

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

EGE ÜNİVERSİTESİ HIV KOHORTU
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ BAŞLAMA VE DEĞİŞTİRME YAKLAŞIMLARI:
ZAMAN İÇİNDE DEĞİŞİM

UZMANLIK TEZİ
DR.Günel GULİYEVA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.AYŞE DENİZ GÖKENGİN

İZMİR
2019

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

EGE ÜNİVERSİTESİ HIV KOHORTU
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ BAŞLAMA VE DEĞİŞTİRME YAKLAŞIMLARI:
ZAMAN İÇİNDE DEĞİŞİM

UZMANLIK TEZİ
DR.Günel GULİYEVA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.AYŞE DENİZ GÖKENGİN

İZMİR
2019

TEŐEKKÖR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ailesinde yer alan değerli hocalarıma emeklerinden dolayı teŐekkör ederim.

Tez alıŐması süresince tüm yardımlarıyla ve hoŐgörüsüyle yanımda olan danıŐman hocam Prof.Dr.Ayşe Deniz GÖKENGİN'e teŐekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince birlikte çalıŐtıđım ve manevi olarak bana destek olan özellikle baŐta Dr. Melike DEMİR, Dr. Deniz AKYOL, Dr. Ayşe UYAN ÖNAL ve Uz. Dr. Uğur ÖNAL olmakla tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma teŐekkör ederim. Bugünlere gelmemi sağlayan ve eğitim hayatımın en büyük destekçisi olan canım ailem ve arkadaşım Uz. Dr. Gülay ALP'a teŐekkör ederim. İyi ki varsınız.

Dr. Günel GULİYEVA

İzmir

2019

EGE ÜNİVERSİTESİ HIV KOHORTU ANTİRETROVİRAL TEDAVİ BAŞLAMA VE DEĞİŞTİRME
YAKLAŞIMLARI: ZAMAN İÇİNDE DEĞİŞİM

Özet

Amaç: Çalışmanın birincil amacı, HIV/AIDS olgularının tedavi başlanma kriterlerini ve tedavi seyrinde gelişebilecek tedavi değişikliklerini kılavuzlarda yapılan önerilere uyumluluk açısından incelemektir. İkincil amaçlar ise, olguların epidemiyolojik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını ve HIV/AIDS hastalarının takip süresinde sağkalım sürelerini etkileyen faktörleri irdelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Ocak 1986 – Aralık 2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran olguları kapsamaktadır. 1986-1995 tarihleri arasındaki hasta bilgilerine ulaşamadığı için 1996 - 2015 tarihleri arasında takip edilen 431 HIV/AIDS olgusu retrospektif olarak ve iki on yıllık dilimdeki (1995-2005 ve 2006-2015) veriler karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların %80'i erkektir; ortanca (min; maks) yaşı 36,43 (17; 77) bulunmuştur. En sık bulaş yolları heteroseksüel cinsel ilişki (%52) ve erkek erkeğe cinsel ilişkidir (%34,1). Başvuru anında olguların %26,8'i (s=113) evre 1, %42,9'u (s=181) evre 2, %30,3'ü (s=128) evre 3 olarak değerlendirilmiştir. İlk on yıllık dilimde ilk başvuruların çoğunlukla 3. evre, ikinci on yıllık dilimde ise 1. veya 2. evrede olduğu görülmüştür (p=0,00). Çalışmanın ilk on yıllık diliminde, başvuru anındaki CD4 T lenfositlerinin ortanca (min; maks) sayısı 160 (3;650) hücre/mm³, 2006-2015 yılları arasında 355 (0;1800) hücre/mm³ bulunmuştur (p=0,00). Olguların %94,2'sine (s=406) tedavi başlanırken, %5,8'i (s=25) tedavisiz izlenmiştir. En sık tedavi başlanma nedeni hastaların %44'ünde CD4 T lenfosit sayısının <350 hücre/mm³ bulunması olmuştur. İlk on yılda en çok tercih edilen rejim zidovudin / lamivudin + nevirapin (%26,5) iken, ikinci on yılda Tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin+lopinavir/ritonavir (%31,3) olmuştur. Olguların, %70,1'inde 6. ayda ve %78,1'inde toplam takip süresinde HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına indiği, iki zaman dilimi arasında HIV RNA ölçümünün negatifleşmesi açısından anlamlı (p=0,004) bir fark olduğu tespit edilmiştir.

Takip süresinde olguların %38,9'unda en sık (%48) yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır. Olguların %12,9'unda AIDS tanımlayan hastalık geliştiği görülmüştür. Çalışmanın ilk ve ikinci on yıllık diliminde AIDS tanımlayan hastalığı olan olguların oranı sırasıyla %52,6 ve %11 saptanmıştır (p=0,01). En sık tespit edilen AIDS tanımlayan hastalık %38 oranında *Mycobacterium tuberculosis*'dir. Olguların %11,6'sının tedaviye uyumsuzluk gösterdiği saptanmıştır. Verilerine ulaşılabilen 384 olgunun %60,8'inde yan etki gelişmiştir. Bunlar arasında en sık görülen %60,2 ile hiperlipidemi olmuştur. Olguların %6,5'i ölmüştür; ölümlerin %35,7'si birinci, %64,3'ü ikinci on yıllık dilimde olmuştur. En sık iki ölüm nedeni lenfoma (%14,3) ve tüberküloz (%10,9). Çalışma süresi boyunca takip edilen/verilerine ulaşılabilen 411 olgunun tahmini sağkalım ortalaması 272 ay (%95 güven aralığı 225 ila 320) bulunmuştur. Antiretroviral tedavi ile HIV RNA ölçümünün negatifleşmemesinin, AIDS tanımlayan bir hastalığın bulunmasının ve başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olmasının, sağkalım süresini olumsuz etkilediği ve kısalttığı saptanmıştır.

Sonuç: Ege Üniversitesi kohortunda HIV/AIDS ile yaşayan bireylerin izlem ve tedavisi, kılavuz önerileri ile uyumlu bir biçimde yapılmaktadır. Takibe alınan olguların takipte kalma oranları, özellikle son on yıl içinde UNAIDS tarafından öngörülen hedeflere ulaşmış görünmektedir. Tedavi başlanma ve virolojik başarı elde edilme oranları ise ikinci on yıllık dilimde UNAIDS hedefinin üzerindedir.

Anahtar kelimeler: HIV, antiretroviral tedavi, sağkalım

EGE UNIVERSITY HIV- COHORT ANTIRETROVIRAL TREATMENT INITIATION AND SWITCH
STRATEGIES: CHANGES IN TIME

Abstract

Background: The main goal of the study was to analyze the treatment initiation criteria of HIV/AIDS patients and changes in the treatment approach with regard to compatibility with the recommendations in the major guidelines. Secondary goals were to analyze the epidemiological features, clinical and laboratory findings and factors affecting survival among HIV/AIDS patients.

Materials/Methods: The study included patients presenting to the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Ege University between January 1986 and December 2015. Only 431 cases followed-up between 1996 and 2015 were included because the medical files of earlier patients were not accessible. The data were analyzed and compared in two time periods (1996-2005 and 2006-2015).

Results: Overall 80% of the patients were male; median age (min; max) was 36.43 (17; 77) years. The most common routes of transmission were heterosexual (52%) and sex between men (34.1%). At baseline, 26.8% of the cases had stage 1, 42.9% stage 2 and 30.3% stage 3 disease. While a higher number of patients with stage 3 disease presented to the clinic in the first decade of the study, there were more stage 1 or 2 patients in the second decade ($p=0.00$). The median (min; max) number of CD4 T lymphocytes at baseline was 160 (3; 650) cells/mm³ and 355 (0; 1800) cells/mm³ in the first and second decades, respectively ($p=0.00$). While 94.2% of the patients initiated treatment, 5.8% were followed up without treatment. In the first and second decades, the most common treatment regimens were zidovudine/lamivudine + nevirapine (26.5%) and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + lopinavir/ritonavir (31.3%), respectively. Virologic success at 6 months of treatment and throughout the total follow-up time was achieved in 70.1% and 78.1%, respectively. There was a significant difference ($p=0.004$) between two time periods in terms of achieving undetectable HIV

RNA levels. Overall antiretroviral treatment was switched in 38.9% of the cases; the most common reason (48%) was adverse events. AIDS-defining disease developed in 12.9% of the cases; 52.6% and 11% of the patients had AIDS-defining disease in the first and second decades, respectively ($p=0.01$). The most common AIDS-defining disease was *Mycobacterium tuberculosis* (38%). Non-adherence to treatment was 11.6%. Overall, 60.8% of 384 cases with available data developed adverse events with hyperlipidemia being the most common (60.2%). The death rate was 6.5%; 35.7% occurred in the first decade and 64.3% in the second decade. The two most common causes of death were lymphoma (14.3%) and tuberculosis (10.9%). The estimated survival time was 272 months (95% confidence interval 225-320). Inability to achieve undetectable HIV RNA levels after antiretroviral treatment, the presence of an AIDS-defining disease and a baseline CD4 T lymphocyte count of <200 cells/mm³ was inversely correlated with survival time.

Conclusions: The management of HIV-infected patients in the Ege University cohort is in line with the recommendations in major guidelines. In the second decade of the cohort the rate of retention in care seem to have reached the UNAIDS 90-90-90 targets and the rates of treatment initiation and virologic success are above the target.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, survival

Kısaltmalar

3TC: Lamuvidin

ABC: Abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ALT: alanin aminotransferaz

ART: Antiretroviral tedavi

AST: aspartat aminotransferaz

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudin

BİLD: bağırsak ile ilişkili lenfoit doku

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CMV: Sitomegalovirüs

ddC: Zalsitabin

ddl: Didanozin

DHHS: Department of Health and Human Services

DLV: Delavirdin

DNA: Deoksiribonükleik asit

DRV: Darunavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DTG: Dolutegravir

d4T : Stavudin

EACS: European AIDS Clinical Society

EBV: Epstein-Barr virüsü

ECDC: Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

EFV: Efavirenz

EI: Entegraz inhibitörleri

ELISA: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay

EVG: Elvitegravir

FDA: Food and Drug Administration

FI: Füzyon inhibitörleri

FSV: Fosamprenavir

Gp: glikoprotein

GiS: gastrointestinal sistem

HCV: Hepatit C virüsü

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HHV: İnsan herpes virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HPV: İnsan papilloma virüsü

HTLV: Human T-cell Lymphotropic Virus

IDV: İndinavir

IGRA: interferon gama salınım testi

IN: Entegraz enzimleri

INSTI: Entegraz ipçik inhibitörü

KS: Kaposi sakomu

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LİA: Line immunoassay

NAAT: Nükleik asit arama testleri

NHL: Non-Hodgkin lenfoma

NNRTI: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü

NRTI: Nükleozit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörleri

NVR: Nevirapin

PCP: *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi

PI: Proteaz inhibitörü

PJL: Persistan jeneralize lenfadenopati

PR: Viral proteaz

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RAL: Raltegravir

RNA: Ribonükleik asit

RPV: Rilpivirin

RT: Revers transkriptaz

RTV: Ritonavir

SB: Sağlık Bakanlığı

SIV: Simian Immunodeficiency Virus

SQV: Sakinavir

TAF: Tenofovir adefenavit

TB: Tüberküloz

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TDI: Tüberkülin deri testi

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

UNAIDS: Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı

ZDV: Zidovudin

WB: Western blot



Tablolar Listesi

Tablo 1. HIV/AIDS vakalarının bölgelere göre dağılımı (35).....	10
Tablo 2. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985- 31 Aralık 2017 yılları arasındaki olası bulaş yollarına göre dağılım (39).....	14
Tablo 3. Temas yollarına göre bulaş riskleri (44)	15
Tablo 4. Cinsel temasla HIV bulaş riskini artıran durumlar. (44)	17
Tablo 5. AIDS tanımlayan durumlar (CDC 1993)(86,85).....	23
Tablo 6. Ergenlerde ve erişkin bireylerde HIV enfeksiyonu olgu tanımı (CDC 2008) (88)	24
Tablo 7. Günümüze dek geliştirilmiş olan antiretroviral ilaç grupları ve ilaçlar (120).	36
Tablo 8. Günümüze kadar yapılan tedavi başlanma endikasyonları.....	42
Tablo 9. Günümüze kadar önerilen tedavi rejimleri	44
Tablo 10. HIV/AIDS olgularının zaman dilimlerine göre dağılımı	49
Tablo 11. Olguların yaş aralıkları ve cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımı.	50
Tablo 12. Olguların eğitim durumları.*	50
Tablo 13. Tüm HIV/AIDS olgularının olası bulaş yollarına göre dağılımı.....	51
Tablo 14. Çalışmanın iki zaman diliminde HIV/AIDS olgularının olası bulaş yollarına göre dağılımı.*	51
Tablo 15. HIV/AIDS olgularının takip süresindeki durumları	52
Tablo 16. Olguların başvuru anında CDC tanımlarına göre evrenlenmesi.	53
Tablo 17. Olguların başvuru anındaki plazma HIV/RNA düzeylerine göre dağılımı.....	53
Tablo 18. Tedavi başlanma nedenleri.	56
Tablo 19. Tedavi başlama nedenlerinin iki on yıllık dilimdeki dağılımlar.....	57
Tablo 20. Antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.....	59
Tablo 21. Omurga rejimi olarak kullanılan ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.	60
Tablo 22. Omurga rejimine ek olarak kullanılan diğer antiretroviral ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.	60
Tablo 23. Omurga rejiminde kullanılan antiretroviral ilaçların yıllara göre dağılımı.	61
Tablo 24. Omurga rejimine ek olarak kullanılan diğer antiretroviral ilaçlarının yıllara göre dağılımı.....	62
Tablo 25. Olguların takip sürelerinde 6.ayda virolojik yanıt açısından iki zaman dilimindeki dağılımları	63
Tablo 26. Olguların tüm takip süreleri içinde HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inme oranlarının iki zaman dilimindeki dağılımları.	63
Tablo 27. Tedavi değişikliğinin nedenleri.	64
Tablo 28. Olguların takip süresinde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ bulunanların süresinde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ düzeyine çıkması oranlarının iki zaman diliminde dağılımı.....	66
Tablo 29. İki zaman diliminde hiperlipideminin görülme sıklığı.	68
Tablo 30. Olguların gebeliklerinde kullandıkları tedavi rejimleri.	69

Şekiller Listesi

Şekil 1. HIV-1'in viriyon yapısı (23).....	6
Şekil 2. HIV-1'in replikasyon döngüsü (20).....	7
Şekil 3.1990-2016 arasında HIV ile yaşadığı tahmin edilen yetişkinler ve çocuklar (30) ..	8
Şekil 4. HIV ile enfekte kişilerin 2017 yılındaki coğrafi dağılımı (26).....	10
Şekil 5. 2011-2015 arasında yeni tanı alan HIV-pozitif bireylerin yaş dağılımı (37).....	12
Şekil 6. Türkiye'de HIV enfeksiyonunun bulaşma yollarında yıllar içinde değişim (37) ..	13
Şekil 7. HIV enfeksiyonunun doğal seyri (84).....	22
Şekil 8. HIV/AIDS Tanı Testlerinin Pozitifleşme Süreleri (107).HIV enfeksiyonu tanısında ülkemiz genelinde erişkin ve 18 aydan büyük çocuklarda ortak bir algoritma oluşturulmuştur (Şekil 9) (108).	30
Şekil 9. Erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklar için HIV tarama akış şeması (108)	31
Şekil 10.Ve Şekil 11. Başvuru anındaki ortanca CD4 T lenfosit sayısının ve plazma HIV RNA düzeylerinin yıllara göre gösterdiği değişim.	54
Şekil 12. Başvuru anında CD4 T lenfositlerinin sayısı ile HIV RNA düzeyi arasındaki korelasyon	54
Şekil 13. Olguların başvuru anındaki CD4 T lenfosit düzeylerine göre iki on yıllık dilimdeki dağılımları	55
Şekil 14. Olgularda antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç sayıları	57
Şekil 15. 2006-2015 yılları arasında tercih edilen antiretroviral tedavi rejimleri	58
Şekil 16. AIDS tanımlayan hastalıkların iki zaman dilimindeki sıklıkları	65
Şekil 17. Olgularda tespit edilen AIDS tanımlayan hastalıklar	65
Şekil 18. Çalışmanın iki on yıllık diliminde, başvuruda CD4 T lenfosit <200 hücre/ mm^3 olan olgularda CD4 T lenfosit sayısının >200 hücre/ mm^3 olana dek geçen zaman	67
Şekil 19. Tüm grupta ortalama sağkalım süresi.	70
Şekil 20. HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyin altına inen ve inmeyen olgularda sağkalım.....	71
Şekil 21. AIDS tanımlayan hastalığı olan ve olmayan olgularda sağkalım süresi	71
Şekil 22. Klinik evrelerine göre olguların sağkalım süresi.	72

