgularının arasında CD4+ T hücre sayısında farklılıklar saptamaktadır. Fakat hastaların çoğunda CD4+ T hücre sayısında progresif düşüş olmaktadır. CD4+ T hücre sayısındaki düşüş viral yük ile doğru orantılıdır. Yapılan bir çalışmada CD4+ T hücre sayısının HIV RNA kopya/mL başına her yıl ortalama

%4 düşüş gösterdiği saptanmıştır (37). HIV alt tipleri ve konak genetik yanıtı da CD4+ T hücre sayısının düşüş hızıyla ilişkilidir (38).

HIV olgularını içeren büyük prospektif bir çalışmada CD4+ T hücre sayısının 500 hücre/ μ L'nin altına düşmesi için geçen ortalama süre 1.19 yıl olarak saptanmıştır (39). Bazı hastalarda bir yılın sonunda daha düşük CD4+ T hücre sayıları saptanmaktadır (40).

Akut HIV enfeksiyonu süresince CD4+ T hücre sayısının azalması CD4+ T hücrelerinin yıkımına veya periferik kandan lenfatik dokuya geçmelerine bağlı olabilir. Bir yıldan sonra CD4+ T hücre sayısındaki düşüş hızı yavaşlamakta, yılda ortalama 50 hücre/ μ L (30-90 hücre/ μ L arasında değişmektedir) azalmaktadır (41-44).

C.AIDS

AIDS, kronik HIV enfeksiyonunun bir sonucu olup, CD4+ T hücrelerinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. HIV enfeksiyonundan AIDS aşamasına geçene kadar yaklaşık olarak 10 yıl geçmektedir (45). AIDS tanım olarak, CD4+ T hücre sayısının 200 hücre/ μ L'nin altında olması ve/veya AIDS tanımlayıcı hastalık olması demektir. AIDS tanımlayıcı hastalıklar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. AIDS tanımlayıcı hastalıklar

AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonlar

- Bronşta, trakeada, özefagusta veya akciğerde olan kandidiyazis
- İnvaziv servikal kanser
- Koksidiyomikoz
- Kriptokokkoz
- Kronik intestinal kriptosporidiyoz (1 aydan daha fazla)
- Sitomegalovirüs hastalığı (Özellikle sitomegalovirüs retiniti)
- HIV ile ilişkili ensefalopati
- Herpes simplekse bağlı kronik ülserler (1 aydan daha fazla), bronşit, pnömoni veya özefajit
- Histoplazmoz
- Kronik intestinal izosporiyazis (1 aydan daha fazla)
- Kaposi sarkomu
- Lenfoma
- *Mycobacterium avium* complex
- Tüberküloz
- *Pneumocystis carinii* pnömonisi
- Tekrarlayan pnömoni
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Tekrarlayan *Salmonella* septisemisi
- Beyinde toksoplazmoz
- HIV ile ilişkili erime sendromu

HIV ile enfekte tüm olgularda CD4 sayısından bağımsız olarak AIDS tanımlayıcı hastalıklardan herhangi biri saptanırsa bu durum AIDS olarak adlandırılır. Ayrıca AIDS tanısı alan tüm HIV ile enfekte olgular viral yüke bakılmaksızın ART almalıdır.

Antiretroviral tedavinin yaygın olarak kullanılmasından önce AIDS ile ilişkili hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite HIV enfeksiyonunun kaçınılmaz sonuydu. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 1992-1997 yılları arasında 10,658 erkek ve 2324 kadın olguda AIDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyonlar saptanmıştır (46). Bu olgularda *Pneumocystis carinii* pnömonisi %35,9 oranında en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon olurken, bunu sırasıyla %12,4 oranında özefajiyal kandidiyazis, %11,6 oranında Kaposi sarkomu, %7,8 oranında HIV ile ilişkili erime sendromu ve %6,4 oranında *Mycobacterium avium* enfeksiyonu izlemekteydi.

Fıratçı enfeksiyonlar genellikle CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'nin altına düştüğü zaman olmakla birlikte, nadiren yüksek CD4+ T hücre sayısı olduğu zaman da olabilir (47). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir kohort çalışmasında, HIV ile enfekte homoseksüel erkek olgularda AIDS tanımlayıcı hastalıklar, CD4+ T hücre sayısı ortalama 67 hücre/ μ L iken ortaya çıkmıştır. Fakat hastaların yaklaşık %10'unda CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'den fazlayken AIDS tanımlayıcı hastalıklar meydana gelmiştir (48).

Yaygın *M.avium* enfeksiyonu ve sitomegalovirüs hastalığı gibi belli fırsatçı enfeksiyonlar CD4+ T hücre sayısı 50 hücre/ μ L'nin altındayken ortaya çıkmaktadır. CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'den altında seyreden ve ART başlanmayan olgularda AIDS tanımlayıcı hastalık gelişmesi ortalama 12 ile 18 ay arasında meydana gelmektedir (49).

Mukokütanöz kandidiyazis, oral saçlı lökoplaki, seboeik dermatit ve herpetik enfeksiyonlar CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ μ L'nin altındayken daha sık meydana gelmektedir. Ayrıca anemi, lökopeni veya trombositopeni gibi hematolojik değişiklikler de AIDS olgularının %40'tan fazlasında saptanmaktadır (50). Ağır lenfopeni, ileri test yapılamayan durumlarda CD4+ T hücre sayısının düşük olduğuna işaret etmektedir. Genellikle poliklonal hipergammaglobulinemi saptanmaktadır. Bu antikorların bir çoğu spesifik değildir. Bu durum AIDS'in ileri aşamalarındaki tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ile yüksek immünglobulin seviyeleri arasındaki çelişkiyi kısmen açıklamaktadır. İlerlemiş AIDS olgularında (CD4+ T hücre sayısı 50 hücre/ μ L'nin altında olanlar) eğer ART başlanmazsa ortalama yaşam süresi 12 ay ile 18 ay arasında değişmektedir (51-53).

D. İlerlemeyen HIV Olguları

HIV ile enfekte ve ART almayan olguların küçük bir kısmında klinik kötüleşme görülmez, HIV RNA düzeyleri düşük (10,000 kopya/mL'nin altında) ve CD4+ T hücre sayıları stabil seyreder.

1. Uzun süre ilerlemeyen olgular (Long-term nonprogressors): Bazı olgular uzun yıllar boyunca ART almadan klinik olarak stabil seyreder (54). Bu hastalara uzun süre ilerlemeyen olgular denir. Bu hastalar en az 10 yıl boyunca HIV ile enfekte olup, ART almadığı halde herhangi bir semptomu olmayan ve CD4+ T hücre sayıları 500 hücre/ μ L'nin üzerinde olan olgulardır (55).

2. Elit Denetleyici Olgular (Elite controllers): Bu olgular HIV ile enfekte olup viremi ile ilgili standart yöntemlerle ölçülen herhangi bir pozitif değeri olmayan ve CD4+ T hücre sayıları uzun süre yüksek seyreden olgulardır. Bu hastalar HIV ile enfekte olguların çok küçük bir kısmını oluşturmaktadır (yaklaşık olarak 300 olguda bir). Elit denetleyici olgularda viral baskılanma ART alan olgularla karşılaştırılacak düzeydedir (56).

2.5. HIV Enfeksiyonunda Tanısal Testler ve Önemi

HIV enfeksiyonunun tanısı hastalığın yayılmasını önlemekte anahtar rol oynamaktadır. Tanı almayan olgular takip altına alınamayacak, ART alamayacak ve virüs baskılanmadığı için enfeksiyonu diğer insanlara bulaştırma riski devam edecektir. Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Servisi Görev Kuvveti (US Preventive Services Task Force) 2013 rehberinde, 15-65 yaş arası tüm olguların, gebe olan tüm olguların (her gebeliğinde) ve risk taşıyan adölesanlar ile erişkinlerin taranmasını önermektedir (57). Ayrıca homoseksüel erkek olguların, damar içi uyuşturucu kullanan olguların, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonu olan olguların, korunmasız anal veya vajinal cinsel ilişkiye giren çok partnerli olguların, HIV ile enfekte, biseksüel ya da damar içi uyuşturucu kullanan parteri olan olguların, para karşılığı cinsel ilişkiye giren olguların, yüksek prevalanslı bölgelerde yaşayan olguların yıllık taranmasını önermektedir.

Standart uygulamada tarama için dördüncü kuşak Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testleri tercih edilmelidir. Test seçiminde p24 antijeni alt saptama sınırının,

tek başına p24 antijeni saptama kitlerinininkine eşdeğer olmasına dikkat edilmelidir (58).Doğrulama testi olarak Western-blot (WB) testi, line immunoassay (LIA), multispot enzyeme immunoassay (MS-EIA) gibi antikora dayalı testler ya da nükleik asit arama testleri (NAT) kullanılabilir (59). Doğrulama amaçlı olarak kullanılacak testlerin HIV-1 ve HIV-2 enfeksiyonunu ayırt edebilmesi gerekmektedir. NAT'larda, kan bankacılığında tarama testi olarak onaylanmış ya da HIV-RNA'yı kalitatif olarak saptamak üzere tasarlanıp, geçerliliği kanıtlanmış olanlar tercih edilmelidir. Viral yük tayininde kullanılan NAT kitleri, tanı amaçlı testler değildir ve yalancı pozitif/negatif sonuçlar verebilirler. Bu tür testlerin kullanıldığı durumlarda, özellikle HIV RNA düzeyinin 5000 kopya/mL'nin altındaki değerlerde dikkatli olunmalıdır ve bu tarz değerler elde edilmişse, kesin tanı için başka testlerle doğrulama yapılmalıdır. NAT'ler sadece HIV-1'i saptamaktadır. HIV-2 şüphesinde doğrulama için HIV-2 DNA araştırılabilirse de bunun için ticari bir kit bulunmamaktadır. Ayrıca, anti-HIV-1 antikoru pozitif kişilerin %3-4'ünde HIV-1 RNA'nın saptanamadığı unutulmamalı ve NAT ile yapılacak doğrulamalarda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda antikora dayalı doğrulama testleri (WB, LIA ya da MS-EIA) tercih edilmelidir. Tablo 2'de HIV için kullanılacak tanısal testlerin saptanabileceği zaman aralıkları belirtilmiştir (59-61).

Tablo 2: HIV tanısal testlerinin pozitif olduğu zaman aralıkları (59-61).

Test	Tespit edilecek hedef	Pozitifleşme zamanı (gün)
ELISA		
Birinci kuşak	IgG Antikorları	35-45
İkinci kuşak	IgG Antikorları	25-35
Üçüncü kuşak	IgM ve IgG Antikorları	20-30
Dördüncü kuşak	IgM-IgG Antikorları ve p24 Antijen	15-20
Western Blot		
	IgM ve IgG Antikorları	35-50 (belirsiz)
		45-60(pozitif)
HIV viral yük testi		
50 kopya/mL duyarlılık sınırı	RNA	10-15
1-5 kopya/mL duyarlılık sınırı	RNA	5

2.6. HIV ile Enfekte Olgularda CD4+ T Hücre Sayımı

HIV ile enfekte olgularda flow sitometri ile CD4+ T hücre ölçüm testleri izlem için gereklidir. Çünkü CD4+ T hücrelerinin sayısı hastalığı evrelendirmede ve klinik yönetimde kullanılmaktadır. Belli CD4+ T hücre eşik sayılarının tespiti, fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi başlanması kararında gereklidir. Ayrıca CD4+ T hücre sayıları tedaviye cevabın belirlenmesinde nispeten tutarlı bir göstergedir. Bu nedenle klinisyenlerin flow sitometri gibi CD4+ T hücre ölçümü yapan testleri anlaması önem taşımaktadır.

Flow sitometri, hücre veya partiküllerin akmakta olan bir akışkanın içindeyken karakteristiklerinin ölçülmesidir. Akım sitometrisi ile bir süspansiyon halindeki hücre ya da partiküller, lazer ışığı ile aydınlatılmakta olan bir bölmeden geçirilir; hücrelerin ışığın önünden geçerken verdikleri sinyaller toplanarak analiz edilir. Oluşan sinyallerin kaynağı, hücrenin büyüklük, granülarite gibi fiziksel özellikleri olabildiği gibi; hücreye bağlanan çeşitli fluorokromlar da olabilir. Böylece hücre ya da partikülün immunfenotipi, DNA içeriği, enzim aktiviteleri, hücre membran potansiyeli, canlılığı gibi çeşitli özellikleri hakkında bilgi toplanabilir (62).

Flow sitometrilerin fluorosan olmayanları tam kan hücresi sayımları için klinik laboratuarlarda kullanılır. Flow sitometriler, birçok biyolojik araştırma enstitüsünde ve tıp

merkezlerinde bulunur. Tıp merkezlerinde araştırmanın yanında kanserli hücre tanısında ve HIV/AIDS olgularının kanında CD4 T lenfosit seviyesinin izlenmesinde kullanılır (63).

Kan örnekleri alındıktan sonra 18 saat içerisinde flow sitometri tekniği ile CD4+ T hücresi bakılmalıdır. Bunun için alternatif sistemler bulunmaktadır; FACS Count System (Becton Dickinson), VCS Technology/Coulter Cyto-Spheres (Coulter Corp), Zymune CD4/CD8 Cell Monitoring Kit (Zynaxis Inc) ve Trax CD4 Test Kit (T Cell Diagnostics). Bu sistemler standart flow sitometri yöntemi ile kıyaslandığında daha ucuz ve teknik olarak daha az zahmetlidir (64).

Normal sağlıklı yetişkin olgulardaki CD4+ T hücre sayısı birçok laboratuarda 500-1400 hücre/ μ L arasında saptanmaktadır (65). Bu geniş normal aralık, CD4+ T hücre sayısını etkileyen üç önemli faktör olduğunu yansıtmaktadır; beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı ve CD4+ T hücre reseptörü taşıyan lenfosit sayısı. Ayrıca laboratuvarlarda CD4/CD8 hücre oranları da tetkik edilmektedir. Normal konakta bu oran, 1'den büyüktür.