İÇİNDEKİLER

1	Giriş Ve Amaç	1
2	Genel Bilgiler	3
2.1	Tarihçe	3
2.2	HIV'in Mikrobiyolojik ve Genetik Özellikleri	4
2.2.1	Virüsün özellikleri.....	4
2.2.2	Virüsün replikasyonu.....	6
2.3	HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi:	8
2.3.1	Dünyada HIV/AIDS.....	8
2.3.2	Türkiye'de HIV/AIDS.....	11
2.4	Bulaşma Yolları	13
2.4.1	Cinsel Yolla Bulaşma.....	15
2.4.2	Kan Ve Kan Ürünleri İle Bulaşma	18
2.4.3	Anneden Bebeğe Bulaş.....	19
2.5	HIV-1'in İmmünopatogenezi	19
2.6	HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri	22
2.7	HIV Enfeksiyonunun Sınıflandırılması	22
2.7.1	Primer HIV Enfeksiyonu.....	24
2.7.2	Persistan HIV Enfeksiyonu.....	25
2.7.2.1	Asemptomatik Dönem.....	25
2.7.2.2	Semptomatik Dönem	26
2.7.2.3	AIDS.....	26
2.7.2.4	İleri Evre HIV Enfeksiyonu	27
2.8	HIV Enfeksiyonunun Tanı Ve Tedavisinde Kullanılan Testler	27
2.9	Serolojik testler	27
2.9.1.1	Tarama Testleri	28
2.9.1.2	Doğrulama Testleri.....	28
2.9.1.3	Nükleik Asit Arama Testleri.....	29
2.9.1.4	Direnç Testleri.....	29
2.10	Tanı Algoritması	30
2.11	Seropozitif Olguların İlk Değerlendirmesinde ve Takibinde Kullanılan Laboratuvar Testleri 32	
2.12	Fırsatçı Enfeksiyonlar	32
2.13	AIDS ve Maliniteler	34
2.14	Antiretroviral Tedavi	34
2.14.1	Nükleozit/Nükleotit Revers Transkriptaz İnhibitörleri.....	37

2.14.2	Nonnükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri	37
2.14.3	Proteaz İnhibitörleri	38
2.14.4	Giriş İnhibitörleri	38
2.14.5	CCR5 Koreseptör Antagonistleri	38
2.14.6	Füzyon İnhibitörleri	39
2.14.7	Entegraz İnhibitörleri	39
2.15	Antiretroviral Tedavi Önerileri	39
3	Gereç ve Yöntem	46
3.1	Etik Kurul Onayı	48
3.2	İstatistiksel Analiz	48
4	Bulgular	48
5	Tartışma	73
6	Sonuç ve Öneriler	84
7	Kaynaklar	85
8	Ekler	107

1. Giriş Ve Amaç

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ilk kez 1981 yılında Los Angeles ve New York'ta, daha önceden sağlıklı olan 5 genç eşcinsel erkekte immün yetmezlik ve Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP) görülmesi ile dünya gündemine girmiştir. Aynı yıl içinde bunu, yine eşcinsel erkeklerde ortaya çıkan başka PCP ve Kaposi sarkomu (KS) olguları izlemiştir (1,2). Antiretroviral tedavi kullanıma girinceye kadar ölümcül seyreden bu hastalık tüm dünyada hızla yayılmış ve her ülkeden, her cinsten, her cinsel kimlikten milyonlarca insanı etkilemiştir.

Antiretroviral tedavi (ART) kullanımı girdikten sonra hastalık ile ilişkili mortalite ve morbite oranları belirgin ölçüde azalmış ve bu sayede HIV enfeksiyonu yönetilebilir bir hastalık olarak kabul edilmiştir (3).

Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen dünyada her yıl milyonlarca insan HIV ile enfekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yeni olgu sayısı ve ölüm oranlarının azalmasına rağmen, Doğu Avrupa ve Orta Asya ülkelerinde insidans hızı yükselmeye devam etmektedir. Özellikle Türkiye'nin de içinde bulunduğu Orta Avrupa ülkelerinin epidemiyeye katkısı, bu bölgelerde yeni olgu sayısının az olması nedeniyle az gibi görünmekle birlikte, 10 yıl öncesi ile kıyaslandığında, bu bölgedeki yeni tanı sayıları %42 ile Avrupa bölgesindeki en fazla artışı sergilemiştir (4). Ayrıca yine Avrupa bölgesinde olguların yarıdan fazlası geç dönemde tanı almakta ve özellikle Doğu ve Orta Avrupa bölgesinde, bu olguların tedavilerine, kılavuzlarda önerilenlerin aksine geç başlanmakta, dolayısıyla da virolojik başarı oranları düşük ve toplum içinde bulaşma oranları yüksek kalmaktadır (5). UNAIDS, 2014 yılında HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınması amacıyla zorlu hedefler belirlemiştir. 90-90-90 olarak anılan bu hedefler, 2020 yılına dek dünya üzerinde HIV ile yaşayan bireylerin %90'ına tanı konmasını, tanı alanların %90'ının antiretroviral tedavi kullanmaya başlamasını ve tedaviye başlayanların da %90'ında virolojik baskılanmanın elde edilmesini öngörmektedir (6). Bu hedeflere ulaşıldığı takdirde, 2030 yılına dek dünya üzerinde HIV enfeksiyonunun ihmal edilebilir düzeylere çekilmesi öngörülmektedir (7).

UNAIDS hedeflerine ulaşmada, HIV ile yaşayanlara erken tanı koymanın yanı sıra, sağlık hizmetlerine başvuran olguların sağlık sisteminde tutulması, tanı alan bireylere en kısa zamanda antiretroviral tedavi başlanması ve tedavi başlananların yakından takip edilmek suretiyle HIV RNA ölçümlerinin saptanabilir düzeyin altına indirilmesi son derece önemlidir.

Virolojik başarının elde edilmesi, hem bireyin sağlıklı, kaliteli ve uzun yaşamasını sağlamakta hem de bulaştırıcılığı önemli ölçüde azaltmaktadır.

Çalışmamızın birincil amacı; merkezimizde takip edilen HIV/AIDS olgularının tedavi başlanma kriterlerini ve tedavi seyrinde gelişebilecek tedavi değişikliklerini kılavuzlarda yapılan önerilere uyumluluk açısından incelemektir. İkincil amaçlar ise; olguların epidemiyolojik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını ve HIV/AIDS hastalarının takip süresinde sağkalım sürelerini etkileyen faktörleri irdelemektir.

2. Genel Bilgiler

1.1 Tarihçe

İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ile ilgili filogenetik araştırmalar, bu virüsün, şempanzelerde bulunan "Simian Immunodeficiency Virus (SIV)" adlı virüsün ilk kez 1920 senesinde Kinşasa'da insana bulaşması ile adapte olduğunu ortaya koymaktadır (8). İlk kez 1981 yılında Los Angeles ve New York'ta daha önceden sağlıklı olan 5 genç eşcinsel erkekte *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) ve aynı zamanda başka bir grup erkekte Kaposi sakomu (KS) tespit edildiğine dair yayınlar, HIV enfeksiyonuna ilişkin ilk raporlardır (1,2). Haziran 1982'de bu enfeksiyonun cinsel yolla bulaştığı sonucuna varılmış ve hastalık, eşcinsellerle ilişkili immün yetmezlik olarak adlandırılmıştır (9). Aynı yıl eylül ayında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ilk kez hastalıkla ilgili "edinsel immün yetmezlik sendromu" (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) tanımını yapmış ve bu terim klinik kullanıma girmiştir (10). Ocak 1983'de hastalığın erkeklerden kadınlara heteroseksüel yolla da bulaştığına dair rapor yayımlanmıştır (11). 1983'de AIDS'in etkeni olan virüs, İtalya'da Gallo R ve ark. ve Fransa'da Pasteur Enstitüsü'de Barre-Sinoussi F. ve ark. tarafından izole edilmiştir (12). Nisan 1984'de Ulusal Kanser Enstitüsü, AIDS etkeninin Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV) III retrovirüs olduğunu açıklamıştır (13). 1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk kez virüse karşı antikorları tespit etmek için bir test geliştirmiştir; enzimle bağlantılı immün deney (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) yöntemine dayanan bu test, Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış ve kan bankalarında kullanılmaya başlanmıştır (14). Mayıs 1986'da International Committee on the Taxonomy of Viruses, daha önce verilen HLVTIII/LAV yerine virüsün HIV olarak adlandıracağını belirtilmiştir (15). İlk antiretroviral ilaç olan zidovudin (AZT) ise 1987'de lisans almış ve klinik kullanıma girmiştir (16). 1995 senesinde ilk proteaz inhibitörü (PI) sakinavir (SQV), kısa bir süre sonra ise ilk non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan nevirapinin kullanıma girmesi ile HIV tedavisinde yeni bir çağ sayılan karma antiretroviral tedavi dönemi başlamış ve AIDS insidansında ve mortalitesinde keskin azalmalar gözlenmiştir (17). Eylül 1997'de içeriğinde iki ilaç (zidovudin ve lamivudin) barındıran ilk kombine ilaç olan Combivir FDA tarafından onaylanmıştır (18). 1998

yılında HIV ile enfekte kişilerin Antiretroviral tedavi (ART) kullanımı ile ilgili ilk kılavuz DHHS (Department of Health and Human Services) tarafından yayımlanmıştır (19). Kasım 2002 yılında HIV tanısında FDA %99.6 doğrulukta olan ilk hızlı testi onaylamıştır (20).

1.2 HIV'in Mikrobiyolojik ve Genetik Özellikleri

HIV Retroviridae ailesinden Lentivirüs genusunda sınıflandırılan bir virüstür (21). Retrovirüsler zarflı, tek sarmallı ribonükleik asit (RNA) içerirler. Revers transkriptaz (RT) olarak bilinen RNA'ya bağımlı deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraz enzimini taşırlar. Bu enzim sayesinde tek sarmallı RNA'yı çift sarmallı DNA'ya çevirerek konakçı kromozomuna entegre (provirüs) ederler. Bu özellikleri nedeniyle, diğer virüslerden ayrılmaktadırlar. RNA'dan DNA'ya olan bu dönüşüm, canlılardaki geriye doğru bilgi akışının ilk örneğidir (22).

Virüsün iki majör serotipi mevcuttur, HIV-1 tüm dünyada yaygın olarak görülürken HIV-2 daha çok Afrika ülkelerinde saptanmaktadır. Geçiş yolları aynı olan bu iki virüsten HIV-2'nin bulaşmasının daha zor ve bireyi enfekte ettikten sonra da AIDS' ilerlemesinin daha yavaş olduğu bilinmektedir (21).

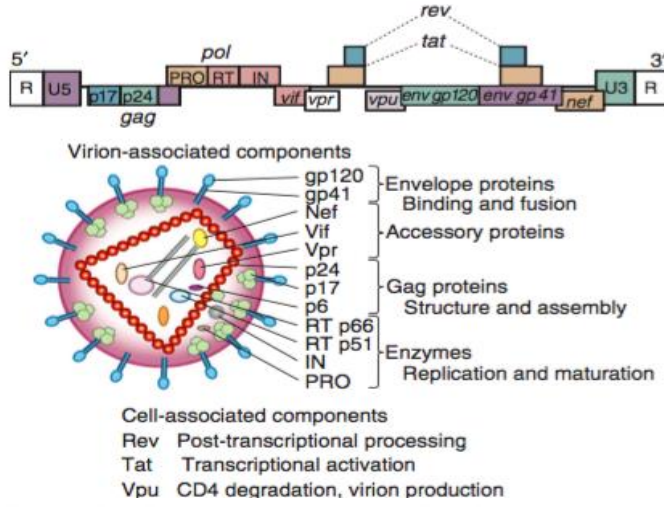
HIV'in birçok farklı izolatu tanımlanmış olup, 3 ana gruba ayrılmaktadır; bunlar M,N ve O grupları şeklinde sıralanmaktadır. En geniş olanı M ("most", "majority") ve içerisinde farklı alt tipler (A-K) izole edilmiştir. O ("outliers") daha nadir olan izolatları içerir. M ve O grubunun dışında kalan virüsleri ise N ("non-O, non-M", "new") grubu kapsamaktadır. Farklı M alt tiplerinin dünyadaki dağılımı coğrafi özellikler göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Türkiye'de şu an hakim olan alt tip B'dir (23).

1.2.1 Virüsün özellikleri

HIV, viral zarfın çevrelediği çift tabakalı lipit membrandan oluşan nükleokapsit ve içinde viral genomik RNA molekülleri, viral proteaz (PR), revers transkriptaz (RT) ve entegraz (IN) enzimleri, Vp, Vpr, Vif, ve Nef proteinleri ile konak hücreden kaynaklanan çeşitli moleküllerden oluşur (24).

HIV-1 sferik, koni şeklinde ve yaklaşık olarak 100 nm çapındadır. İplikler arasında rekombinasyona izin veren iki tekli RNA ipliği içeren bu yapılar, lipoprotein yapıda bir membran ile çevrilidir. Her viral partikül peplomer isimli 72 adet glikoprotein (gp) kompleksi içerir. Her kompleks, gp120 trimerleri ve bir transmembran protein olan gp41 adı verilen iki glikoproteinden oluşur. gp120 HIV-1'in hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine tutunmasında ve hücreyle birleşmesinde rol oynar. gp41 bir transmembran proteindir ve virüsün hücre içerisine girişinde membranlar arasında meydana gelen füzyondan sorumludur. Replikasyon için gerekli olan bütün enzimleri (RT, entegraz p32, proteaz-11) virüs partikülü kapsamaktadır. p24 bir çekirdek antijenidir, birbirinin kopyası olan ve nükleoproteinlerle kompleks halinde bulunan iki adet tek sarmallı RNA'dan oluşmaktadır (19). Bir matriks proteini olan p17 viral membranın iç yüzünde bulunmaktadır. RNA, viral protein p24'ün binlerce kopyası ile meydana gelmiş bir kapsit ile çepeçevre sarılıdır (25). HIV-1 partikülünün membranındaki çıkıntılarda gp160 zarf glikoproteini bulunmaktadır. Bu glikoprotein gp120 ve gp41 olmak üzere iki parçadan meydana gelmiştir. Viral partikülün dış yüzeyinde gp120, transmembran boyunca ise gp41 gömülüdür. Gp120 ve gp41 arasındaki bağ kovalent yapıda olmadığından gp120 kendiliğinden kolayca kopabilir ve bu nedenle serumda saptanabilir. Gp120 yapısal olarak çeşitlilik gösteren "V" ve sabit "C" bölgelerine sahiptir. Bu çeşitlilik virüse kompleks antijenik bir özellik kazandırmaktadır (26).

HIV genomu pozitif polariteli, birbirine eş, tek iplikli, iki adet RNA'dan oluşur. Genom yapısında *gag*, *pol* ve *env* genlerinin yanı sıra, altı adet düzenleyici gen ve HIV replikasyonu için gerekli olmayan, aksesuar olarak adlandırılan birçok düzenleyici genler bulunmaktadır. Genomdaki "pol" geni, RNA genomunu bir kalıp olarak kullanarak DNA sentezi yapan revers transkriptaz enzimini, viral DNA'nın hücre DNA'sına bağlanmasını sağlayan entegraz enzimini ve poliprotein yapısındaki viral öncül proteinleri parçalara ayıran proteaz enzimini, "env" geni, gp120 ve gp41 gibi iki zarf (yüzey) glikoproteinini, *gag* geni, çekirdek proteini olan p24'ün oluşumundan sorumlu olan proteini ve matriks proteinlerini kodlar (27) (Şekil 1).



Şekil 1. HIV-1'in viriyon yapısı (28)

1.2.2 Virüsün replikasyonu

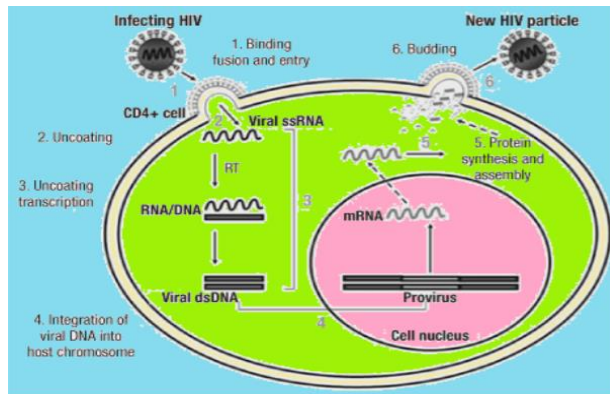
HIV'in yaşam döngüsü erken ve geç olmakla iki ana döneme ayrılır. Erken dönem virüsün hücreye tutunmasından provirüsün hücre kromozomuna entegrasyonuna kadar geçen aşamaları kapsarken, geç dönem ise entegrasyondan sonra proviral kalıptan viral RNA'nın oluşumu ve yeni viriyonların olgunlaşması ve salınımı gerçekleşir (25).