Flow sitometri ile CD4 yüzdesi saptanmaktadır, mutlak CD4+ T hücre sayıları yüzde ile beyaz küre sayısının çarpılması ile hesaplanmaktadır. Genel olarak bu değerler birbiri ile uyumludur. CD4+ T hücre sayısı 500 hücre/ mm^3 'nin üzerinde ise %29'dan fazla, 200-500 hücre/ mm^3 ise %14-28 arasında, 200 hücre/ mm^3 'ün altındaysa %14'ün altındadır. HIV olgularının laboratuvar testlerinde genellikle CD4/CD8<1 olarak saptanmaktadır. Beyaz küre sayısında önemli değişiklik olması sonrasında, mutlak CD4+ T hücre sayısında değişim saptanırken, yüzdesinde herhangi bir değişim saptanmamaktadır.

Ardışık olarak yapılan iki test arasında CD4+ T hücre sayısında anlamlı değişiklik olması demek, mutlak sayıda %30 değişiklik olması veya CD4 yüzdesinde %3 oranında artış veya azalma olması demektir (66). Tedavi sonrası yeterli yanıt olması demek, CD4+ T hücre sayısında yıllık olarak 50-150 hücre/ mm^3 artış olması demektir (67).

2.7. Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Tedavi

Bin dokuz yüz seksenli yıllarda AIDS hastalığının etkeni olan HIV keşfedilmiştir. HIV'in yaşam döngüsünün anlaşılması ise bu virüse karşı geliştirilen ilaçların bulunmasını sağlamıştır.

Zidovudin, 1987 yılında ilk onay alan NRTI olarak AIDS olgularında plasebo ile karşılaştırıldığında yaşam süresini dramatik bir şekilde artırmıştır (68). NRTI monoterapisi viral yükte azalma, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma, yaşam süresini uzatma gibi avantajlar sağlamasına rağmen, tek ajanlı ilaç rejimi viral yükün baskılanmasını sürdürememiştir. Bin dokuz yüz doksanlı yılların ortasında üç PI ajanının onay alması, HIV epidemisinin gidişatını değiştirmiştir. 1996 yılında HAART denilen tedavi rejimi uygulanmaya başlanmıştır. İki NRTI ile bir PI içeren bu rejimin kullanılması, HIV RNA yükünün hızla azalmasını, immün yanıtın düzelmesini, Kaposi sarkomu gibi fırsatçı enfeksiyonların azalmasını ve mortalite oranının azalmasını sağlamıştır (69-71). O zamandan beri kombine ART veya HAART, tedavinin esasını oluşturmaktadır.

Günümüzde kullanılan potent ART rejimlerine rağmen, HIV vücudun değişik bölgelerinde latent olarak kalmaktadır. Bunun sonucu olarak, tedaviye devam edilmediği takdirde, neredeyse tüm hastalarda viral yükte tekrardan artış meydana gelmektedir (72). Bu nedenle, viral baskılanmayı sağlamak için tedavinin devamlılığının sağlanması gerekmektedir. Tedaviye aralıksız olarak uyum göstermeyen olgularda direnç mutasyonları oluşması sonrasında, tedavi seçenekleri azalmaktadır.

Antiretroviral tedavinin temel amaçları; HIV viral yükü saptanabilecek düzeylerin altında tutmak, CD4+ T hücre sayısını arttırarak immün fonksiyonu düzeltmek, yaşam süresini uzatmak, HIV ile ilişkini morbiditeyi azaltmak, hayat kalitesini arttırmak, diğer insanlara HIV bulaş riskini azaltmaktır.

HIV replikasyon döngüsü çok basamaklı bir döngüdür. Bu döngünün farklı basamaklarını hedef alan farklı ajanların birlikte kullanılması sinerjik veya aditif bir etki sağlayarak viral çoğalmayı baskılamaktadır. Büyük randomize klinik çalışmalar sonrasında, naiv olgularda üç değişik tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Bu tedavi kombinasyonları; İki NRTI ile birlikte bir NNRTI, ritonavir ile güçlendirilmiş bir PI veya bir INI şeklindedir. Dirençli bir suş ile enfekte olma olasılığına karşılık, tedavi başarısızlığını önlemek için tedavi başlanmadan önce direnç testleri istenmelidir (73).

A. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

NRTI grubu ilaçlar, Amerika Birleşik Devletleri'nde onay almış ilk ilaç grubu olup, kombinasyon rejimlerinin anahtar elemanıdır. NRTI grubu ilaçlar, hücre içerisinde fosforillenerek aktif difosfat veya trifosfat formuna dönüşür ve HIV revers transkriptazın enzimatik aktivitesini inhibe eder. Bu bölümde NRTI grubu ilaçlardan abakavir, emtrisitabin, lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat ve zidovudinden bahsedilecektir.

1. Abakavir: Abakavir, HIV revers transkriptazı inhibe eden bir karbosiklik nükleozid analogudur. Alkol dehidrogenaz ve glükuronil transferaz tarafından metabolize edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmez. Abakavir, genellikle lamivudin ile kombine edilerek kullanılır. Abakavir+lamivudin günde bir kez, oral ve yemeklerden bağımsız olarak alınır. Abakavir tedavisi sonrasında hipersensitivite reaksiyonları görülebilir (74). Bu reaksiyonlar oluşuktan sonra tedavi hızla kesilmelidir. Bu reaksiyonlar ile HLA-B*5701 allelinin varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (75). Abakavir başlanmadan önce HLA-B*5701 allelinin varlığı test edilmelidir ve bu alleli taşıyan bireylere abakavir verilmemelidir (73). Yapılan bazı çalışmalarda abakavir kullanımı ile akut miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalık gelişmesi arasında (özellikle kardiyak hastalık öyküsü olan insanlarda) anlamlı ilişki saptanmıştır (76). Fakat bu saptama günümüzde tartışmalıdır. Abakavir+lamivudin kombinasyonu, tenofovir+emtrisitabin kombinasyonuna kıyasla virolojik baskılamayı daha az başarabildiğinden dolayı, üçüncü ajan olarak dolutegravir kullanılmayacaksa HIV RNA 100,000 kopya/mL'nin üzerinde olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır (73).

2. Emtrisitabin ve Lamivudin: Emtrisitabin ve lamivudin, benzer yapıda ve aktivitede olan iki ilaçtır. Benzer HIV-1 direnç profiline sahiptirler ve en sık saptanan direnç mutasyonu M184V'dir. Her ikisi de hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkilidir ve hepatit B ile koenfekte olgularda tedavi rejiminin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Bu iki ilaç oral alındıktan sonra hızlıca emilir. Emtrisitabin hücre içerisinde daha uzun süre kalır. Her ikisi de böbrekten atılır, böbrek yetmezliği olan olgularda doz ayarlanması gerekmektedir. Her iki ilaç da iyi tolere edilir ve deride renk değişikliği en sık bildirilen yan etkisidir. Bu ajanlar iki NRTI temel tedavisinde tenofovir+emtrisitabin, abakavir+lamivudin veya zidovudin+lamivudin şeklinde kombine edilir. Fakat lamivudin ve emtrisitabinin benzer

etkileri olması ve aditif etki göstermemeleri nedeniyle, bu iki ilacın kombine kullanılması fayda sağlamamaktadır.

3. Tenofovir Disoproksil Fumarat: Tenofovir disoproksil fumarat HIV ve HBV'nin revers transkriptaz aktivitesini inhibe eden bir nükleotid analogudur. Hem HIV, hem de HBV tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Tenofovir ve emtrisitabin kombinasyonu HIV bulaşı için yüksek risk taşıyan bireylerde maruziyet öncesi profilaksiste de onay almıştır (77). Tenofovirin birçok antiretroviral ile kombinasyonu bulunmaktadır. Oral olarak emilir, hem glomerüler filtrasyonla hem de aktif tübüler sekresyonla atılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan olgularda doz ayarlaması yapılmalıdır. Tenofovir kullanan olgularda, serum kreatinin artışı, proteinüri, glukozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekroz görülebilir (78). Ayrıca, kemik mineral dansitesinde azalmayla birlikte, kemiklerde fraktür riski de artmaktadır (79). Yapılan bazı çalışmalarda, tenofovir+emtrisitabin+efavirenz kullanan olgularla, zidovudin+lamivudin+efavirenz kullanan olgular karşılaştırılmış ve sonuç olarak viral baskılanma düzeyi ve süresi tenofovir+emtrisitabin kolunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (80-81).

4. Zidovudin: Zidovudin bir timidin analogu olup, hücre içerisinde aktif trifosfat formuna döner ve daha sonra revers transkriptazın DNA polimerazına bağlanarak zincirin uzamasını durdurur. HIV ile enfekte olgularda ilk onay alan ve yaşam süresini uzattığı gösterilen ilaçtır (68). 1994 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından 14 haftalık gebe olan HIV ile enfekte olgularda kullanılması, ayrıca doğum sırasında intravenöz olarak uygulanması ve yenidoğan olgularda kullanılması onaylanmıştır. Bu uygulama perinatal HIV bulaşını anlamlı ölçüde azaltmıştır (82). Oral olarak iyi emilir, karaciğerde glukoronidasyon aşamasından geçer ve son olarak böbreklerden atılır. Lamivudin ile ikili veya lamivudin+abakavir ile üçlü ilaç kombinasyonu şeklinde formları vardır. Yan etkileri arasında kemik iliği baskılanması (genellikle makrositer anemi ve nötropeni) vardır. Miyopati, kardiyomiyopati ve laktik asidoz gibi ciddi fakat daha seyrek görülen yan etkileri de bildirilmiştir. Gebelikte ve fetuste kullanımı konusundaki güvenilirliği, gebelik sırasında verilebilecek ilaçlar arasında olmasını sağlamıştır. Gebe olmayan olgulardaki yararı, yan etkileri nedeniyle sınırlıdır.

B. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

NNRTI grubu ilaçlar NRTI'lardan farklı olarak, aktifleşmek için hücre içerisinde fosforilasyona gerek duymaz. Bu grup ilaçlar revers transkriptazın yarışmasız inhibitörüdür. NNRTI grubu ilaçlar virolojik baskılanma üzerinde potent etkileri olan ajanlardır. Fakat yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve direnç bariyerinin düşük olması kullanımını sınırlar.. Bu bölümde NNRTI grubu ilaçlardan efavirenz, nevirapin, etravirin ve rilpivirinden bahsedilecektir.

1. Efavirenz: Efavirenz, oral olarak hızla emilir ve emilimi yağlı gıdalarla artmaktadır. Fakat yan etkilerinden korunmak amacıyla bu ilacın aç karına alınması önerilmektedir. Efavirenz CYP2B6 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve aynı sistemler tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır.

Efavirenz canlı rüyalar görme, baş dönmesi ve halüsinasyon gibi santral sinir sistemi yan etkilerinin olması nedeniyle, gece yatmadan önce alınmalıdır. Bu yan etkileri tedavinin ilk dört haftasında en yüksek oranda görülürken, bu dönemden sonra azalmaktadır. Döküntü hastaların %26'sında görülmektedir ve bu yan etkinin de birinci haftadan sonra azaldığı görülmüştür. Bu ilacın gebelik kategorisi D olup, ilk trimesterda alındığında hem primatlarda hem de insanlarda nöral tüp defektine neden olmaktadır.

Efavirenz, tüm dünyada HIV pozitif naiv olgularda tercih edilen bir ilaçtır (83). Genellikle emtrisitabin ve tenefovir ile kombine edilir. Uzun yarı ömrü sayesinde günde tek dozluk ilaç şeklinde verilir. Bu ilaca karşı tek bir aminoasit değişimi sonrasında direnç gelişeceği için hasta uyumu son derece önemlidir.

2. Nevirapin: Nevirapin kullanımı, bu ajana karşı direnç gelişimi ve CD4 sayısına bağlı ciddi yan etkilerinin ortaya çıkması nedeniyle sınırlanmıştır. Oral biyoyararlanımı yüksektir ve %60 oranında proteine bağlanır. CYP3A4 ve 2B6 tarafından metabolize edilir. On dört günlük kullanımdan sonra kendi metabolizmasını indükler ve 200 mg günde tek dozdan 400 mg'a çıkarılması gerekir. Bu ilacın %80'i idrarla atılmaktadır. Literatürde kadınlarda CD4 sayısı 250 hücre/ mm³, erkeklerde ise 400 hücre/ mm³ üzerinde olup nevirapin başlanan olgularda sistemik semptomlara yol açan hepatotoksisite, fulminan hepatik yetmezlik bildirilmiştir (84). Ayrıca bu ilaca bağlı döküntü de özellikle tedavi başladıktan sonra ilk 6 hafta içerisinde, %13'e varan oranda görülmektedir. İlaç erüpsiyonu, eozinofili, sistemik semptomlar, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi

yan etkiler nevirapin kullanımına bağılı görülebilmektedir. Nevirapin, günümüzde önerilen NNRTI grubu ilaçlar içerisinde yer almamakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerdeki HIV pozitif gebe kadınlarda halen tedavi seçeneğı ve infant antiretroviral profailaksi ajanı olarak kullanılmaktadır (85).

3. Rilpivirin: Rilpivirin, NNRTI grubundan yeni onay almış ve grubundaki diğler ajanlara kıyasla belirgin avantajları olan bir ilaçtır. Rilpivirinin yiyeceklerle alındığı zaman emilimi artmaktadır. Proton pompa inhibitörleri bu ilaçla beraber kullanılmamalı, anti-asit grubu ilaçlara da arasında en az 2 saat olmalıdır. Bu ilaç %99 oranında albumine bağlanır , CYP 3A4 ile metabolize olur ve bu enzimi inhibe etmez ya da indüklemey. Bu da ilaç etkileşimi açısından diğler NNRTI grubu ilaçlara kıyasla daha çok avantaj sağlamaktadır. Yarı ömrü 50 saatten fazladır, günde tek doz kullanıma uygundur ve ağırlıklı olarak dışkı ile atılır.

Rilpivirin, HIV pozitif olgularda oral olarak, günde 25 mg tek doz şeklinde kullanılır ve HIV RNA düzeyi 100,000 kopya/mL'den daha düşük olan olgularda önerilmektedir (73). Rilpivirin HIV RNA düzeyi 100,000 kopya/mL üzerinde olan olgularda önerilmez. Bu olgularda, efavirenz ile karşılaştırıldığında viral baskılanma yanıtı daha düşük saptanmıştır (86).