Virüs, gp120 ile konak hücrenin yüzeyinde bulunan CD4 reseptörüne bağlanır. CD4, virüsün hücreye bağlanmasını ve zarf glikoproteinlerinin yapısal değişikliğe uğramasını sağlar. Böylece virüsün füzyon ile hücreye girmesine yardımcı olur. HIV, konak hücreye girmek için bazı ek reseptörlere de gerek duyar (29). CXCR4 ve CCR5 virüsün en sık kullandığı yardımcı reseptörlerdir. Bu reseptörler, yangı ve kemotaksiste rol alan bazı kemokine ait hücre yüzeyi reseptörleridir (30). Hedef hücreler üzerinde bulunan farklı kemokin reseptörlerinin varlığı, HIV-1 tropizminin temel belirteçidir (31). CCR5'i makrofaj ve monositlerde kolaylıkla üreyen ve sinsityum oluşturmayan HIV izolatları (M-tropik), CXCR4 molekülünü ise T lenfositlerinde üreyen ve sinsityum oluşturan izolatlar (T-tropik) koreseptör olarak kullanmaktadır. Bazı izolatlar ise dual-tropik olup CCR5 ve CXCR4 reseptörlerinin her ikisine de bağlanabilirler (25). CCR5 için homozigotik

delesyon gösterenlerde CXCR4 ile enfeksiyon gelişebilmektedir. Fakat bu kişiler HIV-1 enfeksiyonu bulaş riskine direnç göstermektedirler (32).

Gp120 ile CD4 reseptörünün birbirine bağlanmasından sonra, gp120 yapısal bir değişiklik gösterir ve koreseptör ile etkin bir şekilde bağlanır. Bundan sonra, gp41 hedef hücrenin plazma membranına tutunur, viral zarf ile füzyon gerçekleşir ve virus hücre sitoplazmasına geçer. Hedef hücrenin sitoplazması içerisinde virüs çekirdeği kapsidinden ayrılır ve viral RNA serbest kalır. Viral RNA'dan negatif polariteli DNA ipliğinin sentezlenir. Revers transkriptaz enzim kompleksinin ribonükleaz H aktivitesiyle viral RNA parçalanır. Revers transkriptazın polimeraz aktif bölgesi pozitif polariteli DNA zincirini tamamlar ve çift iplikli DNA (provirus) sentezi tamamlanmış olur. Preentegrasyon kompleksi hücre çekirdeğine taşınır ve viral entegraz (IN) enziminin etkisiyle proviral DNA geri dönüşsüz olarak hücre genomuna eklenmiş olur (25,33).

Viral RNA'dan DNA sentezi yapılırken, RT enzimi hata yapması sonucunda viral RNA'nın birebir DNA kopyası oluşturulamaz. Revers transkriptaz için hata oranı her bir 2000 baz çifti için birdir. Bu 9000 baz çiftlik HIV genomu için yaklaşık olarak bir demektir. Hastalık sırasında yeni suşların, türümsülerin ortaya çıkmasına bu genetik değişkenlik neden olur. Bu özellik virüsün patojenitesini değiştirir ve bağışık yanıtı sağlar (21). Entegrasyon aşamasından sonra polimeraz II enziminin yardımıyla proviral DNA'dan genomik viral RNA sentezlenir. Oluşan olgun virüsler, konak hücreden tomurcuklanarak çıkar ve diğer hücreleri enfekte etmeye başlar (27). HIV'in replikasyon döngüsü Şekil 2'de görülmektedir.

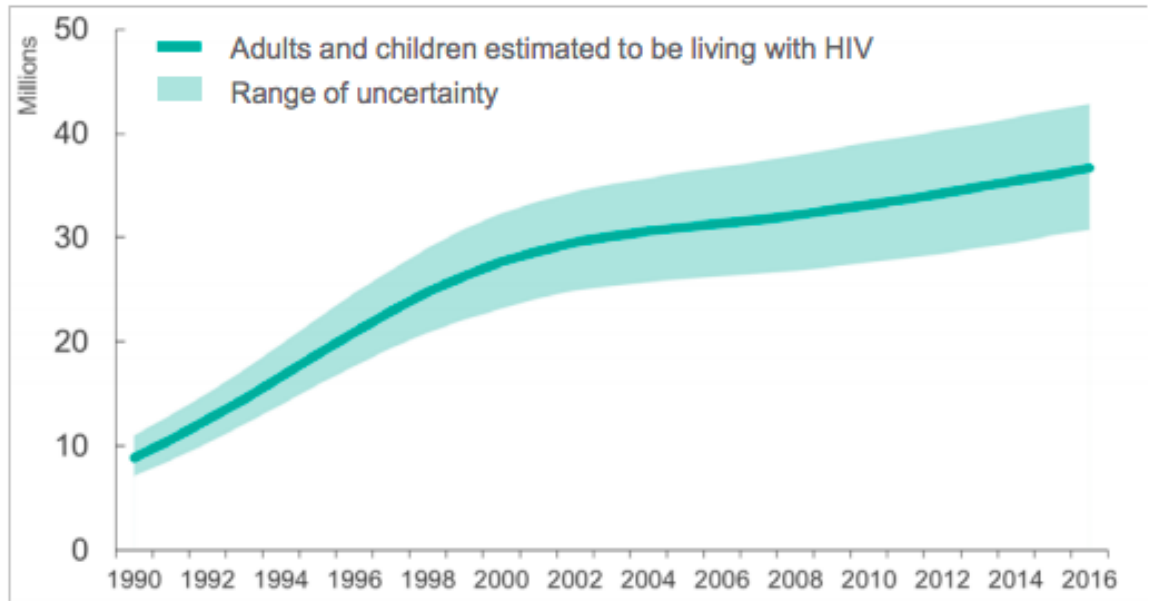


Şekil 2. HIV-1'in replikasyon döngüsü (25)

1.3 HIV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi:

1.3.1 Dünyada HIV/AIDS

Karma antiretroviral tedavinin kullanıma girmesinden itibaren HIV-pozitif bireylerin AIDS aşamasına geçmeden, hatta AIDS gelişmiş bireylerin dahi sağlıklı ve uzun yaşamaları mümkün hale gelmiştir. Bu sayede HIV enfeksiyonu artık kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ancak, bütün bu gelişmelere rağmen, dünyada halen artış eğilimi süregiden bölgeler bulunmaktadır (34). Salgın başladığından beri 70 milyon kişinin HIV ile enfekte olduğu, yaklaşık 35 milyon kişinin HIV enfeksiyonu nedeniyle yaşamını kaybettiği tahmin edilmektedir (Şekil 3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2017 verilerine göre halen 36,9 milyon kişinin HIV ile enfekte olarak yaşadığı bilinmektedir.

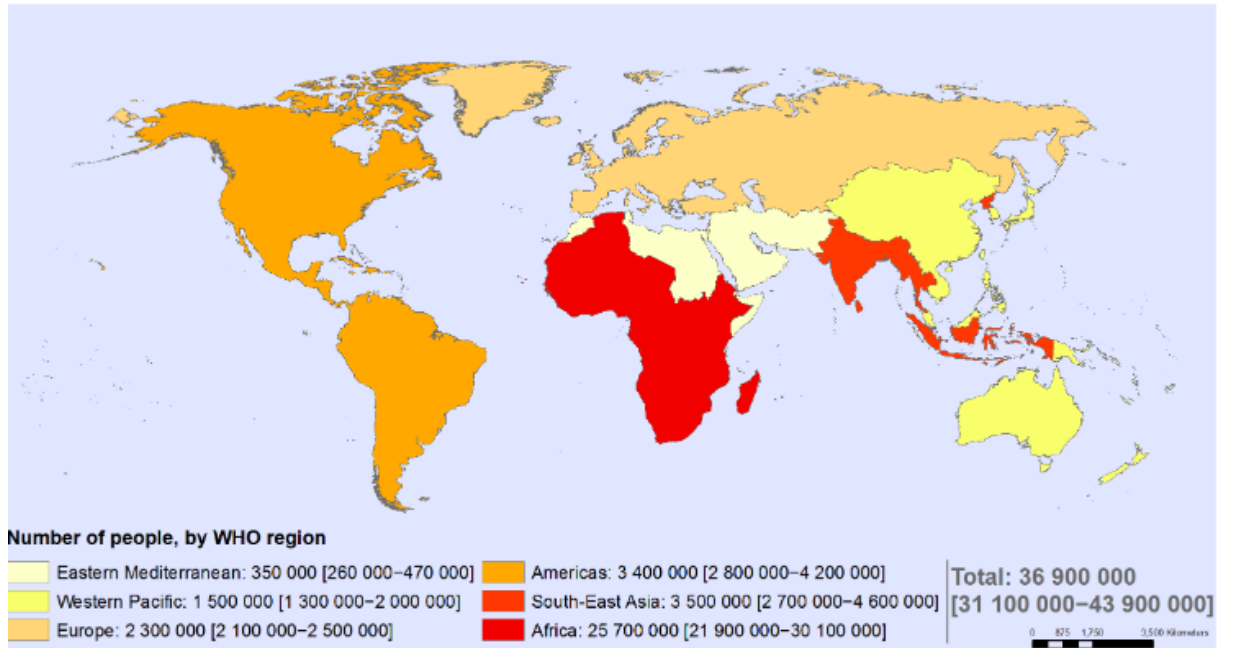


Şekil 3. 1990-2016 arasında HIV ile yaşadığı tahmin edilen yetişkinler ve çocuklar (35)

Hastaların 35,1 milyonu yetişkin, 1,8 milyonu çocuktur (<15 yaş); yetişkin olguların 18,2 milyonu kadındır. 2017 yılı içinde 1,8 milyon yeni olgu (1,6 milyonu yetişkin, 180 bini <15 yaş) ilave olmuştur. Yine aynı yıl içinde AIDS nedeniyle hayatını kaybeden insan sayısı 940 bin olup, bunun yaklaşık 830 bini yetişkin, 110 bini 15 yaşın altındaki çocuklardır. Her gün 5 bin kişi (yetişkin ve çocuk) HIV tanısı almaktadır. Bu sayının yaklaşık %66'sı Sahra altı Afrika'da saptanırken, 500 olgu 15 yaş altı çocuklardan, 4400 olgu 15 yaş üstü yetişkinlerden oluşmaktadır (Şekil 3) (35). 2017 yılı sonunda Doğu Avrupa ve Orta Asya'da HIV ile yaşayan bireylerin sayı 1,4 milyona ulaşmıştır ve %73'ü HIV durumunun farkındadır. DSÖ'ye göre 2016 yılında, Avrupa bölgesinde bulunan 53 ülkenin 50'sinden toplam 160.453 yeni HIV tanısı bildirilmiştir (her 100 000 kişi için 18,2). Bildirilen yeni olguların %80'inden sorumlu olan Doğu Avrupa'yla kıyaslandığında Batı ve Orta Avrupa'nın bu sayıya olan katkısı hayli küçük (sırasıyla %4 ve %17) görünmektedir (4). Benzer şekilde insidans da Doğu Avrupa bölgesinde en yüksektir (her 100 000 kişi için 50,2); bunu Batı (her 100 000 kişi için 6,2) ve Orta Avrupa (her 100 000 kişi için 2,9) izlemektedir. Lineer düzlemde Orta Avrupa'nın epidemiyeye katkısı düşük gibi görünmekle birlikte, logaritmik düzlemde bakıldığında, 2004 ile 2016 yılları arasındaki dönemde en hızlı artışın bu bölgede olduğu görülmektedir (4,36). Türkiye'nin de içinde bulunduğu Orta Avrupa bölgesinde üç ülke 2005 ile 2014 arasında bildirilen yeni olguların en az %70'inden sorumludur; bunlar Polonya (%29), Türkiye (%22) ve Romanya'dır (%20) (36). HIV enfeksiyonu coğrafi bölgelere göre farklı bir dağılım sergilemektedir. (Tablo 1 ve Şekil 3)

Tablo 1. HIV/AIDS vakalarının bölgelere göre dağılımı (35).

Bölge	HIV ile enfekte kişi sayısı	Yeni enfekte olan kişi sayısı	AIDS ile ilişkili ölüm sayısı	Tedavi alan kişi sayısı
Doğu ve Güney Afrika	19,6 milyon	800.000	380.000	12,9 milyon
Asya ve Pasifik	5,2 milyon	280.000	170.000	2,7 milyon
Batı ve Merkezi Afrika	6,1 milyon	370.000	280.000	2,4 milyon
Latin Amerika	1,8 milyon	100.000	37.000	1,1 milyon
Karayip	310.000	15.000	10.000	181.000
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	220.000	18.000	9.800	63.200
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1,4 milyon	130.000	34.000	520.000
Batı ve Orta Avrupa ve Kuzey Amerika	2,2 milyon	70.000	13.000	1,7 milyon
Toplam	36,9 milyon	1,8 milyon	940.000	21,7 milyon

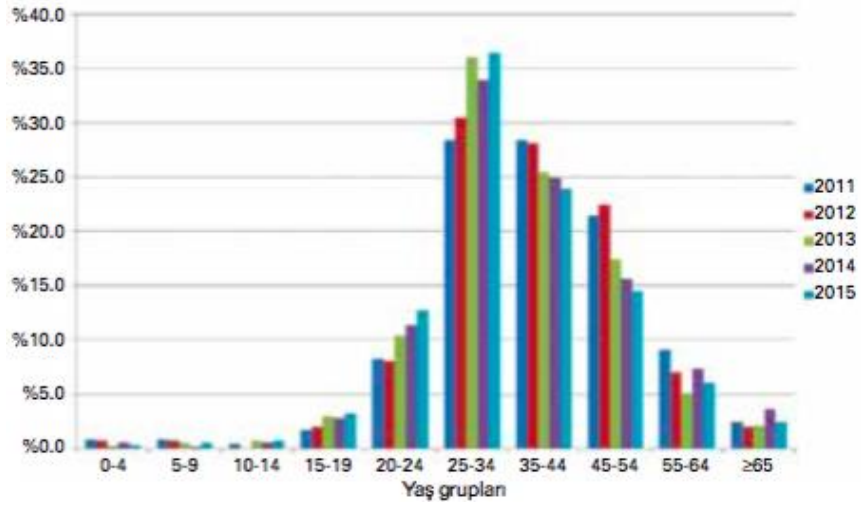


Şekil 4. HIV ile enfekte kişilerin 2017 yılındaki coğrafi dağılımı (31).

HIV enfeksiyonunun dünya üzerinden yok edilmesi için çalışmalar yapan UNAIDS, 2020 yılı için zorlu bir hedef belirlemiştir. HIV ile enfekte olan bireylerin %90'ına tanı konmasını, tanı alanların %90'ına tedavi başlanmasını ve tedavi başlananların %90'ında virüsün tam olarak baskılanmasını amaçlayan ve "90-90-90" olarak anılan bu hedefe ulaşıldığı takdirde, 2030 yılında yeni enfekte olanların ve AIDS ile ilişkili ölümlerin sayısının 200 000'den az olacağı öngörülmektedir (6).

1.3.2 Türkiye'de HIV/AIDS

Türkiye'de ilk HIV ile enfekte olgu 1985 yılında bildirilmiş ve HIV enfeksiyonu ve AIDS 1985 yılında bildiri zorunlu hastalık olarak kabul edilmiştir. Bireyin kimliğinin gizli tutulmasını sağlamak açısından bildirimler bir kodlama sistemi yoluyla yapılmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HIV açısından taranması 1986 yılında, 1987 yılında ise kan/doku/organ vericilerinin ve kayıtlı seks işçilerinin taranması zorunluluk kapsamına alınmıştır (38). Ülkemizde ilk olgunun bildirildiği 1985 yılından bu yana resmi olarak rapor edilen olgu sayısı 15 Mart 2018 itibariye 17.884 olarak belirtilmektedir. Bunların 16.233'ü HIV enfeksiyonu ve 1651'i AIDS olarak bildirilmiştir. Erkeklerin sayısı kadınların sayısına göre 3,8 (%79,2/%20,8) kat daha fazladır ve olguların çoğunluğu (%84,8) Türk vatandaşdır. Yeni olgu sayıları 2012 yılına dek yavaş bir artış göstermiş, ancak bu yıldan sonra artış hızlanmaya başlamıştır. 2011 yılında HIV pozitif kişi sayısı 672 iken, 2017 yılında bu sayı dört katından daha fazla artış göstererek 2844 olmuştur (39). Türkiye'de HIV epidemisinde dikkati çeken bir diğer önemli nokta da, yeni tanı alan olguların yaşlarının giderek düşmeye başlamış olmasıdır. Bu durum hem Sağlık Bakanlığı (SB)'nin resmi verilerinde hem de gerçek yaşam verilerinde açık bir şekilde görülmektedir. Yeni tanılarda en yüksek oran halen 25-34 yaş grubunda görülmekle beraber, 35-44 yaş grubunun giderek azaldığı, buna karşılık 20-24 yaş grubunun arttığı dikkati çekmektedir. Öte yandan, son yıllarda 15-19 yaş grubunda da minimal düzeyde olsa da bir artış gözlenmesi dikkat çekicidir. (Şekil 5) (40).