Rilpivirin genellikle iyi tolere edilir, diğler NNRTI grubu ilaçlar gibi döküntüye neden olsa da nevirapin ve efavirenze kıyasla bu yan etkisi daha az görülmektedir. Ayrıca santral sinir sistemi yan etkileri efavirenze kıyasla daha az görülmektedir (86).

4. Etravirin: Etravirin, efavirenz ve nevirapine karşı direnç gelişen olgularda kullanılabilecek NNRTI grubu tedavi seçeneklerindendir. Yemek ile alındığında oral biyoyararlanımı artmaktadır. Karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir ve ilacın %86'sı dışkı yoluyla değişmeden atılır. CYP450 enzim sistemi ile metabolize edilen ilaçlar etravirin ile birlikte alındığında ilaç etkileşimi olabilir. 200 mg'lık tabletleri günde iki kez alınmaktadır. Efavirenzin aksine, santral sinir sistemi yan etkileri bulunmamaktadır. Döküntü, hiperglisemi, hiperkolesterolemi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Yalnızca tedavi deneyimi olan olgularda kullanım onayı almıştır.

C. Proteaz İnhibitörü Grubu İlaçlar

Proteaz inhibitörleri, HIV replikasyon döngüsünün geç evrelerinde HIV proteazlara bağlanarak ve bu enzimlerin proteolitik aktivitesini engelleyerek olgun ve enfeksiyöz virion oluşmasını engellemektedir. İki NRTI ile birlikte ritonavir ile güçlendirilmiş PI kullanılması naiv ve tedavi deneyimli olgularda önerilen rejimlerdenidir. PI grubu ilaçlar yüksek direnç bariyeri dolayısıyla önemli antiretroviral ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar genellikle 100 mg ritonavir ile güçlendirilerek kullanılmaktadır. PI grubu ilaçlar içerisinde; atazanavir, darunavir, fosemprenavir, lopinavir, sakonavir, tipranavir bulunmaktadır. Bu bölümde PI grubu ilaçlardan atazanavir, darunavir ve lopinavirden bahsedilecektir.

1. Atazanavir: Atazanavirin oral emilimi iyidir ve güçlendirilmemiş halde bile konsantrasyon-zaman eğrisi alıntındaki alan hafif yemeklerle alındığında %70 artmakta, ağır yemeklerle alındığında %35 artmaktadır. Ritonavir eklendiğinde eğri altındaki alan iki buçuk kat daha artmaktadır. Atazanavirin optimal emilimi için asidik ortam gereklidir. Proton pompa inhibitörleri ve histamin-2 reseptör antagonistleri ile alındığında ilacın serum dozu önemli ölçüde azalmaktadır. CYP3A4 tarafından metabolize edildiği için diğer ilaçlarla etkileşim açısından dikkatli olunmalıdır. Güçlendirilmemiş atazanavir dozu 400 mg günde tek doz olup yalnızca naiv olan ve tenofovir ya da proton pompa inhibitörü kullanmayan olgular içindir. Diğer olgular için güçlendirilmiş atazanavir dozu 300 mg/100 mg ritonavir olup günde tek doz ve oral olarak kullanılır.

Atazanavirin lopinavir, fosemprenavir ve efavirenz ile karşılaştırıldığında dislipidemi yan etkisi daha azdır, glukoz veya insulin üzerine herhangi bir etkisi yoktur (87). En sık görülen yan etkisi indirekt bilirubin seviyesinde artış olmakla birlikte bu yan etkisi hepatotoksisite ile ilişkili değildir. Ayrıca döküntü de tedaviye başladıktan sonra 7 hafta içerisinde %20 olguda görülmektedir. Daha az görülen bir yan etkisi, PR aralığının uzamasına bağlı birinci derece atriyoventriküler blok olduğu için, kalp iletim anormalliği olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır.

Güçlendirilmiş atazanavir kullanılması, daha az ilaç yükü, daha yüksek direnç bariyeri ve daha iyi virolojik yanıt sağladığından tedavi deneyimli ve naiv olgularda tercih edilen bir rejimdir.

2. Darunavir: Darunavir en yeni proteaz inhibitörlerinden olup atazanavirden farklı olarak ritonavir ile güçlendirilmesi zorunludur. Oral emilimi hızlı olup, ritonavir ile güçlendirildiğinde eğri altındaki alanda 14 kat artış olmaktadır. Darunavir yiyeceklerle alınmalıdır. Yüzde doksanbeş oranında proteine bağlanır ve CYP3A4 tarafından metabolize edilip, ritonavir ile güçlendirildiğinde bu enzimi inhibe eder. Bu nedenle ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Darunavir başlangıçta FDA tarafından yalnızca tedavi deneyimli olgularda onay almıştı ve 600 mg darunavir/100 mg ritonavir günde iki kez oral olarak kullanılmaktaydı. Daha sonra darunavir ile ilişkili mutasyonu olmayan tedavi deneyimli ve naiv olgularda günde tek doz darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg oral olarak onay almıştır (88). En sık görülen bulantı, kusma ve ishal yan etkileri ritonavire atfedilmiştir. Darunavir sulfonamid alt grubu içerdiğinden sulfonamid alerjisi olan olgularda dikkatle kullanılmalıdır. Döküntü yan etkisi, tedaviye başladıktan sonra ilk dört hafta içerisinde %10 olguda görülmektedir. Diğer proteaz inhibitörleri gibi dislipidemi, hiperglisemi yan etkilerine neden olmaktadır, fakat lopinavir/ritonavir ile kıyaslandığında bu yan etkileri daha az sıklıkla görülmektedir (89).

Darunavir, proteaz inhibitörleri arasında en yüksek direnç bariyerine sahip olandır ve lopinavir/ritonavir ile karşılaştırıldığında daha yüksek virolojik yanıtı sahiptir (89). Atazanavir gibi, güçlendirilmiş darunavir de ilaç yükünün az olması ve tolere edilebilir olması nedeniyle tercih edilen bir PI rejimidir (73).

3. Lopinavir: Lopinavir, ritonavir ile koformülasyonu olan tek PI'dır. Bu formülasyon oral yoldan hızla emilir ve yemeklerden etkilenmez. Ritonavir ile verildiğinde eğri altındaki alanda anlamlı bir artış olmaktadır. CYP3A4 tarafından metabolize edilir, ritonavir ile güçlendirilmiş formu bu enzimi inhibe ettiğinden dolayı ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Naiv ya da tedavi deneyimli olgulardaki tedavi dozu oral 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir günde iki kez, ya da 800 mg lopinavir/200 mg ritonavir günde bir kez olarak belirlenmiştir. Günde tek doz rejimi gebeler için (85), ya da tedavi deneyimli olup da lopinavir için üç veya daha fazla mutasyonu olan olgular için reçete edilmemelidir (90).

Lopinavir/ritonavir rejiminin hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve insulin direnci gibi yaygın yan etkileri bulunmaktadır. Diğer PI'lar ile kıyaslandığında hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi yan etkileri daha fazla olmaktadır. Trigliserid yüksekliğine bağlı pankreatit de görülebilmektedir. Kusma ve ishal gibi yan etkileri de sık görülmekte ve bu yan etkiler, 200 mg dozundaki ritonavire atfedilmektedir. Piyasaya sürüldükten sonra bu ilaca bağlı hepatotoksisite, PR ve QT uzaması ve torsades de pointes aritmisi gelişen olgular bildirilmiştir. Bu nedenle konjenital ve yapısal kalp hastalığı olan olgularda bu ilaç önerilmemektedir. Fazla ilaç yükü, yüksek ritonavir dozu, metabolik anormallik insidansının fazla olması ve diğer PI grubu ilaçlara göre daha az tolere edilebilir olması nedeniyle lopinavir/ritonavir rejimi, artık tercih edilen PI rejimleri arasında yer almamaktadır (73).

D.İntegraz İnhibitörü Grubu İlaçlar

İntegraz inhibitörleri, integras enzimini inhibe ederek konak ve viral DNA arasındaki kovalent bağlanmayı engeller. Böylece viral DNA'nın konak kromozomuna bağlanması önlenir. INI'lar potenttir ve HIV RNA düzeyini hızla azaltabilir (91). Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilir. İki NRTI ve bir INI tedavi rejimi naiv olgularda önerilmektedir. Bu bölümde INI grubu ilaçlardan dolutegravir, elvitegravir ve raltegravirden bahsedilecektir.

1.Dolutegravir: Dolutegravir en son onay alan INI grubu ilaçtır. Hem tedavi deneyimli olup da integras inhibitörü mutasyonu olmayan, hem de naiv olgularda günde bir kez 50 mg dozunda oral olarak alınmaktadır. Yemeklerden bağımsız olarak alınabilir, fakat emilimi yağlı gıdalarla artmaktadır. Yüzde doksan dokuz oranında proteine bağlanır. Primer olarak UGT1A1 tarafından, minimal olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.

İki veya daha fazla INI ilişkili mutasyonu olan ve INI'lara karşı dirençten şüphelenilen durumlarda, günde iki kez 50 mg'lık dozu önerilmektedir (92). Dolutegravir, elvitegravir ve raltegravire dirençli bazı HIV-1 suşlarına karşı etkili olduğundan dolayı, elvitegravir veya raltegravire karşı virolojik başarısızlık durumlarında uygun bir seçenek olabilmektedir (93).

Dolutegravir genellikle iyi tolere edilir. Baş ağrısı (%2) ve uykusuzluk (%3) en sık görülen yan etkileridir. Dolutegravir kreatininin tübüler sekresyonunu azaltır ve glomeruler filtrasyon hızında azalmaya neden olmadan, serum kreatinin seviyelerinde artışa neden olur.

Bu kreatinin artışı, genellikle tedaviye başladıktan sonra ilk 4 hafta içerisinde olur. Dolutegravir, diğer INI grubu ilaçlara göre tolere edilebilir olması, virolojik yanıt oranlarının iyi olması, hem naiv hem de tedavi deneyimli olgularda kullanılabilmesi ve düşük ilaç etkileşimi potansiyeli nedeniyle, piyasadaki en yeni INI ajanı olmasına rağmen tercih edilen bir ilaç olmaktadır.

2. Elvitegravir: Elvitegravir, yalnızca günde tek doz şeklinde kullanılan oral bir ilaç formunda olup, bu formülasyon içerisinde 150 mg elvitegravir, 150 mg kobisistat, 200 mg emtrisitabin ve 300 mg tenofovir bulunmaktadır. Elvitegravir CYP3A4'ün ve UGT1A1/3'ün substratıdır. Kobisistat ise CYP3A4 inhibitörüdür ve antiretroviral aktivitesi bulunmamaktadır. Elvitegravirin emilimi gıda ile artmaktadır.

Elvitegravir/kobisistat/tenofovir/emtrisitabin koformülasyonunu kullanırken ilaç etkileşimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu koformülasyona bağlı olarak, tenofovire bağlı yan etkiler olan kemik mineral dansitesinde azalma, renal tübüler hasar, diyare, bulantı ve baş ağrısı görülmektedir. İçerisindeki kobisistat komponenti serum kreatinini artırır ve kreatininin tübüler sekresyonunu inhibe ederek, kreatinin klirensini azaltır. Bu durum tedavinin erken dönemlerinde meydana gelir ve glomeruler filtrasyonu etkilemez. Elvitegravir/kobisistat/tenofovir/emtrisitabin koformülasyonu kreatinin klirensi 70 mL/dk'nın üzerinde olan olgularda kullanılmalı ve 50 mL/dk'nın altında olan olgularda kesilmelidir. Bu ilaç naiv olgularda önerilmektedir (94). Günde tek doz uygulanan bir rejim olması, tedaviye uyum açısından teşvik edici bir unsurdur, fakat ilaç etkileşiminin fazla olması ve serum kreatinin seviyesini arttırması dezavantajları arasındadır.

3. Raltegravir: Raltegravir, piyasaya ilk sürülen INI ajanıdır. İlk çıkarıldığı dönemde tedavi deneyimli olgularda günde iki kez 400 mg oral olarak kullanılmaktaydı (95). Daha sonraki çalışmalarla naiv olgularda da aynı dozda kullanımı onay almıştır (96). İlaç etkileşiminin az olması, CYP sistemi ile metabolize olmayıp, UGT1A1 ile metabolize olmasına bağlıdır. Hem idrar yoluyla (%32), hem de dışkı yoluyla (%51) atılmaktadır.

Raltegravir genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır, en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve yorgunluktur. Literatürde kreatinin kinaz yüksekliği, rabdomiyoliz ve miyopati vakaları bildiren çalışmalar mevcuttur (91). Bu durumlara yol açan faktörlerin ne olduğu

tam olarak bilinmemektedir. Raltegravir, rabdomiyoliz riski yüksek olan olgularda dikkatle kullanılmalıdır.

Raltegravir hem tedavi deneyimli, hem de naiv olgularda, düşük yan etki ve ilaç etkileşimi potansiyeli ve potent bir ilaç olması nedeniyle tercih edilen bir ilaçtır. Fakat diğer INI ajanlarının günde tek doz kullanılmasına rağmen, bu ilacın günde iki doz şeklinde kullanılması bir dezavantajdır.

E. CCR5 Antagonisti (Maravirok)

Maravirok, CCR5 reseptörü kullanan virüslere karşı, tedavi deneyimli ya da naiv olgularda kullanılabilen tek CCR5 antagonistidir. Konaktaki CCR5 reseptörüne selektif olarak bağlanarak, CCR5 tropik HIV'de bulunan gp120'nin CCR5'e bağlanmasını engeller. Fakat bu ilaç CXCR4 tropik ya da hem CCR5 hem de CXCR4 tropik virüslerin konak hücrelerine girişini engelleyemez. Dolayısıyla, bu ilaca başlamadan önce viral tropizm testi mutlaka yapıp virüsün yalnızca CCR5 reseptörünü kullandığı saptanmalıdır (73). Koreseptör kullanımı HIV enfeksiyonu süresince değişebileceğinden, maravirok tedavisi başlanmasına yakın dönemde tropizm testi yapılması önerilmektedir. Ayrıca maravirok tedavisi altında viral baskılanma ortadan kalkarsa da tropizm testi tekrarlanmalıdır. Standart dozu 300 mg, oral ve günde iki kez şeklindedir. Hepatotoksisite, üst solunum yolu enfeksiyonu ve ateş gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tedavi öncesinde tropizm testi gerekmesi, ilaç etkileşimi potansiyelinin olması ve günde iki kez kullanılması nedeniyle maravirok klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır.