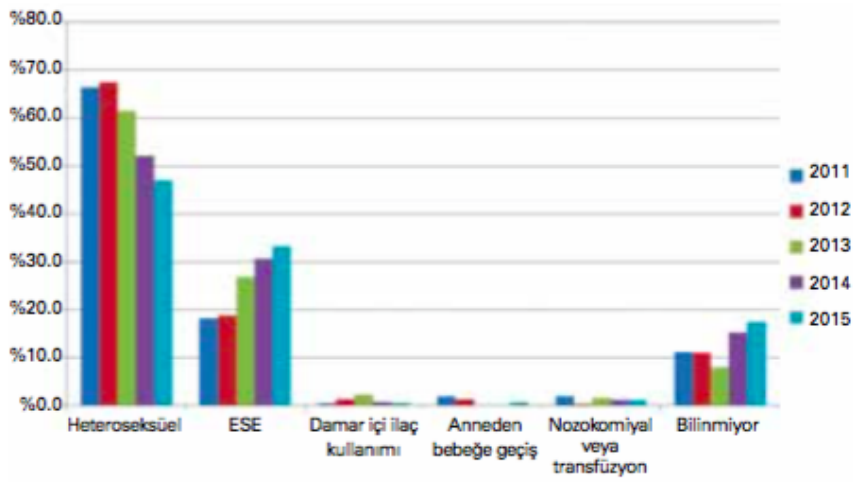


Şekil 5. 2011-2015 arasında yeni tanı alan HIV-pozitif bireylerin yaş dağılımı (40).



1.4 Bulaşma Yolları

Avrupa'da Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) 2017 raporuna göre erkekler arasında seksle bulaşma oranı %23.9, heteroseksüel bulaş %46.8, damar içi ilaç kullananlarda bulaş %12.5, anneden bebeğe bulaş %0.7, bilinmeyen bulaş oranı ise %16'dır (41). Türkiye'de egemen bulaşma yolu salgının başlangıcından bu yana korunmasız cinsel ilişkidir (%49,8) ve resmi verilere göre 2016 yılı sonu itibariyle heteroseksüel cinsel ilişkiyle bulaşma oranı %35,9, erkekler arasında seksle bulaşma oranı %13.97'tür; olguların %47,9'unda bulaşma yolunun bilinmediği bildirilmektedir (39). Oysa gerçek yaşam verileri ile resmi veriler arasında önemli düzeyde farklılıklar bulunmaktadır. Türkiye'de HIV izlemi yapan 33 merkezden 2530 olguyu kapsayan ve 2011 ile 2015 yılları arasındaki 5 yıllık dönemi inceleyen bir çalışmada, heteroseksüel ve erkekler arasında seks yoluyla bulaşma oranları %53.9 ve %27.5 bulunmuşken, aynı yıllara ait Sağlık Bakanlığı verilerinde bu oranlar sırasıyla %42 ve %11.4 olarak bildirilmiştir (37). Aynı çalışmada bulaşma yolu bilinmeyenlerin oranı %12.5, Sağlık Bakanlığı verilerindeyse bu oran %42.7'dir (39). Orta Avrupa'da 2005 ile 2014 yılları arasında, erkekle seks yapan erkekler arasında yeni HIV enfeksiyonu tanılarının sayısının en fazla arttığı ülke, 10 kat artışla (2005'te 25 ve 2014'te 272) Türkiye olmuştur (42). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985- 31 Aralık 2017 yılları arasındaki olası bulaş yollarına göre dağılım Tablo 2'de verilmiştir. Şekil 6 ise bir çalışma kapsamında elde edilen veriler ile 2011 ile 2015 yılları arasında Türkiye'de HIV'in bulaşma yollarında gözlenen dağılımı ortaya koymaktadır (40).



Şekil 6. Türkiye'de HIV enfeksiyonunun bulaşma yollarında yıllar içinde değişim (40)

Tablo 2. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1985- 31 Aralık 2017 yılları arasındaki olası bulaş yollarına göre dağılım (39).

Olası Bulaş Yolu	Toplam Vaka	%
Heteroseksüel cinsel ilişki	6403	35,8
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	2499	13,97
Damar içi madde bağımlılığı	245	1,37
Anneden bebeğe geçiş	156	0,87
Nozokomiyal bulaş	78	0,44
Çoklu bulaş	171	0,96
Hemofili hastası	23	0,13
Kontamine kan transfüzyonu	97	0,54
Bilinmeyen	8554	47,83
Toplam	17884	100

HIV enfeksiyonu temel olarak korunmasız cinsel ilişki, kontamine olmuş kan ve kan ürünleri ile penetran yaralanma veya mukoza yoluyla temas ve anneden bebeğe perinatal yolla bulaşır (43). Temas yollarına ve temasın niteliğine göre bulaşma riskleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Temas yollarına göre bulaş riskleri (44)

Temas Şekli	Risk/10000 Temas (HIV ile enfekte kaynak)
Kan Transfüzyonu	9000
Damar içi madde kullananlarda enjektör paylaşımı	67
Alıcı nitelikte anal cinsel ilişki	50
Perkütan yaralanma	30
Alıcı nitelikte vajinal cinsel ilişki	10
Verici nitelikte anal cinsel ilişki	6,5
Verici nitelikte vajinal cinsel ilişki	5
Alıcı nitelikte oral cinsel ilişki	1
Verici nitelikte oral cinsel ilişki	0,5

1.4.1 Cinsel Yolla Bulaşma

HIV enfeksiyonunun en sık bulaş yoludur. Homoseksüel ve heteroseksüel bulaşma vakalarının coğrafi dağılımında belirgin fark vardır. Afrika, Güney Amerika, Karayipler’de bulaş yolu sıklıkla heteroseksüel iken, Kuzey Amerika ve Avrupa’da erkekler arasında seks ile geçiş daha sıktır (45).

İndeks partnerin viral yükü ne kadar yüksek ise virüsün bulaşma ihtimali o kadar fazladır. Antiretroviral tedavinin bulaşma riskini belirgin ölçüde azalttığı görülmüştür (46). Bireyler arasında kondom kullanımı en riskli cinsel ilişkide bile bulaşı en az 20 kat azaltmaktadır. Oral kontraseptif kullanımı vaskülaritesi yüksek endoserviksin virüs içeren semenle temasına neden olmakla birlikte doğum kontrolü uygulandığı için de eşlerin kondom kullanmaması nedeniyle bulaş riskini arttırmaktadır (43). HIV hem kanda hem de servikovajinal sekresyonda bulunduğundan, menstrüasyon sırasında bulaşma riski daha yüksektir (47). HIV’in ağız teması veya ağız cinsel organ teması sırasında tükürükle bulaşma ihtimali düşük olsa da mümkündür. Tükürükte gözle

görölür miktarda kan olması veya ağız içinde ülserlerin bulunması HIV bulaştırma/edinme riskini artırır. Cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar (özellikle genital ülser) da yangıya yol açmaları nedeniyle bulaş riskini artırmaktadır (48). Alıcı partnerde ise kaynak partnerde olduğu gibi genital ve anorektal ülserlerin veya mukoza bütünlüğünün bozulmasına neden olan herhangi bir enfeksiyon varlığında bulaşma ihtimalinin arttığı görölmüştür (Tablo 4) (43).



Tablo 4. Cinsel temasla HIV bulaş riskini artıran durumlar. (44)

Erkekten Kadına Bulaş

- Oral kontraseptif kullanımı
- Gonokokkal servisit
- Kandida vajiniti
- Genital ülser
- Bakteriyel vajinoz
- Herpes simpleks virüsü-2 enfeksiyonu
- A vitamini eksikliği
- CD4+ T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması
- Kontrasepsiyon için intradermal medroksiprogesteron asetat kullanılması

Kadından Erkeğe Bulaş

- Sünnet olmama
- Genital ülser
- Menstrüasyon sırasında cinsel temas
- Herpes simpleks virüsü-2 enfeksiyonu

Vajinal Salgıda Virüs Yükünü Artıran Durumlar

- CD4+ T lenfosit sayısının düşük olması
 - A vitamini eksikliği
 - Pürulan servikal akıntı
 - Akut primer HIV enfeksiyonu
-

2.5.2 Kan Ve Kan Ürünleri İle Bulaşma

Tam kan, kanın hücresel elemanları, plazma ve pıhtılaşma faktörleri HIV enfeksiyonu için en riskli bulaşma neden olan gruptur (49,50). Virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleriyle HIV'in bulaşabilme olasılığı %100'dür (51,52). HIV'in Hepatit B immünglobulin, serum immünglobulin, Rh (D) immünglobulin, hepatit B aşısı gibi ürünler bu virüsü inaktive eden bir kaç fraksiyone edici işlem ile hazırlanan diğer kan ve plazma ürünleri ile bulaşmadığı görülmüştür (53,54). 1985 yılında HIV'e karşı antikor testlerinin bulunmasıyla, kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi zorunlu hale getirilmiş ve bu yaklaşım, HIV bulaşma riskini belirgin oranda azaltmıştır. Antikor testlerinin günümüzde daha hassas hale gelmesi ve üç aylık pencere döneminin kısalmasıyla kan ve kan ürünleriyle bulaş oranı 1/1,8 milyona düşmüştür (55).

Kalp, Karaciğer, böbrek, pankreas ve muhtemelen deri transplantasyonu ile de HIV bulaşı olabileceği bildirilmiştir (56-58) Kornea ve işlenmiş doku gibi nispeten avasküler olan dokular ile HIV bulaşı görülmemiştir (56,59,60).

Sağlık personeli hastaların kan ve vücut sıvılarına sıklıkla maruz kalmaktadır. Bu nedenle de HIV bulaşı kan ile kontamine olmuş iğne ve enjektör batmasıyla ve virüs içeren vücut sıvılarının mukozaya teması ile mümkün olabilmektedir (61). Bulaşmada temas süresi, hastanın viral yükü, vücut sıvısının miktarı, iğnenin çapı, lümenli olup olmadığı, venöz kan olup olmadığı önem taşır (43). HIV içeren kan ile kontamine olmuş bir iğne ile yaralanma sonucunda enfeksiyon gelişme riskinin yaklaşık %0,3 civarında olduğu kabul edilmektedir (62,63). HIV içeren kanın mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deriye temas etmesi sonucunda bulaş riski ise %0,09 olarak kabul edilmektedir (64).

Damar içi madde kullanıcıları arasında kirli enjektörün paylaşılması da HIV'in kan aracılığıyla bulaşma yollarından biridir. Bu yolla HIV bulaşma oranları da coğrafi farklılıklar göstermektedir (65). Son zamanlarda Güney Doğu Asya ülkelerinde giderek artmakta olan damar içi madde kullanımı oranlarına paralel biçimde HIV bulaşma insidansının da arttığı dikkati çekmektedir (7).

Damar içi madde kullanıcıları arasında sosyoekonomik düzeyin düşük olmasının, evsiz yaşamın, azınlık ırk ve etnik kökene ait olmanın, riskli davranışa neden olduğu ve dolayısıyla HIV enfeksiyonu oranlarını artırdığı tespit edilmiştir (66-68). Bağımlılık tedavisi, iğne ve enjektör değişim programları, sosyal yardım programları, eğitim çalışmaları ve HIV danışmanlık ve test programları, bu toplumlardaki HIV bulaşını azaltmada etkili bulunmuştur (69,70).

1.4.3 Anneden Bebeğe Bulaş

Bebek ve çocuklar arasında en sık HIV bulaş yoludur. HIV enfeksiyonunun bebeğe bulaş riskli gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirmeyle %20-30 oranındadır. Doğumdan önce HIV testi yapılması, HIV ile enfekte gebelere antiretroviral tedavi verilmesi, optimal viral baskılanma olmayan gebelerde (viral yük >1000 kopya/ml) elektif sezaryen yapılması, annenin bebeği emzirmemesi gibi önlemlerin alınması ile bu oran Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde %1 ve altına düşürülmüştür (12).

1.5 HIV-1'in İmmünopatogenezi

HIV-1 ile enfekte olan kişiler, hem hücresel hem de sıvısal bağışık yanıt verirler; ancak bu yanıt, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın ilerlemesini durduramamaktadır. CD4+ ve CD8+ T lenfositleri aracılığı ile gelişen hücresel yanıt, enfekte olmuş hücreleri doğrudan tanıyıp öldürerek, dolaylı yoldan ise çözünür antiviral kemokinler üreterek virüsün replikasyonunu engellemeye çalışırlar (72).

Hastalığın en yaygın bulaş şekli olan heteroseksüel cinsel temasta ilk enfekte olan bölge serviks mukozasıdır. Enfekte olduktan sonra buradaki CD4+ T lenfositleri ve dendritik hücreler aracılığı ile virüs bölgesel lenf düğümlerine ve kan dolaşımına taşınır (73). Enfekte olan hücrelerin çoğu lizise uğrar; lizise uğramayan hücrelerde ise latent enfeksiyon gelişir. Bulaştan yaklaşık 10-12 gün sonra gelişen viremi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu amplifikasyon yöntemleri ile saptanabilir (74). Hastalığın seyrinde önemli bir nokta vireminin başlamasıdır; çünkü bu durumda kişi artık bulaştırıcıdır. Plazmada HIV-RNA, serokonversiyon döneminde hızlı bir şekilde

1×10^8 kopya/mL düzeyine kadar yükselebilir. Bu hızlı ve yüksek düzeyli viremi konağın sıvısal ve hücrel savunma mekanizmalarının devreye girmesi ile kısmen kontrol altına alınır. İlerleyen haftalarda viremi düzeyi azalarak belirli bir noktada sabitlenir (75). Vireminin sabitlenme düzeyi, hastalar arasında farklılık gösterir; HIV-1 RNA sabitlenme düzeyi yüksek olan hastalarda hastalığın hızlı ilerleme riski yüksektir. Plazma HIV-1 RNA düzeyi ile CD4 T lenfosit sayısı arasında ters bir ilişki vardır. Plazmadaki viral RNA konsantrasyonunu belirleyen faktörler tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, konağın antiviral immün cevabının etkisi, enfeksiyon için mevcut hedef hücre sayısı, virüsün replikasyon gücü gibi faktörlerin etkili olduğu zannedilmektedir. HIV-1 ile enfekte bireylerin çoğunda HIV-1 RNA düzeyi 10^3 - 10^5 kopya/mL arasında sabitlenir ve yıllarca değişmeden kalır. Plazmadaki HIV-1 RNA konsantrasyonundaki hızlı artış, ilerlemiş immün yetmezliğin ve AIDS'in habercisidir (76).

HIV RNA düzeyinin bu hızlı yükselişinden sonra serokonversiyon dönemine kadar yaklaşık üç-dört haftalık bir süre geçer. Enfeksiyonun sebat ettiği, ancak standart tanı yöntemleri ile virüsün saptanamadığı bu döneme pencere dönemi denir. Bazı bireylerde bu süre üç aya kadar uzar (77). Günümüzde geliştirilmiş olan tanı yöntemleri ile enfeksiyon, pencere döneminin ikinci haftasından itibaren en geç 45 gün içinde serolojik olarak saptanabilmektedir (78).

HIV ile temastan sonraki günler-haftalar içinde plazma HIV RNA düzeylerinin yükseldiği ve CD4+ T lenfosit sayısının hızla düştüğü döneme akut/primer HIV enfeksiyonu adı verilir. İmmün yanıtın gelişmesi ile CD4+ T lenfosit sayısı tekrar yükselirse de, HIV ile enfekte olmadan önceki seviyeye ulaşamaz. Dahası, CD4+ T lenfositlerinin ve immün sistemin diğer hücrelerinin fonksiyonel kapasitesinde HIV enfeksiyonuna sekonder bir azalma olur (79,80).

Akut enfeksiyondan birkaç hafta sonra kişi "Persistan enfeksiyon dönemi"ne girer. Bu kısım hastada bu evrede persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) gelişir. Bu dönemde antikora bağımlı hücrel sitotoksikite mekanizması ile aktive olan CD8+ T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler, HIV ile enfekte olmuş hücreleri tanır ve nötralize eder (81). Bütün savunma mekanizmalarına karşın, HIV çoğalmaya devam eder ve kronik sistemik

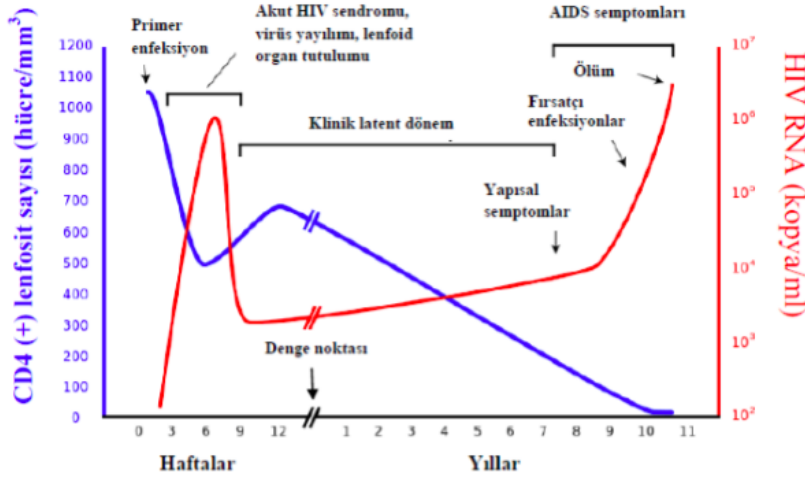
bir yangı meydana getirir. Bu durum, virüsün mutasyon kapasitesi ve lenfoit dokularda rezervuar görevi gören ve antijenik yanıt oluşturma potansiyeli düşük olan hücrelerde yaşayabilme kapasitesi ile ilişkilendirilebilir. Virüs böylece bağışıklık sisteminin kontrolünden kaçarak, dönem dönem viremilere yol açarak, çoğalmaya ve yayılmaya devam eder. Viremi, bazı bireylerde uzun yıllarca saptanamayacak kadar düşük düzeyde devam edebilir; bu bireylere, "elit kontrol sağlayanlar" denmektedir (82).

Persistan enfeksiyon dönemde de HIV ile ilişkili patolojik olaylar devam eder ve CD4+ T lenfositlerinin sayısında ve buna sekonder de bağışıklık sisteminin kapasitesinde kademeli bir azalma gözlenir. HIV, CD4+ T hüresinin genomuna entegre olarak rezervuar oluşturur. Önemli rezervuar alanları bağırsak ile ilişkili lenfoit doku (BİLD) ve periferik lenfoit dokulardır. Genel olarak kabul edilen rezervuar bölgeleri ise üreme sistemi, retiküloendotelial sistem, kemik iliği, periferik kan dendritik hücreleri ve monositler ve merkezi sinir sisteminin mikrogliyal hücreleridir. Antiretroviral tedaviye erken başlanması ve HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altında olması, HIV enfeksiyonunun CD4+ T hücrelerinde rezervuar oluşturmalarını engellemez. Hastalık ilerlerken lenfoit dokularda harabiyet meydana gelir. Bu harabiyet, devam eden viral replikasyona ve immün hücrelerin kronik olarak uyarılmasına bağlıdır. Bağırsağın lamina propriasında ve submukozasında yüksek düzeyde virüs replikasyonu özellikle bu dönemde olur ve virüs bağırsağı drene eden lenf düğümlerine ulaşarak burada olan CD4+ T lenfositlerinin sayıca azalmasına yol açar (83-85). Virüsün CD4+ T hücrelerinde latent olarak kalması, hastalığın eradikasyonunu imkânsız hale getirir (85).

Konak, virüsün replikasyonunu sınırlandıramazsa, hastalık, fırsatçı enfeksiyonların sıklıkla görüldüğü son aşama olan AIDS'e ilerler. Bu aşamasında CD4+ T lenfositlerinin sayısı düşmeye devam ederken, anemi ve lenfopeni de bu tabloya eklenir. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı ve DSÖ'ye göre, tedavi edilmediği takdirde, HIV enfeksiyonunun başlangıcından AIDS ile ilişkili bir nedenden ölüme kadar geçen ortalama süre 10-12 yıldır (25).

1.6 HIV Enfeksiyonunun Doğal Seyri

HIV enfeksiyonu, asemptomatik enfeksiyondan, yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlar ve malinitelerin de ortaya çıktığı immün yetmezlik gibi çeşitli klinik tablolarla sonuçlanabilir. HIV'in klinik seyri, kişisel alışkanlıklar, yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi özellikler ve tedavi durumuna göre değişkenlik göstermektedir (86). Primer HIV enfeksiyonunun tipik özelliği, kanda HIV-RNA düzeyinin yüksek ve CD4+ T lenfositlerinde baskılanma ve sayıca azalmadır. Plazmadaki viremi, 6-12 ay içerisinde sabit bir seviyeye ulaşır. Tedavi edilmeyen asemptomatik olguların çoğunda CD4+ T lenfosit sayısı yıllar içerisinde yavaş yavaş azalır (76). Semptomatik dönemin başlangıcında plazmadaki HIV RNA düzeyi artış gösterirken, CD4+ T lenfosit sayındaki azalma hızlanır ve sonuçta, fırsatçı enfeksiyonlar, maliniteler, nörolojik komplikasyonlar ve ölüm riski büyük ölçüde artar (86). Tedavi edilmeyen bir olguda HIV enfeksiyonunun doğal seyri Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. HIV enfeksiyonunun doğal seyri (85).

1.7 HIV Enfeksiyonunun Sınıflandırılması

HIV enfeksiyonu yaşamı tehdit eden progresif immün yetmezlikle sonuçlanan aktif viral bir süreçtir. Birçok hastanın kliniği latent olsa da hastalık virolojik olarak latent değildir; tedavi edilmeyen olgularda ciddi klinik tablolarla sonuçlanır. Son 30 yılda HIV enfeksiyonunu sınıflandırmak ve AIDS olgusunu tanımlamak için birçok yöntem

geliştirilmiştir. Günümüzde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 1993 ve 1997 yıllarında yapılan ve 2008’de tekrar düzenlenen listeler ve sınıflamalar kullanılmaktadır (86). (Tablo 5 ve 6)

Tablo 5 AIDS tanımlayan durumlar (CDC 1993)(86,85)

- **Kandida enfeksiyonu (bronş, trakea veya akciğer tutulumu)**
- **Özefagal kandidoz**
- **Servikal kanser (invaziv)**
- **Koksidiyoidomikoz (dissemine veya ekstrapulmoner)**
- **Kriptokokkoz (ekstrapulmoner)**
- **Kriptosporidiyoz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)**
- **Sitomegalovirüs (CMV) hastalığı (karaciğer, dalak veya lenf düğümü tutulumu hariç)**
- **Görme kaybıyla seyreden CMV retiniti**
- **Herpes simplekse bağlı kronik ülserler (bir aydan uzun süren), bronşit, pnömoni veya özofajit**
- **Histoplazmoz (dissemine veya ekstrapulmoner)**
- **HIV ansefalopatisi**
- **HIV tükenmişlik sendromu**
- **İzosporiyaz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)**
- **Kaposi sarkomu**
- **Lenfoma (B hücreli non-Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, primer serebral lenfoma, immünoblastik lenfoma ya da immünolojik fenotipi bilinmeyen lenfoma)**
- ***M. avium* kompleks ya da *M. kansasii* enfeksiyonu (dissemine veya ekstrapulmoner)**
- ***M. tuberculosis* enfeksiyonu (pulmoner veya ekstrapulmoner)**
- **Nokardiyoz**
- ***Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP)**
- **Salmonella bakteriyemisi (nontifoid, tekrarlayan)**
- **Progresif multifokal lökoansefalopati (PML)**
- **Tekrarlayan bakteriyel pnömoni (bir yılda iki ya da daha fazla atak)**
- **Strongiloidiyazis (ekstraintestinal)**
- **Toksoplazmoz (iç organ tutulumu)**

Tablo 6. Ergenlerde ve erişkin bireylerde HIV enfeksiyonu olgu tanımı (CDC 2008) (88)

Evre	Laboratuvar Bulgu	Klinik Bulgu
Evre 1	CD4+ T hücresi sayısı/yüzdesi ≥ 500 hücre/mm ³ (≥ %29)	AIDS tanımlayan bulgu yok
Evre 2	CD4+ T hücresi sayısı/yüzdesi ≥ 200-499 hücre/mm ³ (≥ %14-28)	AIDS tanımlayan bulgu yok
Evre 3 (AIDS)	CD4+ T hücresi sayısı/yüzdesi < 200 hücre/mm ³ (< %14)	AIDS tanımlayan bir bulgunun belgelenmesi
Tanımlanmamış	CD4+ T hücresi sayısı veya yüzdesi ile ilgili bilgi yok	AIDS tanımlayan bir bulgunun varlığı ile ilgili bilgi yok

HIV enfeksiyonunun klinik seyri; primer enfeksiyon, asemptomatik enfeksiyon, erken semptomatik enfeksiyon ve fırsatçı enfeksiyonla seyreden immün yetmezlik tablosundan oluşmaktadır (89).

1.7.1 Primer HIV Enfeksiyonu

İmmün sistemin aktivasyonu ve multisistem disfonksiyonu ile karakterize olan bu dönemde olguların 1/2-2/3'ünde görülen görülen klinik tablo mononükleoz benzerdir. Cooper ve ark. tarafından ilk olarak HIV antikor pozitifliği oluşan 12 homoseksüel hastanın 11'inde görülen mononükleoz benzeri sendrom olarak tanımlanmıştır (90).

Primer HIV enfeksiyonunun klinik özellikleri nonspesifik ve değişkendir. Bulaştan sonra 1-6 (ortalama 3) hafta içerisinde kuluçka döneminden sonra mononükleoz benzeri belirtiler gelişmeye başlar. Ateş, terleme, miyalji, atralji, iştahsızlık, bulantı, ishal, non-eksudatif farenjit önde gelen belirtilerdir. Birçok hastada baş ağrısı, fotofobi, menenjizm bildirilmektedir (91). Hastaların 2/3'ünde makülopapüler ürtiker, ve rozeol benzeri döküntüler görülebilir (92). Ansefalit, aseptik menenjit, akut asendan polinöropati (Guillain- Barre syndrome) ve periferik nöropati gibi nörolojik semptomlar

görülebilmektedir (93).

Laboratuvar incelemelerinde toplam lenfosit sayısının azalmış, eritrosit sedimentasyon hızının artmış, heterofil antikor testinin negatif, transaminaz ve alkalen fosfataz düzeylerinin yükselmiş olduğu görülebilir. Başlangıçta CD4+ ve CD8+ T lenfositleri dâhil olmak üzere toplam lenfosit sayısı düşer; ancak CD4+ CD8+ T lenfositlerinin yüzdesi ise bu dönemde normaldir. CD4+ hem CD8+ T birkaç hafta içinde hem hücreleri artmaya başlar; fakat CD4+ T hücre sayısındaki geçici düşüş ve CD8+ T hücre sayılarının artması nedeniyle CD4/CD8 oranı tersine döner. Primer enfeksiyondan sonra da bu oran tersine dönmüş şekilde devam eder (91).

Akut HIV enfeksiyonunu saptayabilecek testler; HIV RNA, HIV p24 antijeni ve HIV antikor testidir. Bulaştan sonra yaklaşık beşinci günde HIV RNA pozitifleşir. HIV p24 antijeni ise hastaların yaklaşık %75'inde, tesadüfi olarak semptomların başlamasıyla aynı zamanda, bulaştan sonraki ikinci haftada serum ve beyin omurilik sıvısında pozitifleşir. Antikor testleri 14-21 güne kadar pozitifleşmemektedir (65). Antijenemi haftalar-aylar boyunca sürebilir; bu durum p24 antijenine karşı yeterli miktarda antikor üretilip serbest antijenle kompleks oluştuğunda sonlanmaktadır (93).

1.7.2 Persistan HIV Enfeksiyonu

Persistan HIV enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitleme düzeyinin ardından gelen dönemdir. Kronik HIV enfeksiyonu dört tanımı kapsamaktadır (86).

1.7.2.1 Asemptomatik Dönem

Hastalar primer HIV enfeksiyonunun klinik bulguları düzeldikten sonra, virolojik ve immünolojik olayların devam ettiği, ancak herhangi bir klinik bulgunun olmadığı asemptomatik evreye girmektedir. Bazı olgularda bu evrede de fizik muayenede yaygın lenfadenopati görülebilir (94).

Persistan jeneralize lenfadenopati, en az 3-6 aydır devam eden inguinal bölge dışında iki veya daha fazla bölgede ve başka herhangi bir nedenle açıklanamayan

lenfadenopati olarak tanımlanmaktadır. Jeneralize lenfadenopatinin temel nedeni, lenf düğümlerinin CD4+ T hücreleri tarafından hızlı bir şekilde infiltre edilmesidir. HIV ile enfekte hastaların %50-70'inde PJI görülmektedir. En sık tutulan lenf düğümleri posterior ve anterior servikal, submandibular, oksipital ve aksiller yerleşimlidir. Fizik muayenede lenf düğümleri genellikle simmetrik, orta derecede büyümüş, hareketli, lastik kıvamında, ağrısız ve 0,5-2 cm çapında saptanır. Mediastinal ve hiler lenfadenopati tipik değildir. Histopatolojik incelemede sadece foliküler hiperplazi saptanır. HIV enfeksiyonunun doğal seyri, PJI bulunan ve bulunmayan kişiler arasında farklı değildir (95,96)

Asemptomatik dönemde hastaların çoğunda klinik belirti ve bulgu olmaz, ancak ART başlanmadığı takdirde bulaştırıcılık devam eder. Asemptomatik dönem ortalama 8-10 yıl sürer. Ancak bazı olgular, 5 yıldan kısa bir sürede bir sonraki döneme geçebilmektedir. Bu süreyi etkileyen faktörler virüsün alınma yolu, hastanın yaşı ve virüsün virülansıdır. Transfüzyon yolu ile alanlarda virüs yükü daha fazla olduğundan süre yaklaşık 7 yıl olmakta, virüsü cinsel temasla alan homoseksüel erkeklerde ise bu süre 10-12 yıla uzamaktadır (97).

2.8.2.2 Semptomatik Dönem

Hastaların çoğu, kronik enfeksiyon döneminde, ciddi immünsüpresyon (CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³) gelişmediği takdirde asemptomatik kalırlar. Ancak bazen hücre düzeyleri daha yüksek iken de belirtiler ortaya çıkabilir. Bu evrede görülen belirtilerin çoğu deri ve mukozayı kapsamaktadır. Tekrarlayan oral veya vulvovajinal kandidiyaz, oral tüylü lökoplaki, seboreik dermatit sık görülen bulgulardır (98).

1.7.2.3 AIDS

AIDS, kronik HIV enfeksiyonu sonucunda CD4+T hücrelerinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Viral replikasyonun sürmesi nedeniyle CD4+ T lenfositlerinin ileri düzeyde azalması (<200 hücre/mm³) sonucunda fırsatçı enfeksiyonlar ve malinitelerin ortaya çıktığı dönem AIDS olarak adlandırılır (99).

Fırsatçı hastalıkların gelişmesi birçok faktöre bağlıdır:

- CD4+ T lenfosit sayısı hastanın hücresel immünitesini belirlemede en önemli

ölçümdür.

- Potansiyel patojenle temas önemlidir. Fırsatçı patojenler toplumda yaygın olup insanların çoğunda latent enfeksiyon yaparken HIV enfeksiyonu olan kişilerde CD4+ T lenfosit sayısının düşmesiyle birlikte reaktif olabilir. Toplumdaki, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, sitomegalovirüs (CMV) prevalansı HIV/AIDS olgularında bu patojenlerin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonların sıklığını belirlemektedir.
- Fırsatçı hastalık gelişme olasılığını belirleyen diğer bir faktör ise potansiyel patojenlerin rölatif virülansıdır.
- Kişinin immün sisteminin enfekte olmadan önceki durumu ve seçtiği yaşam tarzı da fırsatçı hastalıkların gelişme ihtimalini belirleyen faktörlerdir.
- Spesifik patojenler için uygulanan kemoprofilaksi hastalık riskini azaltmaktadır.

Hastada en az bir fırsatçı hastalık saptanması durumunda veya CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise hasta AIDS evresine girmiş olarak kabul edilmektedir (96).

1.7.2.4 İleri Evre HIV Enfeksiyonu

CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ ve yaygın olarak *M.avium* ve CMV hastalığının görüldüğü dönemdir. ART kullanılmadığında ortalama yaşama süresi 12-18 aydır (98).

1.8 HIV Enfeksiyonun Tanı Ve Tedavisinde Kullanılan Testler

HIV enfeksiyonun tanısı, hastaların tanımlanması ve klinik yönetimi, epidemiyolojik izlem ve kan ve doku vericilerinin taraması açısından önem taşımaktadır.

Virüse karşı oluşan antikorları saptayan testler ilk defa 1985 yılında kullanılmaya başlanmıştır. HIV enfeksiyonunun tanısı için günümüzde kullanılan testler; virüse karşı oluşan antikorları, viral antijenleri ve viral nükleik asitleri saptamaya yöneliktir (100).

1.9 Serolojik testler

HIV tanısında kullanılan serolojik testler tarama ve tanıyı doğrulama amacıyla

kullanılmaktadır (28).

1.9.1.1 Tarama Testleri

Tarama testlerinin esası antikorların ELISA yöntemiyle saptanmasına dayanmaktadır. Günümüzde, hem antijen (p24) hem de antikor arayan 4. kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. Bu testlerin en önemli avantajı, virüsün varlığını erken (enfeksiyonun 15. gününden itibaren) saptayabilmeleridir. (101,102).