F. Füzyon İnhibitörü (Enfuvirtid)

Füzyon inhibitörü olan enfuvirtid, viral zarf glukoproteini olan gp41'e bağlanarak virüs ve konak hücre membranı arasındaki füzyona neden olacak yapısal değişiklikleri engeller (97). Bu özgün mekanizması sayesinde diğer antiretroviral ajanlar ile çapraz direnç oluşturmaz, bu nedenle birden fazla ART sınıfına dirençli olgularda, kurtarma tedavisi olarak tedaviye eklendiğinde virolojik başarı sağlamaktadır. Enfuvirtid yalnızca enjeksiyon formundadır ve günde iki kez subkütan olarak uygulanması gerekmektedir. Buna bağlı olarak eritem, ağrı, endürasyon ve ekimoz gibi yan etkiler olabilmektedir. Enfuvirtid kullanımına bağlı olarak pnömoni sıklığında artış da bildirilmiştir. Günde iki kez subkütan

uygulama gereksinimi nedeniyle bu ajan, genellikle iki veya daha fazla ilaç sınıfına dirençli olgularda kullanılmaktadır.

2.8. HIV ile Enfekte Olgularda Antiretroviral Tedavi Ne Zaman Başlanmalıdır?

Potent antiretroviral ilaçların kombine kullanılmaya başladığı 1996 yılından beri, tedaviye erken zamanda ve güçlü ilaçlarla başlama yaklaşımı benimsenmiştir (98). İki binli yılların başında, ART'nin toksik etkilerinden ve CD4 sayısı normal olan kişilerdeki kanıtlanamamış faydasından dolayı, CD4 sayısı normal olan kişilerde hemen ART başlanmamaktaydı. Fakat son yıllarda, HIV tedavisindeki yeni gelişmeler ışığında, tedaviye en erken zamanda başlama tutumu yeniden benimsenmiştir.

En son yayımlayan European AIDS Clinical Society (EACS) rehberine göre elit kontrol grubu ile CD4 sayısı yüksek ve stabil olanlar dışında, daha önce tedavi almamış bütün HIV olgularına her zaman ART başlanması önerilmektedir (99). Hastanın uyumunun iyi olması için önce hasta tedavi konusunda ikna edilmeli ve sabırlı olunmalıdır. HIV tanısı konduğu zaman, tedaviye başlanmadan önce genotipik direnç testi istenmelidir. Ayrıca, yine tedaviye başlamadan önce başlangıç HIV RNA ve CD4 sayıları da görülmelidir. Seksüel bulaştırma riskini azaltmak, anneden bebeğe geçişi azaltmak ve AIDS gelişmesini önlemek amacıyla CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanmalıdır. EACS rehberine göre kimlere ne zaman ART başlanması gerektiği Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3: EACS rehberine göre kimlere ne zaman ART başlanmalıdır?

Semptomatik HIV enfeksiyonu (Tüberküloz dahil -CDC B ve C grubu olgular)	Asemtomatik HIV enfeksiyonu	
Herhangi bir CD4 sayısı	Mevcut CD4 sayısı	
	<350 hücre/mm ³	≥ 350 hücre/mm ³
Kuvvetle önerilir	Kuvvetle önerilir	Önerilir

Department of Health and Human Services (DHHS) tarafından en son yayımlanan HIV tedavi rehberine göre CD4 sayısından bağımsız olarak semptomatik ya da asemptomatik olan bütün HIV olgularında ART başlanması önerilmektedir (100). START ve TEMPRANO çalışmalarının sonuçları erken ART başlanmasını desteklemektedir (101,102). Bu çalışmaların ışığında DHHS rehberinde, tüm hastalar için ART başlanması A1 kanıt düzeyinde önerilmektedir.

En son yayımlanan Türk HIV-AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre semptomatik olgularda ve primer HIV olgularında hemen tedavi başlanması önerilmektedir. Asemtomatik olgularda ise CD4 sayısı 350 hücre/mm³'ün altında olan olgularda ART başlanması önerilmekte, 350-500 hücre/mm³ arasındaki olgularda tedavi başlanması yararlı görülmekle birlikte hastanın özel koşullarına göre karar verilmekte, 500 hücre/mm³'ün üzerinde olan olgularda ise yine hastanın isteğine ve özel koşullara göre tedavi başlanabileceği belirtilmektedir (103).

Sonuç olarak günümüzde, START ve TEMPRANO çalışmalarının ışığında semptomatik ya da asemptomatik olan bütün HIV/AIDS olgularına ART başlanması önerilmektedir. Türk HIV-AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre CD4 sayısı 350 hücre/mm³'ün altında olan olgularda ve semptomatik olan olgularda hemen ART başlanması ve diğer olgularda hastanın durumuna göre değerlendirme yapılmasının önerilmesi, rehberin START ve TEMPRANO çalışmalarının ışığında henüz güncellenmemiş olmasına bağlı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

On sekiz yaş ve üzerindeki, daha önce ART almamış HIV/AIDS olguları çalışmaya alındı. Gebe ve daha önce tedavi deneyimi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Yöntem

Çalışmada retrospektif olarak 2002-2015 yılları arasında farklı ART rejimleri alan hastaların incelenmesi planlandı. Bu olgulara, tedavinin başlandığı seneye, olguların tedaviye uyumlarına, ek hastalıklarına, kullandıkları diğer ilaçlara ve o dönemdeki güncel HIV/AIDS tedavi rehberlerine göre NRTI+NNRTI, NRTI+PI veya NRTI+INI tedavileri başlandı. Olgulara başlanan NRTI grubu ilaçlar; zidovudin/lamivudin, tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin iken, NNRTI grubu ilaçlar; nevirapin veya efavirenz, PI grubu ilaçlar; lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, INI grubu ilaçlar ise; raltegravir veya dolutegravirdi. Çalışmaya dahil edilen olguların bu tedavilerini bir yıl boyunca kullanmış olması gerekiyordu. Etik kurul onayı alındı. Olguların dosyaları taranarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki CD4 sayı-yüzde ve HIV RNA düzeyleri kaydedildi. CD4 sayısında ardışık olarak %30 artış olması, yüzdesinde ise %3 artış olması, tedavi başarısı açısından anlamlı kabul edildi (66). Ayrıca HIV RNA düzeylerinin ise kararlı bir şekilde 200 kopya/mL'nin altında seyretmesi tedavi başarısı olarak kabul edildi (104). Tedavi sırasında gruplar arasındaki immünolojik ve virolojik yanıt oranlarının kıyaslanması amaçlandı.

3.3. Laboratuvar İncelemeler

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki HIV RNA ile CD4 sayı ve yüzdeleri değerlendirildi. HIV RNA düzeyleri, Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 cihazı tarafından gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile kopya/mL olarak hesaplandı. Cihazın minimum saptama sınırı 20 kopya/mL idi. CD4 hücre sayısı (mm^3/mL) ve yüzdesi (%) ise Becton-Dickinson FACSCalibur Flow Cytometer cihazı kullanılarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve PAST3 (Hammer, Ø, Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological statistics) programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile, çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia (Dornik and Hansen omnibüs) testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği için Brown-Forsythe testi kullanıldı. Yaşın cinsiyete ve tedavilere göre değerlendirilmesinde General Linear Model Two-Way ANOVA (Univariate) testi bootstrap sonuçlarıyla kullanılırken, Post Hoc analizleri için Bonferroni testi kullanıldı. Bağımsız çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı ve Post Hoc analizleri için nonparametrik posthoc test (Miller (1966)) testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin tekrarlı ölçümlerinin gruplara göre etkileşimini incelemek için parametrik testlerden General Linear Model-Repeated Anova testi ve nonparametrik testlerden Friedman's Two-Way testi kullanılırken Post Hoc analizleri için nonparametrik posthoc test (Miller (1966)) ve Bonferroni testleri kullanıldı. Bağımsız Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Bağımlı kategorik verilerin incelenmesinde ve Cochran's Q Testi kullanılırken Post Hoc analizleri için nonparametrik posthoc test (Miller (1966)) testi kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve ortanca Aralık (Maksimum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edildi. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Veriler %95 güven aralığında incelenip, p değeri 0,05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya naiv ve yeni tanı almış 52 HIV/AIDS hastası dahil edildi. Bu olguların sekizi (%15,4) kadın, 44 (%84,6)'ü erkekti. Kadınların yaş ortalaması $40,0 \pm 13,56$ (58-22) (ortalama±standart sapma, maksimum-minimum) , erkeklerin yaş ortalaması ise $41,75 \pm 12,29$ (64-19) (ortalama±standart sapma, maksimum-minimum) yıldı. Toplam dört hastaya NRTI+INI (%7,7), 16 hastaya NRTI+PI (%30,8) , 32 hastaya ise NRTI+NNRTI (%61,5) tedavileri başlandı. Tedavi gruplarına göre yaş dağılımı ve p değerleri Tablo 4'te, cinsiyet dağılımı ise Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Tedavi gruplarına göre yaş dağılımı

		Tedaviler				P Değeri ¹
Cinsiyet	Yaş (yıl)	NRTI + INI	NRTI + NNRTI	NRTI + PI	Total	
		n=4	n=32	n=16	N=52	
Kadın (n=8)						
	Ortalama±SS		41,5±14,08	38,5±15,0	40,0±13,56	0,781
	Maksimum-Minimum		57-23	58-22	58-22	
Erkek (n=44)						
	Ortalama±SS	41,0±16,47	41,96±12,04	41,5±12,65	41,75±12,29	0,982
	Maksimum-Minimum	61-27	64-25	62-19	64-19	
Total (N=52)						
	Ortalama±SS	41,0±16,47	41,9±12,06	40,75±12,81	41,48±12,37	0,953
	Maksimum-Minimum	61-27	64-25	62-19	64-19	
P Değeri ²		-	0,945	0,699	0,730	

General Linear Model Two-Way ANOVA(Univariate) (Method:Bootstrap) Post Hoc Test: Bonferroni

P Değeri ¹ :Gruplar arası karşılaştırma için P Değeri ² : Grup içi karşılaştırma için

Tablo 5: Tedavi gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Cinsiyet n(%)	Tedaviler			P Değeri
	NRTI + INI	NRTI + NNRTI	NRTI + PI	
	n=4	n=32	n=16	
Kadın	0 (0)	4 (12,5)	4 (25)	0,390
Erkek	4 (100)	28 (87,5)	12 (75)	

Pearson Chi Square Test(Monte Carlo)

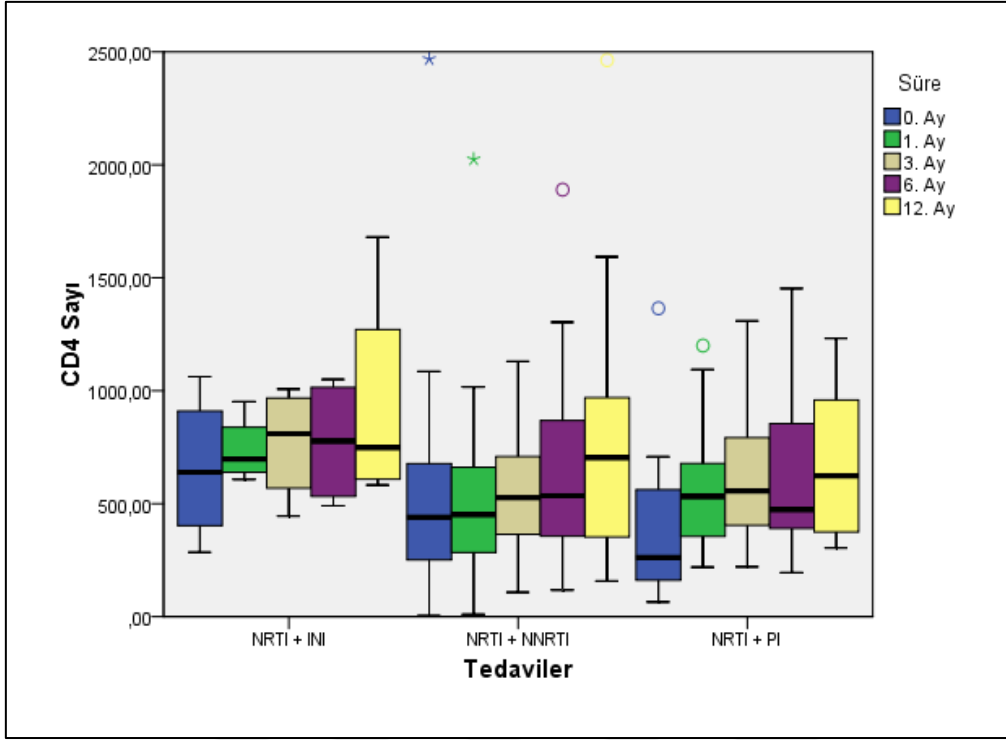
Gruplar karşılaştırıldığında, 12. ayın sonunda, NRTI+INI grubunda CD4 sayısında 62,08 [(104,6-(-16,5))% oranında artış saptanırken, NRTI+NNRTI grubunda 58,6 [3875-(-37,4)]% oranında, NRTI+PI grubunda ise 109,6 [421,5-(-46,2)]% oranında artış saptandı. Gruplar arasında sayı yüzdesi artışı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,149).