1.9.1.2 Doğrulama Testleri

Western blot (WB) spesifik viral antijenlere karşı serolojik reaktivitenin olup olmadığını saptayan bir yöntemdir. HIV enfeksiyonu için doğrulama testi olarak kullanılır ve >%99 özgüllüğe sahiptir. Gag, pol ve env proteinlerinin her birinden en az birine karşı antikor saptanması halinde test pozitif kabul edilir (103).

Diğer doğrulama yöntemlerinden biri olan Line immunoassay (LIA) WB'nin modifiye edilmiş halidir. Bu yöntem HIV 1 ve HIV-2 antikorlarını aynı çalışmada doğrulayabilmektedir; WB'den daha az yalancı olumsuz sonuçlara yol açar (28).

Son yıllarda düzenlenen algoritmalarda, antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testleri (HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri) de kullanılmaya başlanmıştır. HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri, CDC tarafından 2014 yılında güncelenen HIV tanı ve doğrulama algoritmasında WB testlerinin yerine kullanılmak üzere önerilmiştir. İlk kullanıma başlayan "Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA)" lateral-flow metoduna dayalı hızlı ELISA testi ve daha sonra üretilen Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA) test kiti destekleyici ve doğrulama testi olarak kullanıma sunulmuştur. 2014 yılında CDC tarafından hazırlanan HIV tanı rehberinde reaktif ELISA test sonuçlarının doğrulanmasında Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay kullanılması önerilmektedir (101).

1.9.1.3 Nükleik Asit Arama Testleri

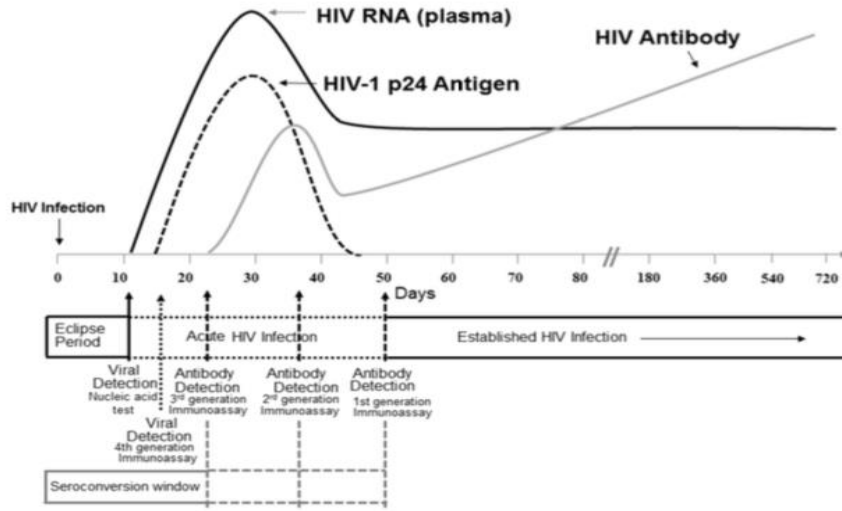
HIV ile enfekte kişinin bulaştırıcı olduğu “pencere döneminde” ELISA testi negatif sonuç verebilir. Klinik olarak primer HIV enfeksiyonu şüphesi halinde, nükleik asit arama testleri (NAAT) kullanılmalıdır. HIV-RNA veya DNA'nın miktarını belirlenmek için üç yöntem kullanılmaktadır; bunlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), dallı DNA ve nükleik asit dizileme temelli amplifikasyon testleridir (104). PZR ile virüsün varlığı bulaştan yaklaşık 10 gün sonra saptanabilir; bu testin 28 günden sonraki duyarlılığı, %98-100'dür (77). Ancak bu yöntemlerin tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (105). Kronik enfekte olan hastalarda ise NAAT temeline dayanan plazma HIV-RNA düzeyi, antiretroviral tedaviye başlanmasında, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve klinik ilerlemenin saptanmasında kullanılan en önemli laboratuvar testlerindedir (106).

1.9.1.4 Direnç Testleri

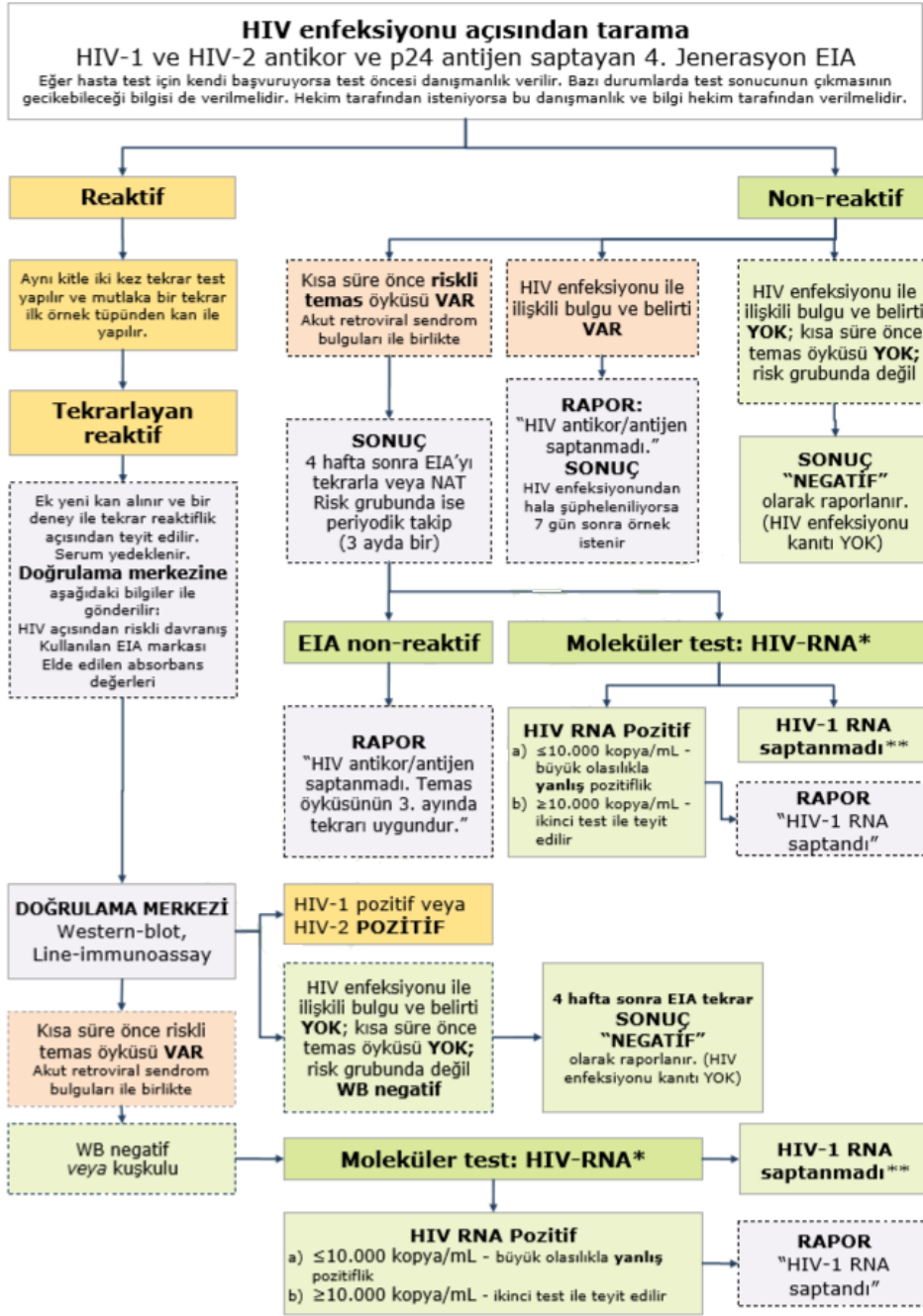
Antiretroviral ilaçlara karşı direnç olup olmadığını saptamak için direnç testleri kullanılır. Fenotipik ve genotipik testler olmak üzere direnç testleri ikiye ayrılır. Fenotipik testler aracılığı ile virüs replikasyonunu inhibe eden ilaç konsantrasyonu in vitro olarak belirlenir. Uygulaması daha kompleks ve maliyeti daha yüksektir. Esası revers transkriptaz ve proteaz gibi enzimlerin genlerindeki mutasyon analizlerinin yapılması dayanan genotipik testler, aynı zamanda dirençli suşları saptamak için en sık kullanılan testlerdir (107).

1.10 Tanı Algoritması

Bulaştan sonra; HIV RNA 12. günden itibaren, p24 antijeni 14-16. günden itibaren serumda saptanabilmekteyken, antikorlar en erken 21. günde tespit edilebilir hale gelir (Şekil 8) (108). HIV enfeksiyonu tanısında ülkemiz genelinde erişkin ve 18 aydan büyük çocuklarda ortak bir algoritma oluşturulmuştur (Şekil 9) (109).



Şekil 8. HIV/AIDS Tanı Testlerinin Pozitifleşme Süreleri (108)



Şekil 9. Erişkinler ve 18 aydan büyük çocuklar için HIV tarama akış şeması (109)

*FDA tarafından onaylanmış kalitatif HIV-1 RNA kitleri ya da kan donörlerini tarama amaçlı kullanımı ya da tanı destek amaçlı kullanımı onaylanmış kitler tercih edilmelidir. Bu tarz kitler sadece HIV-1 RNA'yı saptamaktadır. HIV-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında kullanılamaz.

**Serolojik testler 2-4 hafta sonra tekrar edilir. HIV-2 şüphesi varsa HIV-2 RNA da araştırılır.

1.11 Seropozitif Olguların İlk Değerlendirmesinde ve Takibinde Kullanılan Laboratuvar Testleri

HIV pozitif saptanan hastanın ilk değerlendirmesinde ve sonraki takiplerinde kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir.

- Tam kan sayımı
- Serumda biyokimyasal parametreler; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), glikoz, üre, kreatinin, Na, K, Cl, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), 25 (OH) D vitamini
- CD4+ ve CD8+ T lenfosit sayıları, oranları ve CD4/CD8 oranı
- Plazmada HIV-RNA düzeyi
- Tam idrar tetkiki
- HLA-B*5701
- Genotipik direnç testi
- Akciğer grafisi
- Tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gama salınım testi (IGRA)
- Vajinal sürüntü incelemesi
- Sifiliz serolojisi
- Hepatit A, B ve C serolojisi
- Varisella zoster serolojisi
- Kızamık ve kızamıkçık serolojisi
- CMV serolojisi
- Toksoplazma serolojisi (110).

1.12 Fırsatçı Enfeksiyonlar

İmmün baskılanma sonucunda ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar, ART kullanıma girmeden önce önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı idi. Antiretroviral tedavinin yaygınlaşması ile birlikte fırsatçı enfeksiyonların sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. Erken dönemde tanı alan ve ART başlayan olgularda immün işlevler korunacağından, fırsatçı enfeksiyon gelişme olasılığı da önemli ölçüde azalmaktadır. Avrupa'da ve ülkemizde,

uygun test stratejilerinin kullanılmaması nedeniyle olguların yarısından çoğu semptomatik evrede, hastalık ayırıcı tanısı sırasında tanı almaktadır. Geç dönemde tanı alan olgularda ise hücrel bağışıklığın işlevini yeniden kazanmasını sağlayarak fırsatçı enfeksiyon gelişmesini önlemenin en iyi yolu da ART'ye hemen başlamak ve CD4+ T lenfositleri belirli bir düzeyin altına inmişse bazı fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini önlemek amacıyla profilaksi uygulamaktır (111).

Tüberküloz (TB) HIV ile yaşayan hastalar arasında önde gelen ölüm nedenlerindedir. AIDS ile ilişkili her üç ölümden biri TB'ye bağlıdır. 2017 yılında yaklaşık 300.000 kişi HIV ile ilişkili TB'den ölürken, yeni TB tanısı alan 900.000 hastanın HIV pozitif olduğu bildirilmiştir. HIV pozitif kişilerde aktif TB gelişme ihtimali 20-30 kat daha fazladır. Dünyada HIV ile enfekte olan 36,9 milyon insanın en az üçte biri latent TB enfeksiyonuna sahiptir (35). Türkiye'de 2017 yılında kayıtlara giren 12.046 TB olgusundan 68'inin (%0,6) HIV ile enfekte olduğu tespit edilmiştir(112). Antiretroviral tedavi almayan latent TB olgularının %3-16'sında reaktivasyon görülmektedir; ART, TB gelişme insidansını belirgin olarak azaltmaktadır. (113)

Pneumocystis jiroveci pnömonisi gelişme riskinin, CD4+ T lenfosit sayısı ≤ 200 hücre/mm³ olan hastalarda belirgin şekilde arttığı görülmüştür (114). Antiretroviral tedavi kullanıma girmeden ve PCP için profilaksi kullanımının söz konusu olmadığı dönemde PCP, AIDS hastalarının %70-80'inde görülmekteydi. Son yıllarda insidans 1/100 vaka-yılı şeklindedir (115).

Ciddi immünsüpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda CMV lokal veya disemine tutulum yapabilir. Klinik hastalık genellikle daha önce CMV ile enfekte olmuş seropozitif bireylerde görülür. Bu durum çoğu kez latent bir enfeksiyonun reaktivasyonunu gösterirken, nadiren de olsa yeni bir tür ile reenfeksiyon şeklinde karşımıza çıkabilir.. CMV'nin neden olduğu organ tutulumu CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre/ mm³ olan ART başarısızlığı veya henüz ART başlanmayan hastalarda görülür. HIV RNA düzeyinin yüksek olması ($> 100\ 000$ kopya/mL olması), CMV viremisi diğer risk faktörleridir. HIV ile enfekte hastalarda klinik tablo en sık CMV retinitisi şeklinde ortaya çıkar. İkinci sıklıkta kolit, daha nadir ise özofajit, nörolojik tutulum ve pnömoni görülmektedir (116).

Ülkemizde sık rastlanan serebral toksoplazmoz HIV ile enfekte hastalarda görülen önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Çoğu zaman latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar; akut enfeksiyon oldukça nadir görülür. CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ olan bireylerde nadiren klinik tablo oluştursa da CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalar büyük risk altındadır. Hücre içi persistans nedeniyle hastalığın tedavisi zordur ve uzun yıllar sonra bile relaps riski taşır. Ağır olgularda hemiparezi, hayat boyu süren nöbete yatkınlık gibi kalıcı sekeller görülebilir. Günümüzde ART'nin erken döneminde başlanması hastalığın görülme oranını belirgin olarak azaltmış, prognozu düzelmiştir (117).

1.13 AIDS ve Maliniteler

HIV ile enfekte kişilerde malinite gelişme riski artmaktadır. CDC sınıflamasına göre KS, non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve serviks kanseri AIDS tanımlayıcı maliniteler arasında yer almaktadır. Antiretroviral tedavinin kullanıma girmesi ile birlikte AIDS ile ilişkili malinitelerde belirgin azalma görülmesine karşın, AIDS ile ilintili olmayan kanserlerin sıklığında genel toplumdakine kıyasla artış olduğu saptanmıştır (118).

HIV ile ilişkili kanserlerin çeşitli etkenlere bağlı gelişir. HIV, bağışıklık sistemini zayıflatarak vücudun tümör gelişimini izleme ve bu sürece müdahale etme yeteneğini azaltmaktadır. Ayrıca HIV, insan herpes virüsü (HHV)-8, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve insan papilloma virüsü (HPV) ile etkileşime geçerek tümör gelişimini hızlandıran bir ortam yaratmaktadır. Primer santral sinir sistemi lenfoması EBV, KS HHV-8 ile ilişkilendirilmiştir (22).

1.14 Antiretroviral Tedavi

Antiretroviral tedavinin amacı, viral replikasyonu uzun süre baskılayarak immünolojik fonksiyonların korunmasını sağlamak, fırsatçı hastalıkların gelişmesini engellemek, hastanın hayatta kalma süresini ve hayat kalitesini arttırmak ve HIV bulaşmasını engellemektir (119).

Günümüzde antiretroviral tedavide kullanılan beş grup ilaç vardır (Tablo 7):

- Nükleozit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörleri
- (NRTI)
- Nonnükleotit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)
- Proteaz inhibitörleri (PI)
- İntegraz inhibitörleri (EI)
- Füzyon inhibitörleri (FI)
- CCR5 koreseptör antagonistleri



NRTI	NNRTI	PI	FI	CCR5 koreseptör antagonisti	EI
Abakavir (ABC)	Delavirdin(DLV)	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtit (T20)	Maravirok (MVC)	Raltegravir (RAL)
Didanozin (ddI)	Efavirenz (EFV)	Amprenavir (APV)			Elvitegravir (EVG)
Stavudin (d4T)	Nevirapin(NVR)	Fosamprenavir(FPV)			Dolutegravir (DTG)
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	Rilpivirin (RPV)	İdinavir (IDV)			Biktegravir (BIC)
Tenofovir afeenamit (TAF)	Etavirin (ETV)	Lopinavir (LPV)			
Emtrisitabin (FTC)		Ritonavir (RTV)			
Lamuvudin (3TC)		Darunavir (DRV)			
Zalsitabin (ddC)		Nelfinavir (NFV)			
		Sakinavir (SQV)			
		Tipranavir (TPV)			

Tablo 7. Günümüze dek geliştirilmiş olan antiretroviral ilaç grupları ve ilaçlar (120).

1.14.1 Nükleozit/Nükleotit Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Nükleozit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörlerinin hedefi, HIV RNA'dan cDNA'yı sentezleyen RNA bağımlı DNA polimeraz aktivitesi gösteren revers transkriptazı inhibe etmektir. Bu sınıfta bulunan bütün ilaçlar doğal nükleotitlerin analoglarıdır. Tek farkları riboz halkalarının 3'-hidroksil (OH) grubunun eksik olması ile doğal nükleotitlerden ayrılırlar. Bu eksiklik sayesinde de yeni oluşan nükleotidlerin DNA zincirine eklenmesini önlerler. Başka bir özellikleri ise ön ilaç olmaları ve hücre içinde gerçekleşen fosforilasyonla üç fosforlu yapıya dönerek aktif hale gelmeleridir. enzimin alternatif bir substratı gibi davranır ve doğal nükleotitlerle yarışarak proviral DNA'ya entegre olur. Proviral DNA'ya nükleotitlerin eklenmesini engeller ve DNA sentezini durdurur. Bu ilaçların hepsi revers transkriptazı inhibe ederken çok az miktarda hücre DNA polimerazını, özellikle de mitokondriyal DNA polimerazı inhibe etmektedir. Bu inhibisyon sonucunda hiperlaktatemi, laktik asidoz, hepatik steatoz, lipoatrofi periferik nöropati ve miyopati gibi yan etkiler ortaya çıkar (121). Baskılayıcı olmayan bir rejimde kullanıldığı zaman, virüste, herhangi bir NRTI'ya karşı direnç oluşturan mutasyonlar gelişebilir. Genel olarak, tek bir mutasyon, lamivudin, emtrisitabin, tenofovir veya abakavire karşı dirence yol açabilirken, zidovudin ve stavudine karşı direnç genellikle çoklu mutasyonlar gerektirir (122).

1.14.2 Nonnükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri

Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, NRTI'lardan farklı olarak revers transkriptaz enziminin aktif bölgesinin uzak bir kısmında olan cebe bağlanırlar. Yarılanma süreleri uzundur; hücre içi fosforilasyona gerek duymazlar ve sadece HIV-1'e karşı etkinlikleri vardır. Karaciğerden metabolize oldukları için NRTI'lara göre ilaç etkileşimleri daha fazladır. NNRTI'ların genetik bariyeri düşüktür. Revers transkriptazda gelişen noktasal mutasyonlar, bu grupta bulunan etravirin hariç diğer bütün ilaçları inaktive edebilir (121). Bu grupta bulunan efavirenz, nevirapin ve rilpivirinin direnç bariyerleri, PI ve EI grupları ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür. Etravirinin direnç bariyeri ise gruptaki diğer üyelerinkine göre daha yüksektir (122).

1.14.3 Proteaz İnhibitörleri

Proteaz enzimi, gag ve gag-pol poliprotein ürünlerini 9 farklı spesifik bölgeden keserek, fonksiyonel kor proteinleri (p17, p24, p7 ve p6) ile revers transkriptaz, entegraz ve proteaz enzimlerinin oluşmasını neden olur. Proteaz inhibitörleri, bu işlemi yapmasına ve olgun viriyonların oluşmasına engel olur (123). En güçlü PI ritonavir, en zayıf PI ise sakinavirdir., PI sitokrom P450 hepatik enzim sisteminin bir alt ünitesi olan CYP3A4 tarafından metabolize edilerek parçalanır. Ritonovir ise bu izoenzimin güçlü bir inhibitörü olduğu için, terapötik dozdan daha az miktarda ritonavir ile güçlendirilmiş PI ilaçların plazma konsantrasyonlarının ve yarılanma sürelerinin artması sağlanmıştır. Proteaz inhibitörü grubundaki ilaçlar, her zaman serum konsantrasyonunu ve etkinliğini artırmak için ritonavir ve kobisistat ile birlikte kullanılır.

Proteaz inhibitörlerinin NNRTI'den farklı olarak genetik bariyeri yüksek olduğu için, virüsün bu ilaçlara karşı dirençli hale gelebilmesi için bir çok mutasyonun birikmesi gerekmektedir (122).

1.14.4 Giriş İnhibitörleri

HIV'in hedef hücreye girişinde ilk basamak, gp120'nin hedef hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu birleşme sırasında gp120'de meydana gelen yapısal değişikliklerle gp120'nin V3 halkası kemokin reseptörleri CCR5 ve CXCR4'e bağlanır. Bu tanıma ve bağlanma sonucunda, gp41'in uç kısmında bulunan iki yapı şekil değiştirir ve CD4 hücrelerine bağlanmayı ve ardından da virüsün hücre içine füzyonunu başlatır. Bu işlem sonrası virüsün hücre içine girişi tamamlanır. Klinikte kullanılan giriş inhibitörleri CCR5 koreseptör antagonistleri ve füzyon inhibitörleridir (124).

1.14.5 CCR5 Koreseptör Antagonistleri

CCR5 koreseptör antagonistleri, gp120-CCR5 etkileşiminin allosterik bir inhibitörüdür. Bu ilaçlar, HIV'in hedef hücreye bağlanmasını engelleyerek viral replikasyonu baskılar. Bu grupta bulunan ilaçların sadece CCR5 koreseptörünü kullanan HIV-1 varyantlarına karşı aktivitesi bulunmaktadır. Bu nedenle CCR5 koreseptör kullanımından önce, koreseptör testleri yapılmalıdır (122).

1.14.6 Füzyon İnhibitörleri

Füzyon inhibitörleri, gp41'e bağlanarak HIV ile konak hücrenin füzyonunu, yani sağlıklı hücrenin enfekte olmasını engellemektedir. Gp41'de gelişen tek bir aminoasit değişikliği füzyon inhibitörlerinin etkinliğini azaltabilmektedir (121).

1.14.7 Entegraz İnhibitörleri

Hedef hücreye giriş ve virüsün kapsidinden ayrılmasından sonra, sitoplazmada HIV RNA'dan komplementer DNA (cDNA) sentezi gerçekleşir. Viral cDNA çekirdeğe taşınır ve entegraz enzimi aracılığı ile hücre DNA'sına entegre olur. Bu gruptaki ilaçlar, entegraz enzimini inhibe ederek HIV-1 ve HIV-2 replikasyonunu durdururlar (124). Dolutegravirin direnç bariyeri, raltegravir veya elvitegravire kıyasla daha yüksektir. Günümüzde, başlangıç tedavisinde EI temelli rejimler öncelikli olarak önerilmektedir (122).

1.15 Antiretroviral Tedavi Önerileri

HIV/AIDS 1980'li yıllarda ilk tanımlandığında tedavisi olmayan bir hastalık iken, 1987'de ilk antiretroviral ilaç olan zidovudin kullanılmaya başlanması ve bunu kısa süre içinde diğer ilaçların takip etmesi sonucunda, tedavisi mümkün kronik bir hastalık haline gelmiştir (121).

Zidovudin plasebo ile karşılaştırıldığı 076 çalışmasında, mortalitede belirgin bir azalma sağladığı görülmüştür (126). Zidovudin ilk kullanıma girdiğinde ilaç sayısının kısıtlı olması nedeniyle, laboratuvar testleri ile kanıtlanmış ciddi immün süpresyonu olan AIDS olgularında, AIDS ile ilişkili kompleks veya PCP öyküsü olan hastalara verilmesi önerilmiştir (16). Ancak daha sonra yapılan ACTG 019 ve Concorde çalışmaları, uzun süre kullanılan AZT monoterapisinin, CD4+ T lenfosit düzeyindeki azalmayı yavaşlatsa da, klinik tablo üzerinde belirgin etkiye sahip olmadığını ortaya koymuştur. ACTG 116B/117 çalışmaları ise, uzun süre AZT kullananlarda direnç geliştiği ve sonuç olarak AIDS ile ilişkili ölüm oranlarının arttığını kanıtlanmıştır (127-129).

1990 yılında zidovudin bebelerde kullanımı onayı aldıktan sonra, 1994 yılında CDC'nin HIV ile enfekte hastalarda perinatal bulaşı azaltmak için zidovudin kullanımı

başlıklı kılavuzu yayımlanmıştır (130). Zidovudinun ardından üç yeni NRTI kullanıma sunulmuştur; bunlar, 3TC, ddl ve d4T 'dir. İki adet NRTI'nın birlikte kullanıldığı çalışmalar, ikili tedavinin, monoterapi ile kıyaslandığında hastalık seyrinde dramatik bir iyileşme sağladığını ortaya koymuş, (131) AZT ve 3TC kombinasyonu ile ileri evredeki hastalarda belirgin klinik düzelme sağlandığı ve virolojik baskılanma elde edildiği gözlenmiştir Lamivudinin yan etkilerinin AZT'ye kıyasla daha az olmasına karşın, bu ilaca virüsün daha hızlı direnç geliştirdiği görülmüştür. Uzun vadeli kullanımda ise ikili tedavinin de monoterapi gibi klinik başarısızlıkla sonuçlandığı anlaşılmıştır (132,133).

1995 yılında ilk PI olan sakonavirin, FDA tarafından onaylanması, (134) antiretroviral tedavi yaklaşımında devrim niteliğinde değişikliklere neden olmuştur. Yapılan çalışmalar, iki adet NRTI ilacın PI ile birlikte kullanılmasının, ikili NRTI ve tek başına PI kullanımına göre HIV RNA düzeyini daha güçlü bir biçimde (HIV-RNA < 500 kopya/mL) baskıladığını, oluşturduğu etkinin uzun vadeli olduğunu ve AIDS ile ilişkili mortalite üzerinde dramatik bir etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (135). İlk NNRTI olan NVP, FDA tarafından 1996 yılında, delavirdin 1997, efavirenz ise 1998 yılında onaylanmıştır. ACTG 241 çalışması, NVP, ZDV ve ddl kombinasyonunun, viral yükün baskılanması ve CD4+ T lenfosit sayısının artırılmasında, ZDV ve ddl ikili kombinasyonuna görece üstün olduğunu göstermiştir (136). Üçlü kombinasyonların, plazma HIV RNA miktarını saptanabilir düzeyin altına düşürme, AIDS'e ilerlemeyi durdurma ve ilaca direnç gelişmesini önleme açısından ikili kombinasyonlara olan üstünlüğü, karma antiretroviral tedavi kavramının kullanıma girmesini sağlamış ve bu tedavi yaklaşımı, standart strateji olarak kabul edilmiş ve günümüze dek kullanımda kalmıştır (137). İki adet NRTI ilacın (ZDV + 3TC) tek tablet içinde bulunduğu ilk formülasyon olan Combivir, 1997 yılında FDA tarafından onaylanmış ve iyi tolere edilmesi ve toksisite profilinin kabul edilebilir düzeyde olması sayesinde kısa sürede antiretroviral tedavinin omurga rejimini oluşturmuştur (138).

1998 yılında CDC tarafından HIV ile enfekte erişkinlerde ART kullanımı ile ilgili ilk kılavuz yayımlanmıştır. Bu tarihten itibaren tedavi başlama endikasyonları, kullanıma sunulan ilaçların nitelikleri ve yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen bulgular doğrultusunda pek çok kez değişikliğe uğramıştır (19).Kılavuzlarda günümüze kadar yapılan tedavi

başlanma endikasyonlarında ve tedavi rejimlerinde olan en önemli değişiklikler tablo 8 ve 9'da verilmiştir.



Tablo 8. Günümüze kadar yapılan tedavi başlanma endikasyonları

Tedavi başlanması önerilen durumlar					
Yıl	Kılavuz	Klinik	CD4 sayısı	HIV-RNA	Özel durum
1998	DHHS (19)	Semptomatik	CD4 hücre sayısı bağımsız	HIV-RNA bağımsız	
		Aseptomatik	CD4<500 hücre/mm ³	HIV-RNA>20.000 (RT-PCR ile)	
2001	DHHS (139)	Semptomatik	CD4 hücre sayısı bağımsız	HIV-RNA bağımsız	
		Aseptomatik	CD4 <200hücre/mm ³	HIV-RNA bağımsız	
2005	EACS (141)	Semptomatik	CD4 hücre sayısı bağımsız	HIV-RNA bağımsız	
		Aseptomatik	CD4 ¹ <200hücre/mm ³	HIV-RNA bağımsız	HCV koenfeksiyonu da başlanabilir
	DHHS (142)	Semptomatik	Önceki kılavuzla benzer	Önceki kılavuzla benzer	
		Aseptomatik	Önceki kılavuzla benzer	Önceki kılavuzla benzer	
2007	DHHS (143)		CD4 < 200 hücre/mm ³ (AI) CD4 200- 350 hücre/mm ³ (AII)	HIV-RNA bağımsız	AIDS tanımlayan hastalık (AI) Gebelik (AI) HIV ilişkili nefropati (AII) Heptatit B koenfeksiyonu (Tedavi endikasyonu varsa) (BII)
	EACS (144)	Semptomatik	B ve C evre (CDC'ye göre),TBdahil	B ve C evre (CDC'ye göre),TBdahil	
		Aseptomatik	CD4<350 hücre/mm ³	HIV-RNA bağımsız	Fırsatçı enfeksiyon HCV

					koenfeksiyonu
2009	DHHS (145)		CD4 < 350 ² hücre/mm ³ (A1)	HIV-RNA bağımsız	2007 kılavuz önerileri ile aynı
2011	EACS (146)	Semptomatik	B ve C evre (CDC'ye göre)	B ve C evre (CDC'ye göre)	Gebelik (3. trimesterden önce) HIV ilişkili nefropati HIV ilişkili nörobilişsel bozukluk Hodgkin lenfoma HPV ilişkili kanser Heptatit B koenfeksiyonu (Tedavi endikasyonu varsa) Heptatit C ³ koenfeksiyonu (Tedavi endikasyonu varsa)
2016	DHHS (147)		CD4 hücre sayısı bağımsız	HIV-RNA bağımsız	
	EACS (148)		CD4 hücre sayısı bağımsız	HIV-RNA bağımsız	

¹ viral yük > 10⁵ kopya/mL ise CD4 bağımsız

²CD4 350- 500 hücre/mm³ ve CD4 > 500 hücre/mm³ olanlarda ise heyet iki bölünmüş, bir yarısı (%55) güçlü öneriyi desteklerken (A) dir bir yarısı ise orta derecede (%45) desteklememiştir (A/B-II), CD4 >500 hücre/mm³ ve CD4 > 500 hücre/mm³ olanlarda ise heyet iki bölünmüş, %50 tedavi başlamayı desteklerken (B) % 50'si hastanın isteğine bağlı

³ CD4 sayısı 350-500 hücre/mm³ arasında ise

Tablo 9. Günümüze kadar önerilen tedavi rejimleri

Tedavide önerilen rejimler		
Yıl	Kılavuz	PI veya NNRTI veya INSTI ve 2 NRTI kombinasyonu
1998	DHHS	İndinavir + Zidovudin + Didanozin (AI)
	(19)	Ritonavir + Zidovudin + Zalsitabin (AI)
2000	DHHS (149)	Efavirenz + Stavudin + lamivudin
2001	DHHS (139)	Efavirenz + Didanozin + lamivudin
2003	DHHS (140)	Efavirenz + lamuvidin + (zidovudin veya tenofovir DF veya stavudin) Kaletra (lopinavir + ritonavir) +lamuvidin + (zidovudin veya stavudin)
2004	DHHS (150)	Efavirenz + (lamivudin veya emtristabin) + (zidovudin veya tenofovir DF) (All) lopinavir/ritonavir + (lamivudine or emtristabin) + zidovudin (All)
2005	EACS (141)	Efavirenz + abakavir+ lamivudin/emtristabin
2006	DHHS (151)	Efavirenz (All) veya atazanavir + ritonavir (All) veya fosamprenavir + ritonavir (2x/gün) (All) veya lopinavir/ritonavir2 (2x/gün) (All)+ tenofovir/emtristabin(All) veya zidovudin / lamivudin (All)
2007	EACS (144)	Efavirenz veya fosamprenavir + ritonavir (2x/gün) veya lopinavir/ritonavir(2x/gün) + tenofovir/emtristabin veya zidovudin / lamivudin
2009	DHHS (145)	Efavirenz + tenofovir + emtristabin (AI) Ritonavir/atazanavir + tenofovir + emtristabin (AI) Ritonavir/ darunavir + tenofovir + emtristabin (AI) Raltegravir + tenofovir + emtristabin (AI)
2011	EACS (146)	Efavirenz + tenofovir/emtristabin veya abakavir/lamivudin Ritonavir/atazanavir + tenofovir/emtristabin veya abakavir/lamivudin Ritonavir/ darunavir + tenofovir/emtristabin veya abakavir/lamivudin Raltegravir + tenofovir/emtristabin
2014	EACS (152)	DTG ve EVG bazlı rejimler eklendi; Elvitegravir/kobisitrat/tenofovir/emtristabin Dolutegravir + abkavir/lamuvidin veya tenofovir/emtristabin
	DHHS (153)	Elvitegravir/kobisitrat/tenofovir/emtristabin Dolutegravir + abakavir/lamuvidin

Ağustos 2015 tarihinde bulguları yayımlanan START (154) çalışmasında erken tedavi kolunda HIV ile ilintili ciddi olayların, geç tedavi kolundakine göre anlamlı ölçüde daha az görüldüğü bildirilmiştir. Bu bulguların ışığı altında tarihte ilk kez belli başlı tüm kılavuzlar (DHHS, EACS, DSÖ) aynı öneri üzerinde birleşmişlerdir (155-157).