CD4 sayısının gruplar arasındaki 0-1-3-6 ve 12. aydaki ortanca değerleri ve artış oranları Tablo 6'da karşılaştırılmıştır. NRTI+NNRTI grubunda başlangıç değerine göre 6. ve 12. aylarda anlamlı artış saptanırken (p=0,009, p<0,001), NRTI+PI grubunda birinci aydan, 12. aya kadar CD4 sayısında anlamlı artış saptandı (p=0,001). Gruplar arasında CD4 sayısındaki artış açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,332). Gruplar arası CD4 sayı değişikliği oranları Tablo 6'da ve Şekil 3'te belirtilmiştir.

Tablo 6: Gruplar arası CD4 sayı değişikliği

		Tedaviler			P Değeri ¹
		NRTI + INI	NRTI + NNRTI	NRTI + PI	
		n=4	n=32	n=16	
CD4 Sayı					
(hücre/mm3)	Ortanca (Max-Min)	Ortanca (Max-Min)	Ortanca (Max-Min)		
0. Ay	639,5 (1.062-285)	440 (2.469-4)	261,5 (1.365-65)		0,195
1. Ay	698 (952-608)	451,5 (2.025-10)	533 (1.200-219)		0,109
3. Ay	810 (1.008-445)	527 (1.130-108)	557 (1.309-221)		0,238
6. Ay	778 (1.050-491)	535,5 (1.890-118)	474 (1.453-195)		0,538
12. Ay	748,5 (1.680-583)	704 (2.464-158)	623,5 (1.232-304)		0,678
Değişim (12-0) Ay	320,5 [618-(-125)]	210 [1225-(-326)]	299,5 [749-(-630)]		0,332
P Değeri ²	0,896	<0,001	0,001		
Post Hoc Test	0-1	ad	1	0,012	
	0-3	ad	1	0,008	
	0-6	ad	0,009	0,001	
	0-12	ad	<0,001	0,003	
	1-3	ad	1	1	
	1-6	ad	0,143	1	
	1-12	ad	0,003	1	
	3-6	ad	0,82	1	
	3-12	ad	0,034	1	
	6-12	ad	1	1	
Friedman Test - Kruskal Wallis Test Post Hoc Test: nonparametrik posthoc test (Miller(1966)			Max: Maksimum Min: Minimum		
P Değeri ¹ :Gruplar arası karşılaştırma için P Değeri ² : Grup içi karşılaştırma için					
ad :Anlamlı Değil					

Şekil 3. Tüm tedavi grupları arasında CD4 sayı değişikliği



CD4 yüzdeleri karşılaştırıldığında, NRTI+NNRTI grubunda 3. aydan itibaren anlamlı artış oranı saptandı (3. aydaki p değeri=0,002, 12. aydaki p değeri= <0,001). NRTI+PI grubunda CD4 yüzdesinde 1. aydan itibaren anlamlı artış saptandı (1. aydaki p değeri=0,027, 12. aydaki p değeri= <0,001). NRTI+INI grubunda ise CD4 yüzdesinde 1. aydan 12. aya kadar anlamlı artış saptanmadı (p=0,265). Tüm gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (12. aydaki p değeri=0,111). CD4 yüzdelerindeki değişim oranları ve tedavi grupları arasındaki karşılaştırma Tablo 7’de ve Şekil 4’te gösterilmiştir.

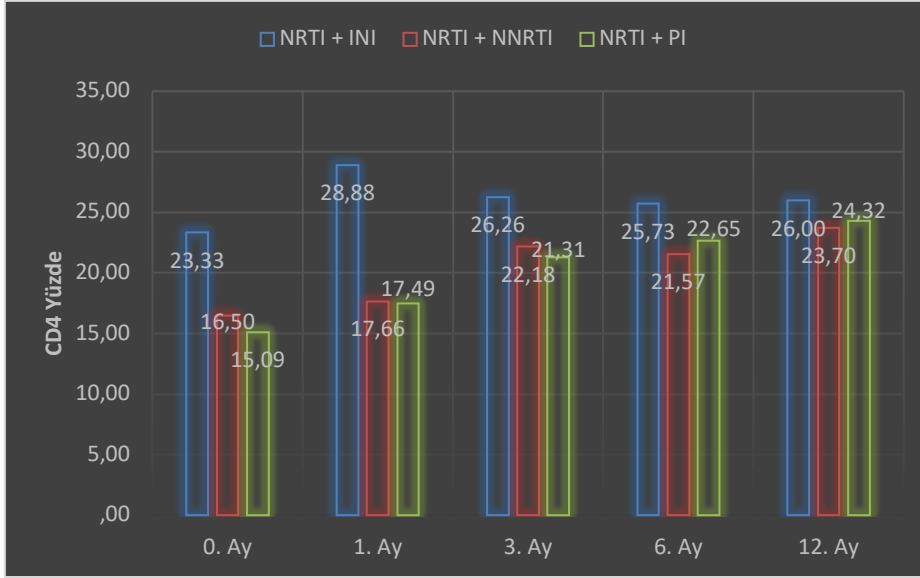
Tablo 7: CD4 yüzdelerindeki değişiklik ve tedavi grupları arasındaki karşılaştırma

	Tedaviler			P Değeri ¹
	NRTI + INI	NRTI + NNRTI	NRTI + PI	
	n=4	n=32	n=16	
CD4 Yüzde(%)	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
0. Ay	23,3±10,1	16,5±9,2	15,1±8,5	0,275
1. Ay	28,9±9,5	17,7±8,8	17,5±9,1	0,062
3. Ay	26,3±9,9	22,2±11,1	21,3±10,2	0,715
6. Ay	25,7±11,6	21,6±8,6	22,7±10,9	0,701
12. Ay	26±12,2	23,7±9,3	24,3±10,7	0,902
Değişim (12-0)				
Ay	2,7±4,9	7,2±5,7	9,2±5,5	0,111
P Değeri ²	0,265	<0,001	0,001	
Post Hoc Test	0-1	ad	0,083	0,027
	0-3	ad	0,02	<0,001
	0-6	ad	0,001	<0,001
	0-12	ad	<0,001	<0,001
	1-3	ad	0,094	0,011
	1-6	ad	0,004	0,004
	1-12	ad	<0,001	0,002
	3-6	ad	1	1
	3-12	ad	1	0,167
	6-12	ad	0,058	0,829

General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda) - (Method:Bootstrap) Post Hoc Test: Bonferroni SS:Standart Sapma

P Değeri ¹ :Gruplar arası karşılaştırma için P Değeri ² : Grup içi karşılaştırma için

Şekil 4. CD4 yüzdelerindeki değişiklik oranları ve tedavi grupları arasındaki karşılaştırma



HIV RNA'nın ortalanca değerlerinin, tedavi grupları arasında aylara göre azalma durumları kıyaslandığında, tüm gruplarda 12. ayın sonunda anlamlı düşüş oranları saptandı (NRTI+INI için p değeri=0,009, NRTI+NNRTI için p değeri= <0,001, NRTI+PI için p değeri= <0,001). Birinci ayın sonunda HIV RNA'da, NRTI+INI grubunda, NRTI+NNRTI grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düşüş saptandı (p=0,041). Ortanca HIV RNA düzeyleri ve gruplara göre düşüş oranları Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8: Ortanca HIV RNA düzeyleri ve gruplara göre düşüş oranları

	Tedaviler			P Değeri ¹
	NRTI + INI	NRTI + NNRTI	NRTI + PI	
	n=4	n=32	n=16	
HIV RNA				
Sayı(kopya/mL)	Ortanca (Max-Min)	Ortanca (Max-Min)	Ortanca (Max-Min)	
0. Ay	46.050 (430.965-24.600)	99.679,5 (4.365.000-3.328)	123.222 (4.126.250-743)	0,460
1. Ay	346,9 (2.190-0)	3.570 (419.570-0) ^a	2.666,5 (11.737-75)	0,038
3. Ay	14,2 (168-0)	327,5 (45.260-0)	321 (3.528-0)	0,082
6. Ay	0 (173-0)	37,5 (52.910-0)	17 (1.323-0)	0,639
12. Ay	0 (113-0)	0 (51.600-0)	0 (675-0)	0,694
Değişim (12-0)	-46050 [-24600-(-			
Ay	430852])	-99179,5 [-3328-(-4364739)]	-123180,2 [-743-(-4126194)]	0,509
P Değeri ²	0,009	<0,001	<0,001	
Post Hoc Test				
0-1	1	0,102	0,573	
0-3	0,189	<0,001	0,001	
0-6	0,139	<0,001	<0,001	
0-12	0,037	<0,001	<0,001	
1-3	1	0,03	0,336	
1-6	1	<0,001	0,001	
1-12	0,935	<0,001	<0,001	
3-6	1	0,197	0,935	
3-12	1	0,007	0,253	
6-12	1	1	1	

Friedman Test - Kruskal Wallis Test Post Hoc Test: nonparametrik posthoc test (Miller(1966) Max: Maksimum Min: Minimum

P Değeri ¹ :Gruplar arası karşılaştırma için P Değeri ² : Grup içi karşılaştırma için

^a NRTI + INI Grubuna göre anlamlı

Gruplar arasındaki HIV RNA düzeyi için başarı durumu karşılaştırıldığında tüm gruplarda 12. ayın sonunda başarı oranları anlamlı bulundu (NRTI+INI için p değeri=0,008, NRTI+NNRTI için p değeri= <0,001, NRTI+PI için p değeri= <0,001). Birinci aydaki HIV RNA başarı oranlarına bakıldığında NRTI+INI grubu, NRTI+PI grubuna ve NRTI+NNRTI grubuna göre anlamlı olarak daha başarılı bulundu (p=0,045). Gruplar arası HIV RNA başarı durumu Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9: Gruplar arası HIV RNA başarı durumu

HIV RNA Başarı Durumu(<200 kopya/mL)		Tedaviler			P Değeri ¹
		(NRTI + INI)	(NRTI + NNRTI)	(NRTI + PI)	
		n=4	n=32	n=16	
0. Ay		n(%)	n(%)	n(%)	
	Başarısız	4 (100,0)	32 (100,0)	16 (100,0)	-
	Başarılı	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
1. Ay					
	Başarısız	2 (50,0)	30 (93,8) ^a	15 (93,8) ^a	0,045
	Başarılı	2 (50,0)	2 (6,3) ^a	1 (6,3) ^a	
3. Ay					
	Başarısız	0 (0,0)	20 (62,5)	8 (50,0)	0,058
	Başarılı	4 (100,0)	12 (37,5)	8 (50,0)	
6. Ay					
	Başarısız	0 (0,0)	7 (21,9)	3 (18,8)	0,677
	Başarılı	4 (100,0)	25 (78,1)	13 (81,3)	
12. Ay					
	Başarısız	0 (0,0)	4 (12,5)	1 (6,3)	0,772
	Başarılı	4 (100,0)	28 (87,5)	15 (93,8)	
	P Değeri ²	0,008	<0,001	<0,001	
Post Hoc Test	0-1	0,047	1	1	
	0-3	0,047	0,029	0,064	
	0-6	0,047	<0,001	<0,001	
	0-12	1	<0,001	<0,001	
	1-3	1	0,13	0,17	
	1-6	1	<0,001	<0,001	
	1-12	1	<0,001	<0,001	
	3-6	1	0,012	0,882	
	3-12	1	0,001	0,17	
	6-12	1	1	1	

Pearson Chi Square Test(Monte Carlo) Post Hoc testi için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı - Cochran's Q test(Monte Carlo) - Post Hoc Test: nonparametrik posthoc test (Miller(1966))

P Değeri ¹ :Gruplar arası karşılaştırma için P Değeri ² : Grup içi karşılaştırma için

^a NRTI + INI Grubuna göre anlamlı

5. TARTIŞMA

Türkiye’de ve dünyada HIV/AIDS görülme sıklığı giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda HIV/AIDS olgularının genellikle erkek ağırlıklı olduğu görülmektedir. Karaosmanoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada erkek olgular %80 oranında görülürken, Akın ve ark. yaptığı çalışmada %80,8 oranında saptanmıştır (105,106). Bizim çalışmamızda erkek olgular ağırlıktaydı ve literatür ile uyumlu olarak %84,6 oranında saptandı. Bu durum erkeklerin daha sık riskli cinsel davranış sergilemelerine, seks işçileri ile cinsel ilişkiye girmelerine ve hastaların bir bölümünün erkek eşcinsellerden oluşmasına bağlı olabilir.

Antiretroviral tedavi hedefleri; CD4 sayısında ve/veya yüzdesinde artış sağlamak ve HIV RNA düzeyini istikrarlı olarak baskılamaktır. Böylece HIV olgularının immünolojik yanıtı artarak AIDS olması engellenecek, ayrıca AIDS olgularının da CD4 sayısı artacak ve klinik durumlarında iyileşme olacaktır. Bu nedenle kliniğimize başvuran naiv olguların tedaviye uyumu ve isteği, bulaştırmacılık riski, ek hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar, viral yük, CD4 sayısı da göz önünde bulundurularak hastalara, hastanın başvuru dönemindeki rehberlere göre en uygun olduğu düşünülen ART rejimleri başlandı. Genellikle uyum açısından olumlu davranış sergileyeceği düşünülen ve fazla ilaç kullanmak istemeyen naiv olgulara NRTI+NNRTI temelli rejimler başlanmıştır. Fakat, düzensiz ilaç kullanacağı düşünülen olgularda direnç bariyerinin yüksek olması ve eksik ilaç alınsa bile virolojik baskılanma sağlayabilmesi nedeniyle NRTI+PI temelli rejimler tercih edildi. Ayrıca Türkiye’de INI ajanlarının kullanıma girmesiyle potent olan ve hızlı virolojik baskılanma sağlayan bu ajanlar da kullanılmaya başlandı. Çalışmamızda NRTI+NNRTI alan olgular ağırlıkta olup %61,5 oranında, NRTI+PI alan olgular %30,8 oranında ve NRTI+INI alan olgular ise %7,7 oranındaydı.

Bu çalışmada, CD4+ T hücre sayısında, NRTI+NNRTI grubunda tedavinin 6. ayından itibaren anlamlı artış (önceki değere göre en az %30 oranında) saptanırken, NRTI+PI grubunda birinci aydan itibaren anlamlı oranda artış saptandı. Fakat NRTI+INI grubunda hiç %30’luk artış oranı saptanmadı. Tüm tedavi grupları arasında CD4+ T hücre sayı artışı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,332$). Yüzde artışı bazında incelendiğinde NRTI+NNRTI grubunda 3. aydan itibaren

anlamli artiş saptanırken ($p=0,02$), NRTI+PI grubunda yine birinci aydan itibaren anlamli artiş saptandı ($p=0,001$). NRTI+INI grubunda ise yüzde artışı açısından yine anlamli artiş saptanmadı ($p=0,265$). Gruplar arasında yüzde artışı açısından karşılaştırma yapıldığında, yine istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ($p=0,111$). NRTI+INI grubunda CD4 sayısında %30'luk artiş ve yüzdesinde ise %3'lük artiş saptanamamasının nedeni olarak, güncel rehberlerde artık her HIV olgusuna CD4 sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerildiği için, CD4 hücre sayısı ve yüzdesi yüksek olan olgulara da tedavi başlanması olduğu düşünöldü. Gruplar arasında başlangıç ortanca CD4 sayılarına ve CD4 yüzde ortalamalarına bakıldığında zaman en yüksek ortanca sayının ve ortalama yüzdenin NRTI+INI grubunda olduğu görölmektedir.

NRTI+INI grubunda CD4 sayısında %30'luk artiş saptanamamasına rağmen, 12. ayın sonunda ortanca değışim $320,5 [618-(-125)]$ hücre/mm³ saptandı. Yıllık olarak 50-150 hücre/mm³ artışın başarılı kabul edildiği göz önünde bulundurulursa (67), NRTI+INI grubunun da diğeri gruplar gibi CD4 sayısını arttırmada başarılı olduğu söylenebilir.

Tedavi deneyimi olmayan olgularda raltegravirin efavirenz ile karşılaştırıldığı en büyük çift kör çalışmada rastgele bazı olgulara 400 mg dozundan günde iki kez raltegravir verilirken, yine rastgele bazı olgulara 600 mg efavirenz verilip bu iki ilaç tenofovir ve emtrisitabin ile kombine edildi (107). Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde raltegravirin viral baskılanmayı anlamli olarak daha kısa sürede sağladığı göröldü. Ayrıca ortalama CD4 hücre sayısındaki artiş da raltegravir kullanan olgularda anlamli olarak daha yüksek saptandı. Fakat bizim çalışmamızda yukarıda açıklanan nedenle gruplar arasında CD4 hücre sayısındaki artiş açısından anlamli fark saptanmadı.

Farklı bir çalışmada ise, tedavi deneyimi olmayan dört yüz seksen dört HIV olgusuna 50 mg/gün dolutegravir veya 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir verilip bu ilaçlar ya tenofovir-emtrisitabin ile, ya da abakavir-lamivudin ile kombine edildi (108). Tedavinin 48. haftasında dolutegravir alan grubun %90'ında, darunavir/ritonavir alan grubun da %83'ünde HIV RNA düzeyi 50 kopya/mL'nin altında bulundu. Aradaki %7,1'lik fark, dolutegravir

grubunun darunavir/ritonavir grubuna göre anlamlı olarak daha üstün olduğunu göstermiştir ($p=0,025$). Bizim çalışmamızda tedavinin birinci ayındaki ortalama HIV RNA düzeyinde NRTI+INI grubunda NRTI+NNRTI grubuna göre anlamlı olarak düşüş sağlandı ($p=0,041$). Fakat 12. ayın sonunda, HIV RNA düzeyindeki değişim açısından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,509$). Yine gruplar arası HIV RNA başarı durumları karşılaştırıldığında birinci ayda NRTI+INI grubu diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha başarılı bulundu ($p=0,045$). Fakat 12 aylık izlem sonunda gruplar arasında başarı farkı saptanmadı ($p=0,772$). Bu durum integraz inhibitörü kombinasyonlarının HIV RNA düzeyini düşürmede en kısa sürede etkili ajanlar olduğunu, diğer kombinasyon rejimlerinin de uzun dönemde etkinliklerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Bin dokuz yüz doksan dokuz ile 2002 yılları arasında 1397 naiv olgunun izlendiği ve proteaz inhibitörleri ile non nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, beş yıllık izlem sonunda immünolojik ve klinik açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (109). Başka bir büyük klinik çalışmada 1875 naiv olguya ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir ve efavirenz ile abakavir-lamivudin veya tenofovir-emtrisitabin başlanmıştır (110). Doksan altı haftanın sonunda NRTI grubundan bağımsız olarak, gruplar arasında virolojik başarısızlık açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Olguların %80'inde virolojik başarı yakalanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 12 aylık izlem sonunda NRTI+NNRTI grubu ile NRTI+PI grubu arasında immünolojik ve virolojik başarı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Virolojik başarı için HAART başlanan olguların HIV RNA düzeylerinin kararlı bir şekilde 200 kopya/mL altında seyretmesi (IDSA rehberine göre) veya tedavinin 24. haftasında viral yükün negatif ya da 50 kopya/mL'nin altında seyretmesi (EACS rehberine göre) gereklidir (104,99). Bu çalışmada IDSA rehberi dikkate alınmıştır. Gruplar arasında altıncı aydaki ortalama HIV RNA düzeylerine bakıldığında; NRTI+INI grubunda 0 (173-0), NRTI/NNRTI grubunda bu değer 37,5 (52,910-0), NRTI+PI grubunda 17 (1323-0) kopya/mL olduğunu görmekteyiz. Böylece ortalama değerler dikkate alındığında, tüm tedavi gruplarının her iki rehberine göre başarılı olduğu söylenebilir. NRTI+NNRTI grubunda ve

NRTI+PI grubunda altıncı ve on ikinci aylarda hala 200 kopya/mL'nin üzerinde viral yükü olan olguların olması, tedaviye tam olarak uyum sağlanmamasına, ilaç direnci veya etkileşimlerine bağlı olabilir. Olgu sayısının az olması bir dezavantaj olsa da, integras inhibitörlerinin hızlı virolojik baskılanma sağladığı bu çalışmada da açıkça görülmektedir. Nitekim NRTI+PI ve NRTI+NNRTI grubuna kıyasla birinci ayda anlamlı virolojik başarı oranları sağlandığı görülmektedir.

Etiyopya'da yapılan bir çalışmada yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi başlanan olguların immünolojik ve klinik gelişimleri incelenmiştir (111). Çalışmaya alınan toplam 597 olgunun %64,2'si zidovudin/lamivudin/nevirapin, %26,5'i stavudine/lamivudine/nevirapin, %45'i stavudin/lamivudin/efavirenz, %4,4'ü zidovudin/lamivudin/efavirenz, %0,5'i stavudin/lamivudin/nevirapin tedavileri almıştır. Olguların başlangıç CD4 hücre ortalaması 132,9 hücre/mm³ iken, bir yılın sonunda CD4 sayılarında ortalama 203 artışla, toplam ortalama CD4 sayısı 335,9 hücre/mm³ olmuştur. Bu olgularda bir yıllık tedavi sonunda fırsatçı enfeksiyonlardaki görülme sıklığı %91,9 oranında azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise bir yılın sonunda NRTI+NNRTI grubunda ortalama CD4 değişimi 210 [1225-(-326)] maksimum-minimum hücre/mm³ olarak bulundu. Etiyopya'da kullanılan tedaviler en güncel tedavi seçenekleri olmasa da, HAART yaklaşımının HIV/AIDS olguları üzerinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada olgulara yalnızca NRTI+NNRTI rejimleri başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmada olduğu gibi da zidovudin/lamivudin, efavirenz, nevirapin alan olgular mevcuttur. Fakat, NRTI grubu olgular omurga tedavisinde yer aldığı için, tedaviye yanıtı değiştirecek olan ve NRTI grubunun yanına eklenen ajanlar karşılaştırıldı. Etiyopya'da yapılan bu çalışmada hastalara proteaz inhibitörü veya integras inhibitörü başlanmamasının nedeni ülkedeki antiviral ajan çeşitliliğinin kısıtlı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Naiv olgularda hangi grup ilacın en uygun olduğu konusunda yapılan en önemli çalışmalardan biri olan, çok merkezli ACTG 5142 çalışmasında, 753 naiv olgunun rastgele bir grubuna lopinavir/ritonavir ile birlikte iki NRTI verilirken, bir grubuna efavirenz ile birlikte iki NRTI ve diğer grubuna ise efavirenz ile birlikte lopinavir/ritonavir verildi (14).

Viral baskılanma (<50 kopya/mL) en fazla efavirenz ile birlikte NRTI alan grupta görülürken, CD4+ T hücre sayısında artış en fazla lopinavir/ritonavir ile birlikte NRTI verilen grupta görüldü. Fakat bizim çalışmamızda viral baskılanma veya CD4 sayı-yüzde artış oranı açısından NRTI+NNRTI grubu ile NRTI+PI grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Raltegravirin kısa sürede, etkili ve güvenli bir şekilde antiretroviral aktivite sağladığı, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışma sonrasında anlaşılmıştır (112). Bir başka çalışmada ise raltegravir ve efavirenz, tenofovir ve lamivudin ile kombine edilerek etkinlik açısından karşılaştırılmıştır (113). Raltegravir kolunda devamlı HIV-1 RNA baskılanması sağlandığı görülmüştür. Tedavinin dördüncü ve sekizinci haftalarında, raltegravir başlanan hastalarda, efavirenz başlanan hastalara göre, HIV-1 RNA seviyeleri anlamlı olarak daha çok olguda 50 kopya/mL'nin altına düşmüştür. Tedavinin başında raltegravir kolunda virolojik baskılanma daha hızlı sağlanmış olsa da, 24. ve 48. haftalarında raltegravir ve efavirenz kolunda antiviral etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda olgu sayısı yeterli olmadığından dolayı, ilaçlar tek tek değil, kendi grupları içerisinde yer alıp, diğer gruplarla kıyaslandı. NNRTI grubunda efavirenz ve nevirapin yer alırken, INI grubunda raltegravir ve dolutegravir yer almaktadır. Tedavinin birinci ayında NRTI+NNRTI ve NRTI+INI grubu virolojik başarı açısından kıyaslandığında, NRTI+INI grubunun virolojik baskılanmayı anlamlı olarak daha hızlı sağladığı saptandı ($p=0,041$). Fakat tedavinin 6. ve 12. aylarında, virolojik başarı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,772$).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada HIV/AIDS olgularının antiretroviral tedaviye immünolojik ve virolojik yanıtlarını incelemek amacıyla CD4 sayısı 100 hücre/mm³'ün altında olan 8 olguya NNRTI temelli, 5 olguya ise PI temelli tedaviler başlanmıştır (114). NNRTI başlanan olguların tamamında tedavinin altıncı ayında CD4 sayısında 50 hücre/mm³'lük bir artış sağlanırken, on ikinci ayda bu olguların altısı (%80) bu immünolojik başarıyı devam ettirebilmiştir. PI başlanan olgularda ise tedavinin altıncı ayında %80 olguda CD4 sayısında en az 50 hücre/mm³ artış sağlanırken, on ikinci ayında bu oran aynı kalmıştır.

Bizim çalışmamızda ise NRTI+NNRTI grubunda CD4 sayısında altıncı aydan itibaren anlamlı artış oranı saptanırken ($p=0,009$), NRTI+PI grubunda birinci aydan itibaren anlamlı artış oranları saptandı ($p=0,012$). Sonraki aylarda da CD4 sayısındaki anlamlı artış oranları korundu. Bizim çalışmamızda tedavi gruplarında, başlangıç CD4 hücrelerinin ortanca değerlerine bakıldığında 100 hücre/mm³'ün üzerinde olduğu görülmektedir.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada uzun süre ART alan olgularda CD4+ T hücre sayısını arttıran klinik belirleyiciler araştırılmıştır (115). Bu amaçla toplam 501 olguya ART başlanmıştır (%58,4'üne NNRTI temelli, %35,7'sine PI temelli, %4,2'sine üçlü NRTI temelli ve %1,8'ine diğer tedaviler). Bu çalışmanın çok değişkenli analizi sonucunda CD4+ T hücre sayısını hızlı bir şekilde 500 hücre/mm³'ün üzerine çıkaran etkenlere bakıldığında bunların; başlangıç CD4+ T hücre sayısının yüksek olması ($p<0.001$), genç yaş ($p = 0.019$) ve PI temelli rejim başlanması (NNRTI ile kıyaslandığında, $p = 0.043$) olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise CD4+ T hücresi artış oranı açısından PI ve NNRTI temelli tedaviler arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Bukina Faso'da yapılan bir çalışmada HIV/AIDS olgularının antiretroviral tedaviye başlandıktan sonra bir yıl içindeki immünolojik ve virolojik yanıtları incelenmiştir (116). Bu amaçla çalışmaya 61 olgu dahil edilerek, bu olguların 43'üne (%70) stavudin/lamivudin/nevirapin, 17'sine (%28) azidotimidin/lamivudin/efavirenz ve birine (%2) stavudin/lamivudin/efavirenz başlanmıştır. HAART başlandıktan sonra (Ocak 2009 ile Eylül 2010 arasında) olgular tedavinin 2. haftasında, 1-3-6-9. ve 12. aylarında kontrole çağırılmışlardır. Bu kontrol günlerinde ise klinik, immünolojik ve virolojik durumlarına bakılmıştır. Yalnızca tedavinin ikinci haftasında CD4+ T hücre sayısına bakılmamıştır. Tedaviye başladıktan sonra ileri evredeki bir HIV olgusu tedavinin ilk gününde, hepatik malignansisi olan başka bir olgu tedavinin dördüncü haftasında, diğer sebebi tam olarak bilinemeyen, fakat HIV ile ilişkili olduğu düşünülen iki olgudan birisi tedavinin dördüncü haftasında, birisi ise altıncı ayında eksitus olmuşlardır. Bazı olgularda tedaviyi atlama veya tedaviye uyumsuzluk da bildirilmiştir. Tedavinin birinci ayında, tüm olgularda CD4+ T

hücre sayısında 160 ± 97 hücre/ μ L (95% CI: 160-214 hücre/ μ L; $p < 0.0001$) ile istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, HIV viral yükte de 2 $\log_{10}$ 'dan daha fazla baskılanma sağlanmıştır. On iki aylık immünolojik takibi tam olarak yerine getiren 48 hastanın 33'ünde (%69), en az 100 hücre/ μ L'lik artış oranı devamlılığını korumuştur. İmmünolojik ve virolojik olarak on iki aylık takiplerini tamamlayan 42 olgunun 33'ünde (%79) iyi immünolojik yanıt oranları devamlılığını korurken, 25'inde (%60) iyi virolojik yanıt oranları (HIV RNA düzeyinin 40 kopya/mL'nin altında olması) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda esas amaç değişik rejimlerin karşılaştırılması olsa da, NRTI+NNRTI grubuna tek olarak bakıldığında CD4+ T hücre sayısında altıncı aydan itibaren anlamlı artış oranlarının sağlandığı, bir yıllık tedavi sonunda ortalama CD4+ T hücre artışının da 210 hücre/mm³ olduğu görülmektedir. Virolojik yanıt oranlarına bakıldığında bizim çalışmamızda NRTI+NNRTI grubunda üçüncü aydan itibaren anlamlı başarı (HIV RNA'nın 200 kopya/mL'nin altında olması) oranı yakalandı ($p=0,029$). Böylece NRTI+NNRTI grubunun da tek başına immünolojik ve virolojik yanıtı sağlamakta başarılı olduğu söylenebilir. Bukina Faso'daki çalışmada ise bir yılın sonunda virolojik başarının %60 olması, olguların düzensiz ilaç kullanmasına bağlı olarak ilaç direnci gelişmesi olabilir.

İspanya'da yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında, uzun süre virolojik yanıt sağlanan (< 500 kopya/mL) HIV olgularının, antiretroviral tedaviye klinik yanıtları araştırılmıştır (117). Bu amaçla 1997 yılından itibaren HAART başlanan 4643 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulardan şu kriterleri karşılayanlar analiz edilmiştir; tedavi öncesi CD4+ T hücre sayısı 350 hücre/mL'nin altında ve HIV RNA düzeyi 1000 kopya/mL'nin üzerinde olanlar, 6 ay ve daha uzun süre takipte olup HAART başladıktan sonra en az bir kez viral yük ve CD4+ T hücre sayısına bakılanlar, 6 aylık takip sonrasında HIV viral yükü 500 kopya/mL'nin altında seyredenler. Bu olguların %61'ine PI temelli rejim başlanırken, %29,7'sine NNRTI temelli rejim ve %7,8'ine üçlü NRTI temelli rejim başlanmıştır. Olguların ortalama takip süreleri 3,1 yıldır. HAART başlanmadan önce ortalama CD4+ T hücre sayısı 162 hücre/mL iken, tedavi sonrası 6. ayda 302 hücre/mL'ye, 12. ayda ise 346 hücre/mL'ye yükseldiği görüldü ($p < 0,001$). Bazı çalışmalarda değişik ART

rejimlerinin viral yükü baskılama ve CD4+ T hücre sayısını arttırmada farklılıkları olduğu rapor edilse de, bu kohort çalışmasında uygulanan değişik HAART rejimleri sonucunda virolojik baskılanma sağlanan olguların klinik gidişatında farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda da PI temelli rejim alan olgularda ve NNRTI temelli rejim alan olgularda 6. ve 12. aylarda HIV RNA düzeyinde istenen baskılanma sağlandı ve CD4+ T hücre sayısında anlamlı artış oranları yakalandı. Böylece bu tedavi rejimleri arasında klinik başarı açısından anlamlı fark saptanmadığını doğrulamış olduk.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen SINGLE çalışmasında HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde dolutegravir ve abakavir/lamivudin rejiminin, efavirenz ve tenofovir/emtrisitabin rejimi ile karşılaştırılması amaçlandı (118). Çalışmaya on sekiz yaş ve üzerindeki, daha önce antriretroviral tedavi almamış olan, plazma HIV-1 RNA düzeyleri 1000 kopya/mL'nin üzerinde olan, tarama sırasında genotipik direnç saptanmayan ve HLA-B*5701 alleli negatif olan olgular dahil edilmiştir. Randomize edilen 844 olgunun 833'ü çalışma ilacının en az bir dozunu kullanmıştır. Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 35 olup, başlangıç ortalama HIV RNA düzeyleri $4.68 \log_{10}$ kopya ve ortalama CD4+ T hücre sayısı mililitre küpte 338 olarak bulunmuştur. Kırk sekizinci haftada HIV-1 RNA düzeyi 50 kopya/mL'den az olan kişilerin oranı, EFV-TDF-FTC grubuna kıyasla, DTG-ABC-3TC grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (%81'e karşılık %88, $P=0.003$); bu, tedavi üstünlüğü ölçütüne uygundu. DTG-ABC-3TC grubunda, viral baskılanmanın elde edilmesine kadar geçen ortalama süre, EFV-TDF-FTC grubundakine göre daha kısa (28. güne karşılık 84. gün, $P<0.001$), CD4+ T hücre sayısı artışları ise daha fazlaydı (267/mm³'e karşılık 208/mm³), ($P<0.001$). Sonuç olarak bu çalışmada, kırk sekiz haftalık tedavi süresinde dolutegravir ve abakavir/lamivudin, efavirenz ve tenofovir/emtrisitabin'e göre daha etkili bulundu ve daha olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda ise NRTI+NNRTI grubunda altıncı aydan itibaren CD4+ T hücre sayısında anlamlı artış ($p=0,009$) saptanırken, NRTI+INI grubunda anlamlı artış oranları saptanmadı. Bunun sebebi NRTI+INI grubunda başlangıç ortalama CD4+ T hücre sayısının [639,5 (1.062-285), maksimum-minimum hücre/mL], NRTI+NNRTI grubuna göre [440 (2.469-4),

maksimum-minimum hücre/mm³] daha yüksek olmasından dolayı %30'luk artış oranının sağlanamamasına bağlı olabilir. Fakat 12 ayın sonunda NRTI+INI grubunda ortalama olarak 320,5 hücre/mm³'lük, NRTI+NNRTI grubunda 210 hücre/mm³'lük artış saptandı. Elli hücre/mL'lik artışın da başarılı olduğu kabul edilirse her iki grubun da CD4+ T hücre artışı konusunda başarılı olduğunu söyleyebiliriz. HIV RNA başarı durumuna bakıldığında ise, SINGLE çalışması ile uyumlu olarak birinci ay sonunda NRTI+INI grubunda, NRTI+NNRTI grubuna göre başarı oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,045). NRTI+NNRTI grubunda virolojik başarı üçüncü ayda (p=0,029) sağlandı. Bu sonuç da SINGLE çalışması ile uyumluydu. On iki aylık tedavi süresinin sonunda hem NRTI+NNRTI hem de NRTI+INI grubunda anlamlı virolojik başarı oranları yakalandı. (NRTI+INI için p=0,008, NRTI+NNRTI için p<0,001).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HIV/AIDS olgularına başlanan değişik tedavi rejimlerinin CD4+ T hücre sayısı/yüzdesi ve virolojik yük üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. On iki aylık tedavi sonunda ortalama CD4+ T hücre sayısı artışının tüm gruplarda 50 hücre/mm³ üzerinde olduğu saptandı. NRTI+NNRTI ile NRTI+PI grubunda 12 ayın sonunda sayı yüzdesi açısından (%30 ve üzeri) anlamlı artış oranları saptanırken, NRTI+INI grubunda sayı yüzdesinde anlamlı artış oranının saptanmama nedeni olarak bu grupta başlangıç ortalama CD4+ T hücre sayısının daha yüksek olması olduğu düşünüldü. Aynı şekilde CD4+ T hücre yüzdesinde 12 ayın sonunda NRTI+NNRTI ile NRTI+PI grubunda anlamlı yüzde artış oranları (%3 ve üzeri) saptanırken, NRTI+INI grubunda anlamlı yüzde artışı

saptanmamasının nedeni olarak, yine bu grupta başlangıç ortalama yüzde değerlerinin daha yüksek olması düşünüldü. Sonuç olarak, on iki aylık tedavinin sonunda her üç grup da CD4+ T hücre artışı açısından başarılı sayıldı.

Virolojik baskılanma durumuna bakıldığında NRTI+INI grubunun diğer gruplara kıyasla birinci aydan itibaren anlamlı olarak daha hızlı bir virolojik baskılanma sağladığı görüldü. Fakat on ikinci ayın sonunda her üç grup da virolojik baskılanma yönünden başarılı bulundu.

Çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttur. Bunlar; hasta sayımızın yetersiz olması, ilaçların tek tek değil de grup olarak değerlendirilmesi, başlangıç viral yük ve CD4 sayısına göre tedavi gruplarının randomize edilmemiş olması, tedavi başlama kriterlerinin farklı olması, ilaç direnci, yan etki ve tedavi uyumlarının değerlendirilmemiş olması sayılabilir. Bu durumların da göz önüne alındığı, çok merkezli, randomize ve daha çok hasta sayısı içeren çalışmalar ülkemizde de yapılmalıdır.

Sonuç olarak HAART uygulamasının virolojik baskılanmayı ve immünolojik düzelmeyi sağladığını belirten birçok yayımlanmış çalışma bulunmaktadır. Her olgunun klinik durumu, ilaca uyumu, ek hastalıkları, kullandığı ek ilaçlar gibi faktörleri göz önünde bulundurularak hekimi tarafından kendisine en uygun tedavi rejimi başlanmaktadır. Genel olarak tedavi başlanan ve tedaviye uyum sağlayan olguların HAART rejiminden immünolojik ve virolojik açıdan fayda gördüklerini söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda INI grubu ajanların diğer ajanlara kıyasla daha hızlı virolojik baskılanma sağladığını saptadık ve bu durum, bu konuyla ilgili yapılmış daha kapsamlı çalışmalarla da desteklenmektedir. On iki aylık tedavi süresi sonunda her üç tedavi grubunun da immünolojik ve virolojik açıdan başarılı olduğunu saptadık. Dolayısı ile tedavi başarısında seçilen rejimden daha önemlisi hastanın tedavi uyumudur. Tedavi uyumunu artırmaya yönelik çalışmaların yapılması, kısa ve uzun süreli yan etkiler ile ilaç etkileşimlerinin daha az olduğu tedaviler, tek tablet rejimleri, uzun etkili ilaçlarla tedavi başarısının artırılabilceği düşünülmektedir.

7. ÖZET

Amaç: HIV/AIDS olgularının izleminde ana hedefler; CD4+ T hücre sayı/yüzdesini artırmak ve HIV RNA'yı baskılamaktır. Bu çalışmada naiv HIV/AIDS olgularının antiretroviral tedavi sonrasında immünolojik ve virolojik yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2002 ile 2015 yılları arasında kliniğimize başvuran on sekiz yaş ve üzerindeki, gebe olmayan naiv HIV/AIDS olguları çalışmaya dahil edildi. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki HIV RNA ile CD4 sayı ve yüzdeleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 52 olgu dahil edildi. Olguların %84,6'sı erkek idi. Dört hastaya NRTI+INI (%7,7), 16 hastaya NRTI+PI (%30,8), 32 hastaya ise NRTI+NNRTI (%61,5) tedavi rejimleri başlandı. CD4+ T hücre sayısındaki artış oranlarına bakıldığında NRTI+NNRTI grubunda başlangıç değerine göre 6. ve 12. aylarda anlamlı artış saptanırken ($p=0,009$, $p<0,001$), NRTI+PI grubunda birinci aydan itibaren, 12 aya kadar CD4 sayısında anlamlı artış saptandı ($p=0,001$). On iki ayın sonunda gruplar arasında CD4 sayısındaki artış açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,332$). CD4 yüzdeleri karşılaştırıldığında, NRTI+NNRTI grubunda 3. aydan itibaren anlamlı artış oranı saptandı (3. aydaki p değeri= $0,002$ iken, 12. aydaki p değeri= $<0,001$). NRTI+PI grubunda CD4 yüzdesinde 1. aydan itibaren anlamlı artış saptandı (1. aydaki p değeri= $0,027$ iken 12. aydaki p değeri= $<0,001$). NRTI+INI grubunda ise CD4 yüzdesinde 12 ay boyunca anlamlı artış saptanmadı ($p=0,265$). 12 ayın sonunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (12. aydaki p değeri= $0,111$). HIV RNA'nın ortanca değerlerinin, tedavi grupları arasında aylara göre azalma durumları kıyaslandığında, tüm gruplarda 12. ayın sonunda anlamlı düşüş oranları saptandı.(NRTI+INI için p değeri= $0,009$, NRTI+NNRTI için p değeri= $<0,001$, NRTI+PI için p değeri= $<0,001$). Birinci ayın sonunda HIV RNA'da, NRTI+INI grubunda, NRTI+NNRTI grubuna göre anlamlı olarak daha fazla düşüş saptandı ($p=0,041$). Birinci aydaki HIV RNA başarı oranlarına bakıldığında NRTI+INI grubu, NRTI+PI grubuna ve NRTI+NNRTI grubuna göre anlamlı olarak daha başarılı bulundu ($p=0,045$). Tedavinin on ikinci ayında ise tedavi grupları arasında virolojik baskılanma açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,509$)

Sonuç: CD4 sayısı artışı en erken PI grubunda olurken, çalışma sonunda tüm rejimler etkili bulunmuştur. Viral yükü baskılamada INI temelli rejimler en hızlı etkinlik gösterirken, on iki ayın sonunda tüm rejimler etkili bulunmuştur. HAART uygulaması, seçilen rejimlerden bağımsız olarak HIV/AIDS olgularında immünolojik ve virolojik etkinlik sağlamaktadır. Bu nedenle tedavi uyumunu artırmaya yönelik daha çok çaba harcanmalıdır.

Anahtar kelimeler: CD4, virolojik, baskılanma, antiretroviral tedavi, HIV/AIDS

8. ABSTRACT

Objective: The main objectives in the follow up of HIV/AIDS patients are CD4+ T cell count / percentage increase and suppression of the HIV RNA. In this study, we aimed to evaluate immunologic and virologic response of naïve HIV / AIDS patients after antiretroviral treatment.

Materials and methods: Naive HIV/AIDS patients who are not pregnant and over 18 years old that applied to our clinic between 2002 and 2015 were included in this study. The pretreatment and after treatment (first, third, sixth and 12th months) HIV RNA levels of the patients were measured and CD4+ T cell counts/percents were evaluated.

Results: Fifty two patients were included in this study and 84.6% of them were male. Four patients (7.7%) had received NRTI+INI treatment, where 16 patients (30.8%) had received NRTI+PI and 32 patients (61.5%) had received NRTI+NNRTI treatment regimens. In NRTI+NNRTI group, there were significant increase in CD4+ T cell counts compared to baseline on 6th and 12th months ($p=0.009$, $p<0.001$). NRTI+PI group had significant CD4+ T cell count increase, from the first month to 12th month of the treatment ($p=0.001$). On the 12th month of the treatment there were no significant difference in CD4+ T cell count increase rates between all groups ($p=0.332$). NRTI+NNRTI group had significant CD4+ T cell percentage increase since 3rd month of the treatment (for the 3rd month p value is 0.002, for the 12th month p value is <0.001). NRTI+PI group had significant CD4+ T cell percentage increase since first month of the treatment (for the first month p value is 0.027, for the 12th month p value is <0.001). In NRTI+INI group there were no significant CD4+ T cell percentage increase throughout the twelve month of the therapy ($p=0.265$). On the 12th month of the treatment there were no significant difference in CD4+ T cell percentage increase rates between all groups ($p=0.111$). All groups had significant median HIV RNA decrease levels on the 12th month of the treatment (p value for NRTI+INI is 0.009, p value for NRTI+NNRTI is <0.001 , p value for NRTI+PI is <0.001). In the end of the first month of treatment, decrease in HIV RNA levels were significantly higher in NRTI+INI group compared to NRTI+NNRTI group ($p=0.041$). Success rates for HIV RNA decrease in the end of the first month were significantly higher in NRTI+INI group compared to NRTI+PI and NRTI+NNRTI groups ($p=0.045$). In the end of the 12th month of treatment, there was no significant difference in virologic suppression rates between all treatment groups ($p=0.509$).

Conclusion: While the fastest increase in CD4 number was in PI group, results have shown that all regimens were found effective in the end. While INI-based regimens showed the fastest viral load suppression, all regimens were effective at the end of twelve months. Regardless of the chosen regimen, HAART application for HIV / AIDS patients provides immunological and virological efficacy. Therefore more efforts should be made to improve treatment compliance.

Keywords: CD4, virologic, suppression, antiretroviral treatment, HIV/AIDS.

9. KAYNAKLAR

1. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf (Erişim 30 Nisan 2016).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları 01 EKİM 1985 – 30 HAZİRAN 2015, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı.
3. http://www.dhhs.saccounty.net/pub/documents/az-health-info/pub_aidsbrochure.pdf (Erişim 30 Nisan 2016).

4. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 2002; 417:95.
5. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33.
6. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12:1365.
7. Hammer SM, Eron JJ Jr. , Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
8. Örmən B, Türker N. Antiretroviral ilaçların yan etkileri. *İnfeksiyon Dergisi*. 2006;20:219-26.
9. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Tables.pdf (Erişim 18.01.2016)
10. Gardner EM, Hullsiek KH, Telzak EE, et al. Antiretroviral medication adherence and class- specific resistance in a large prospective clinical trial. *AIDS* 2010; 24:395.
11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on May 01, 2014).
12. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312:410.

13. Ribaud HJ, Kuritzkes DR, Lalama CM, et al. Efavirenz-based regimens in treatment-naïve patients with a range of pretreatment HIV-1 RNA levels and CD4 cell counts. *J Infect Dis* 2008; 197:1006.
14. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358:2095.
15. Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Üçüncü Baskı (2008). Nobel Matbaacılık.(Birinci cilt, sayfa:683-688)
16. Gallo RC, Montaigner L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *N Engl J Med* 2003; 349:2283-2285.
17. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287:607-14
18. Gottlieb GS, Eholie SP, Nkengasong JN, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS* 2008; 22:2069-72.
19. Yılmaz G, Midilli K, Türkoğlu S ve ark. Genetic subtypes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Istanbul, Turkey. *Int J Infect Dis*. 2006;10:286-290.
20. Moore JP. Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy. *Science* 1997; 276:51.
21. Rucker J, Doms RW. Chemokine receptors as HIV coreceptors: implications and interactions. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 Suppl 3:S241.
22. Becker Y. "HIV-peptide vaccine"--a novel approach to protection against AIDS by transepithelial transport of viral peptides to Langerhans cells for long-term antiviral CTL response. (A review). *Acta Microbiol Immunol Hung* 1996; 43:1.

23. Blauvelt A. The role of skin dendritic cells in the initiation of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1997; 102:16.
24. Kottlilil S, Jackson JO, Reitano KN, et al. Innate immunity in HIV infection: enhanced susceptibility to CD95-mediated natural killer cell death and turnover induced by HIV viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:151.
25. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278:1447.
26. Kalams SA, Buchbinder SP, Rosenberg ES, et al. Association between virus-specific cytotoxic T lymphocyte and helper responses in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1999;73:6715.
27. Wahren B, Morfeldt-Månsson L, Biberfeld G, et al. Characteristics of the specific cell-mediated immune response in human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1987; 61:2017.
28. Walker BD, Flexner C, Paradis TJ, et al. HIV-1 reverse transcriptase is a target for cytotoxic T lymphocytes in infected individuals. *Science* 1988; 240:64.
29. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650.
30. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998; 279:2103.
31. Tan R, Xu X, Ogg GS, et al. Rapid death of adoptively transferred T cells in acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999; 93:1506.

32. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep;57(5):712-8.
33. Burgess JK, Kasten MJ. Human immunodeficiency virus: what primary care clinicians need to know. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1468-74.
34. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, et al. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *JAMA* 1992; 267:1798.
35. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117.
36. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274:554.
37. Gottlieb GS, Sow PS, Hawes SE, et al. Equal plasma viral loads predict a similar rate of CD4+ T cell decline in human immunodeficiency virus (HIV) type 1- and HIV-2-infected individuals from Senegal, West Africa. *J Infect Dis* 2002; 185:905.
38. Touloumi G, Pantazis N, Pillay D, et al. Impact of HIV-1 subtype on CD4 count at HIV seroconversion, rate of decline, and viral load set point in European seroconverter cohorts. *Clin Infect Dis* 2013; 56:888.
39. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53:817.
40. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006; 368:489.
41. Galai N, Vlahov D, Margolick JB, et al. Changes in markers of disease progression in HIV-1 seroconverters: a comparison between cohorts of injecting drug users and homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:66.

42. Lang W, Perkins H, Anderson RE, et al. Patterns of T lymphocyte changes with human immunodeficiency virus infection: from seroconversion to the development of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:63.
43. Margolick JB, Muñoz A, Vlahov D, et al. Changes in T-lymphocyte subsets in intravenous drug users with HIV-1 infection. *JAMA* 1992; 267:1631.
44. Hughes MD, Stein DS, Gundacker HM, et al. Within-subject variation in CD4 lymphocyte count in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: implications for patient monitoring. *J Infect Dis* 1994; 169:28.
45. Bachetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989; 338:251-3.
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. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, et al. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med* 1995; 155:1537.
48. Taylor JM, Sy JP, Visscher B, et al. CD4+ T-cell number at the time of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1995; 141:645.
49. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons--United States, 1992-1994. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41:1.
50. Freedberg KA, Malabanan A, Samet JH, et al. Initial assessment of patients infected with human immunodeficiency virus: the yield and cost of laboratory testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:1134.
51. Yarchoan R, Venzon DJ, Pluda JM, et al. CD4 count and the risk for death in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:184.

52. Phillips AN, Elford J, Sabin C, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. JAMA 1992; 268:2662.
53. Easterbrook PJ, Emami J, Moyle G, et al. Progressive CD4 cell depletion and death in zidovudine-treated patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6:927.
54. Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1995; 332:209.
55. Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. JAMA 2010; 304:194.
56. Pereyra F, Palmer S, Miura T, et al. Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. J Infect Dis 2009; 200:984.
57. Moyer VA. Screening for HIV: US preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2013;159:51-60.
58. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi 2013.Koza Matbaacılık/Ankara.
59. Branson BM, Stekler JD. Detection of acute HIV infection: We can't close the window. J Infect Dis 2012; 205:521
60. Owen SM. Testing for acute HIV infection: implications for treatment as prevention. Curr Opin HIV AIDS 2012; 7:125
61. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, et al. The detection of acute HIV infection. J Infect Dis 2010; 202:S270.
62. Dunphy, C.H., 2004. Applications of Flow Cytometry and immunohistochemistry to Diagnostic Hematopathology.Arch. Pathol. Lab. Med. 128:9, 1004-1022.

63. Laane E, Tani E, Björklund E, et al. Flow cytometric immunophenotyping including Bcl-2 detection on fine needle aspirates in the diagnosis of reactive lymphadenopathy and non-Hodgkin's lymphoma. *Cytometry Part B Clinical Cytometry* 2005; 64B1, 34-42.
64. Johnson D, Hirschhorn D, Busch MP. Evaluation of four alternative methodologies for determination of absolute CD4⁺ lymphocyte counts. The National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10:522.
65. Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4⁺ T lymphocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:55.
66. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (Accessed on April 08, 2015).
67. Le Moing V, Thiébaud R, Chêne G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *J Infect Dis* 2002; 185:471.
68. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
69. Lederman MM, Connick E, Landay A, et al. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS clinical trials group protocol 315. *J Infect Dis* 1998;178:70-9.
70. Cattelan AM, Calabro ML, Gasperini, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma regression after highly active antiretroviral therapy: biologic correlates of clinical outcome. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;28:44-9.

71. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
72. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15109-14.
73. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2013. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed March 10, 2014.
74. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001; Oct;23(10):1603-14.
75. Mallal S, Philips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
76. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
77. Food and Drug Administration. Truvada (product label). 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021752s043lbl.pdf. Accessed March 10, 2014.
78. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:283.

79. Huang JS , Hughes MD, Riddler SA, et al. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. HIV Clin Trials. 2013 Sep-Oct;14(5):224-34.
80. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med 2006; 354:251.
81. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47:74.
82. Connor EM , Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
83. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. 2013. Available at: <http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>. Accessed March 10, 2014.
84. Food and Drug Administration. Viramune (product label).2014. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020636s044,020933s035lbl.pdf. Accessed March 10, 2014.
85. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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.2012.Available at:<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed March 10, 2014.

86. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* 2013;14:81-91.
87. Food and Drug Administration. Reyataz (product label).2013.Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021567s032s0331bl.pdf. Accessed March 10, 2014.
88. Food and Drug Administration. Prezista (product label).2013. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021976s033_202895s0101bl.pdf.Accessed March 10,2014.
89. Orkin C,DeJesus E, Khanlou H,et al.Final 192-week efficacy and safety of once daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14:49-59.
90. Food and Drug Administration.Kaletra (product label).2013.Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020628s034-021785s0111bl.pdf.Accessed March 10, 2014.
91. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009;48:931-9.
92. Food and Drug Administration.Tivicay (product label).2013.Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/2047901bl.pdf.Accessed March 10, 2014.
93. Castagna A,Maggiolo F,Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir and/or elvitegravir-resistant HIV-1:24 week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014.
94. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendation on integrase inhibitor use in antiretroviral treatment-naive-HIV-infected individuals.2013.Available

at:http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/AdultARV_INSTIRecommendations.pdf.
accessed March 10, 2014.

95. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. N Engl J Med. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection 2008 Jul 24;359(4):339-54.

96. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):39-48.

97. Food and Drug Administration. Fuzeon (product label). 2013. Available at:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021481s027lbl.pdf. Accessed March 10, 2014.

98. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995; 333:450.

99. http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8.0-english_revised_20151104.pdf (erişim 22 Kasım 2015).

100. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> (erişim 22 Kasım 2015).

101. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al; INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807.

102. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretroviral and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):808-22.

103. http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklarden/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf (erişim 22 Kasım 2015).

104. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/15/virologic-failure-and-suboptimal-immunologic-response?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (erişim 08.12.15)
105. 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.
106. Akın H, Bölük G, Akalın H et al. HIV/AIDS: 78 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klimik Dergisi* 2012; 25(3): 111-6.
107. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:796.
108. Feinberg et al. Once-daily dolutegravir is superior to darunavir/ritonavir in antiretroviral naïve adults: 48 week results from FLAMINGO. ICAAC 2013; Denver, CO. Abstract H-1464a
109. MacArthur RD, Novak RM, Peng G, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet* 2006; 368:2125.
110. <http://retroconference.org/2010/Abstracts/39789.htm> (Accessed on November 27, 2010).
111. Wabe NT, Alemu M. Immunological and clinical progress of HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in North West Ethiopia. *Gaziantep Med J* 2012;18(1): 31-36.
112. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed

as monotherapy for 10 days intreatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:509–515.

113. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:125–133.

114. Çelikbaş AK , Baykam N , Özmen S, et al. HIV/AIDS Olgularında Antiretroviral Tedaviye Virolojik ve İmmünolojik Yanıtın Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2011;25(4):215-219.

115. Rajasuriar R, Gouillou M, Spelman T, et al. Clinical Predictors of Immune Reconstitution following Combination Antiretroviral Therapy in Patients from the Australian HIV Observational Database. *Plos One* June 2011; Volume 6; Issue 6; e20713.

116. Tiba F, Nauwelaers F, Traoré S, et al. Immune Reconstitution During the First Year of Antiretroviral Therapy of HIV-1-Infected Adults in Rural Burkina Faso. *The Open AIDS Journal*, 2012, 6, 16-25.

117. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, et al. Clinical Outcome of HIV-Infected Patients with Sustained Virologic Response to Antiretroviral Therapy: Long-Term Follow-Up of a Multicenter Cohort. *Plos One*, December 2006, Issue 1, e89.

118. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18.