DHHS ve EACS rehberi 2016 yılından (155,156), DSÖ rehberi ise eylül 2015 yılından itibaren tüm HIV pozitif olgulara CD4+ T lenfosit sayısına bakılmaksızın tedavinin başlanması önerisini getirmişlerdir (157).

Halihazırda ART için yapılan öneri, tüm HIV pozitif olguların, CD4 lenfosit sayılarına bakılmaksızın tedaviye başlanması doğrudur (155- 157).



3. Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ocak 1986 – Aralık 2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran olguları kapsamaktadır. Bu tarihler arasında HIV enfeksiyonu tanısıyla klinikte veya poliklinikte takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. On sekiz yaşından büyük olan ve HIV/AIDS tanısı serolojik olarak doğrulanmış olgulardan dosyalarına, HIV / AIDS hastaları için kullanılan özel takip formlarına ve hastane bilgi-işlem sistemindeki verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların aşağıdaki özellikleri ve parametreleri kaydedilmiştir:

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim, yaşadığı yer)
- Sigara/alkol/madde kullanımı
- Öz ve soygeçmiş
- Bulaş yolu
- Kliniğe ilk başvurusunda
 - yeni tanı/sevk olması
 - CD4+ T lenfosit ve HIV RNA düzeyleri
 - klinik evreleri
 - geç ve ileri evrede tanı alan hastalar (CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm³ geç evre, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalar ise ileri evre olarak değerlendirilmiştir) (158).
- hastanede yatışları (sayıları/süreleri/nedenleri)
- fırsatçı enfeksiyon ve kanserlerin ortaya çıkma zamanları
- Hepatit B, C, siflis durumları
- Gebelik ve doğum
- ART başlanma zamanı ve nedeni
- Virolojik yanıt olup olmadığı ve olduysa zamanı
- Başlangıçtaki CD4+ T lenfosit <200 hücre/mm³ olanlarda >200 hücre/mm³ düzeyine çıkana kadar geçen süre
- İlaç değişikliği olup olmadığı ve varsa nedenleri

- Virolojik başarısızlık gelişme oranı ve nedenleri
- Primer ve sekonder direnç gelişme oranları (Hastanemizde direnç testi 2011 yılından bakılmamaktadır; bu nedenle direnç açısından olgular bu çalışmamızda bu tarihten itibaren değerlendirilmiştir)
- Tedavi kesintisi ve nedenleri
- Yan etkiler
 - sıklığı ve niteliği
 - ilaç değişikliğine neden olup olmaması

Hastaların HIV enfeksiyonu evresi CDC 2008 kılavuzundaki sınıflamaya göre kategorize edilip kaydedilmiştir. HIV/AIDS tanısı, EIA yöntemi ile saptanan anti-HIV pozitifliğinin WB testi ile doğrulanması sonucunda konulmuştur.

CD4+ T lenfosit sayımı ve HIV RNA miktarı, sırasıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İmmunoloji Laboratuvarı ve Mikrobiyoloji Laboratuvarında çalışılmıştır.

HIV ile ilintili hastalıklar için CDC'nin AIDS tanımlayan hastalıklar tablosu esas alınmıştır. Hastaların günümüzde merkezimiz tarafından hâlen takip edilip edilmediği, en son poliklinik kontrolünden sonra geçen süre temel alınarak yapılmıştır. Son bir yıl içerisinde merkezimize başvurmuş olan hastalar halen "takipli" olarak kabul edilirken, bir yılı aşkın süredir polikliniğimize başvurmayan hastalar "takip dışı" olarak kabul edilmiştir.

Hastaların eğitim düzeyleri; okur-yazar olup olmama, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite eğitimini tamamlamış olma durumlarına göre değerlendirilmiştir. Hastaların ikamet ettikleri yerler il olarak kaydedilmiştir. Hastaların başvuru tarihleri polikliniğimize ilk başvurduğu tarih olarak alınmıştır.

Hastaların takiplerinde almış oldukları kanser tanıları, patoloji raporlarına ulaşılarak kontrol edilmiştir. Hastaların takiplerinde gelişen PCP, TB, toksoplazmoz ve diğer enfeksiyon tanıları ile ilgili veriler, hasta dosyalarından ve hastane bilgi-işlem sisteminden elde edilmiştir. Hastaların takiplerinde gelişen dâhili problemlerinin tanıları, tedavi sırasında gelişen yan etkiler, takipte gebelik gelişen hastaların gebelik

esnasındaki durumları, gebelik sonuçları ile ilgili veriler, sağ olup olmadıkları hakkındaki veriler, hasta dosyalarından alınmıştır. Ölüm tarihleri hakkındaki veriler ise hasta dosyalarına konulan notlardan ve ölüm bildirim sisteminden elde edilmiştir.

1.1 Etik Kurul Onayı

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.10.2017 tarih ve 16-12/10 sayılı karar ile onaylanmıştır.

1.2 İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 18 programında oluşturulan veri tabanına girilmiş ve aynı program ile analiz edilmiştir. Nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri sunulmuştur; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu araştırılmış ve değişkenlerin tümünün normal dağılıma uymadığına karar verilmiştir. Bu değişkenlerin karşılaştırmalarında nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız gruplar "Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki korelasyon yöntemi ile araştırılmıştır. Nitel değişkenler çapraz tablolar halinde frekans ve yüzdeler halinde sunulmuş ve dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Sağkalım araştırmaları için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır; bağımsız grupların sağkalım karşılaştırmaları Log-Rank testi ile yapılmıştır. Tüm testlerde 1. tip hata payı için $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiş ve çift yönlü olarak test edilmiştir; "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. Bulgular

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimi Dalı tarafından 1 Ocak 1986 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında izlenen HIV/AIDS olguları, hasta dosyalarına ve hastane bilgi-işlem sistemindeki verilere ulaşılarak değerlendirilmiştir. 1986- 1995 tarihleri arasındaki hasta bilgilerine ulaşılamadığı için 1996 - 2015 tarihleri arasında takip edilen 431 HIV/AIDS olgusu çalışmaya dâhil edilmiştir. Veriler 2 on yıllık (1996-2005 ve 2006-2015) dilim kapsamında değerlendirilmiştir.

Tüm grup dikkate alındığında, olguların %79,1'i (341) yeni tanı, %20,9'u (90) başka merkezden sevk olarak kliniğe başvurmuştur. Takip süresinde olguların %77,3'ü (333) takipte kalmaya devam etmiş, %16,2'si (70) başka merkeze sevk edilmiş veya takipten çıkmış, %6,5'i (28) ölmüştür. Olguların zaman dilimlerine göre dağılımı Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. HIV/AIDS olgularının zaman dilimlerine göre dağılımı

Başvuru tarihi	Yeni tanı		Sevk		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	33	86,8	5	13,2	38	100
2006-2015	308	78,4	85	21,6	393	100

Çalışmaya alınan olguların %80'i (345) erkek, %20'si (86) kadındır. Yaşadıkları coğrafi bölgeler irdelendiğinde, %64,5'inin (278) İzmir'de ikamet ettiği görülmüştür. Katılımcıların başvuru anındaki yaş ortanca değeri 36,43 (17; 77) bulunmuştur. Olguların yaş aralıkları ve cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Olguların eğitim ve meslek durumu ile ilgili bilgiler Tablo 12'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Olguların yaş aralıkları ve cinsiyetlerinin yıllara göre dağılımı.

Parametreler	1996-2005 arası	2006-2015 arası	P değeri
Sayı	38	393	
Cinsiyet erkek (%)- kadın (%)	24 (63,2) – 14 (36,8)	321 (81,7) – 72 (18,3)	0,012
Yaş ortanca (min; maks)	33 (22; 74)	33 (17; 77)	0,93

İki farklı zaman diliminde kadın/erkek oranları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,012$); ancak yaş dağılımları iki dönemde de benzer bulunmuştur ($p = 0,93$).

Tablo 12. Olguların eğitim durumları.*

Eğitim durumu	Sayı	%
İlkokul	81	21,1
Ortaokul	36	9,4
Lise	113	29,4
Üniversite	153	39,8
Okur- yazar değil	1	0,3
Toplam	384	100

* Sadece 384/431 olgunun eğitim durumu bilgilerine ulaşılmıştır.

Kayıtlı 410 olgunun %64,5'inin ($s=265$) sigara, 395 olgunun %50,9'unun ($s=194$) alkol ve 396 olgunun %15,2'sinin ($s= 60$) keyif verici madde kullandığı tespit edilmiştir.

HIV'in olası bulaşma yolu ile ilgili olan riskli davranışlar açısından 386 (%89,6) olgunun verilerine ulaşılabilmektedir. Kalan 45 (%10,4) olgunun olası bulaş yolu "Bilinmeyen" olarak sınıflandırılmıştır. Tüm olguların ve iki zaman dilimindeki olguların olası bulaş yollarına göre dağılımları Tablo 13 ve 14'de verilmiştir. İki zaman dilimi arasında bulaş

yollarında gözlenen fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 13. Tüm HIV/AIDS olgularının olası bulaş yollarına göre dağılımı.

Olası bulaş yolları	Sayı	%
Heteroseksüel ilişki	224	52
Erkek erkeğe seks/iki cinsle seks	147	34,1
Kan yolu	12	2,8
Vertikal geçiş	3	0,7
Bilinmeyen	45	10,4
Toplam	386	100

Tablo 14. Çalışmanın iki zaman diliminde HIV/AIDS olgularının olası bulaş yollarına göre dağılımı.*

Başvuru yılı	Heteroseksüel ilişki		Erkek erkeğe seks		Kan yolu		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1995-2005	27	79,4	4	11,8	3	8,8	34	100
2006-2015	197	56,4	143	41,0	9	2,6	349	100

İki zaman dilimi arasında bulaş yollarında gözlenen fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,001).

* Tabloda, kohorttaki en yaygın iki bulaş yolu (heteroseksüel ve erkek erkeğe seks) esas alınmıştır.

Hepatit B ile ilgili serolojik verilerine ulaşılan olgu sayısı 414/431 olmuştur. Bunlardan %29,7'sinin (s=123) aşılı olduğu, %41,3'ünün (s=178) heptit B ile karşılaşmamış olduğu, %17,6'sının (s=73) doğal bağışık olduğu, %3,6'sının (s=15) kronik enfeksiyonu bulunduğu, %1,2'sinin (s=5) inaktif taşıyıcı, %4,8'inin (s=20) de izole anti-HBcIgG pozitif olduğu saptanmıştır.

Anti-HCV açısından 413/431 olgu değerlendirilmiş, olguların %2,7'sinde (s=11) pozitiflik saptanmıştır.

Sifiliz açısından 406/431 olgu taranmış, %11,5'inde (s=48) sifiliz serolojisi pozitif bulunmuştur.

Yirmi yıllık izlem sũresi içinde olguların bir kısmı takipte kalırken, bazılarının başka merkezlerde izlenmek üzere kohorttan ayrıldığı bazılarınin ise öldũđũ tespit edilmiştir. (Tablo 15)

Tablo 15. HIV/AIDS olgularının takip sũresindeki durumları

Başvuru tarihi	Takipte olan		Sevk/takipten çıkan		Őlũm		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	11	28,9	17	44,7	10	26,3	38	100
2006-2015	322	81,9	53	13,5	18	4,6	393	100

İki zaman dilimini değerlendirildiğinde, takipte kalan olguların sayısı ikinci on yıllık dilimde anlamlı ۆlũde artmış, takipten çıkanların ve ۆlenlerin sayıları ise anlamlı ۆlũde azalmıştır. (p=0,00).

Kayıtlı 431 olgunun 422'sinin CDC sınıflama sistemine gũre başvuru anındaki evrelemesi yapılabilmıştir. Olguların %26,8'i (s=113) evre 1, %42,9'u (s=181) evre 2, %30,3'ũ (s=128) evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Olguların başvuru anındaki evrelerinin iki ayrı dũnem arasındaki değerşimini Tablo 16 verilmiştir.

Tablo 16. Olguların başvuru anında CDC tanımlarına göre evrelenmesi.

Başvuru yılı	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1995-2005	2	6,4	7	22,6	22	71	39	100
2006-2015	111	28,4	174	44,5	106	27,1	391	100

Evre 1; CD4+ T hücresi sayısı ≥ 500 hücre/mm³ ve AIDS tanımlayan bulgu yok

Evre 2; CD4+ T hücresi sayısı 200-499 hücre/mm³ ve AIDS tanımlayan bulgu yok

Evre 3; CD4+ T hücresi sayısı <200 hücre/mm³ ve/veya AIDS tanımlayan bulgu var

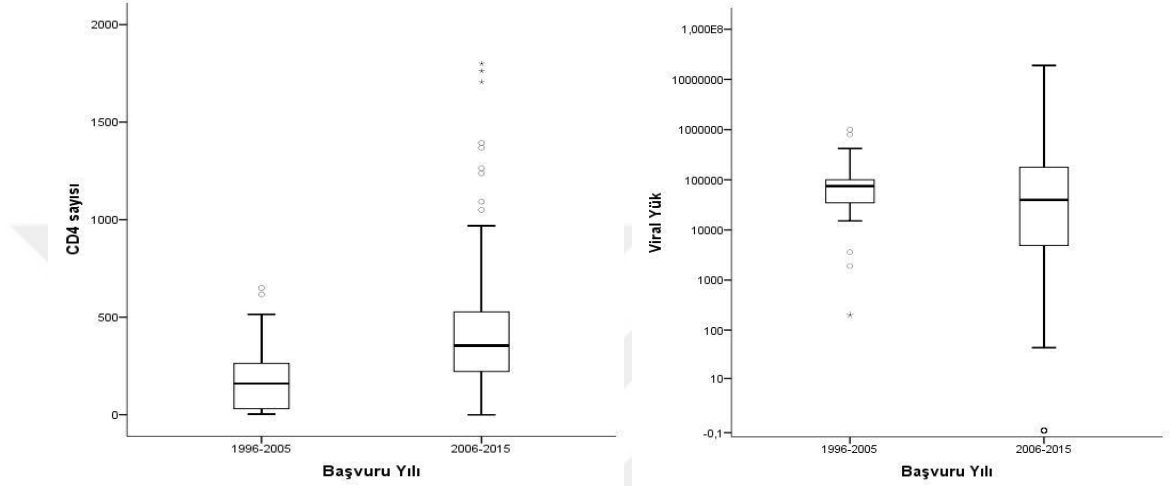
İki on yıllık zaman dilimi karşılaştırıldığında, 3. evrede (AIDS aşamasında) başvuran olguların sayısının ikinci on yılda azaldığı ve ilk başvuruların çoğunlukla 1. veya 2. evrede olduğu görülmüş, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p= 0,00).

Olguların başvuru anındaki plazma HIV-RNA düzeylerine göre dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Olguların başvuru anındaki plazma HIV/RNA düzeylerine göre dağılımı

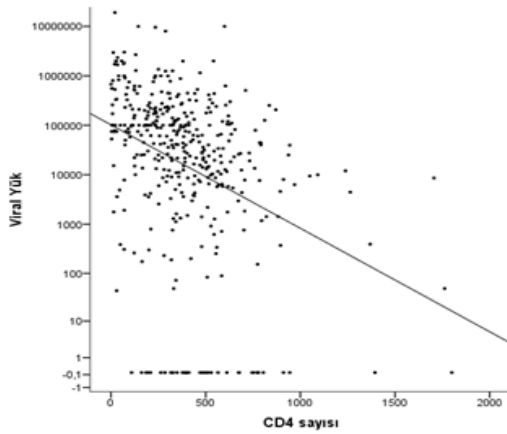
HIV RNA düzeyi (kopya/mL)	Sayı	Yüzde
Negatif	38	9,2
1-50	3	0,7
51-1000	24	5,8
1001-10000	66	16
10001-100000	138	33,4
100001-1000000	117	28,3
>1000000	27	6,5

Çalışmanın ilk on yıllık diliminde, başvuru anındaki CD4+ T lenfositlerinin ortanca (min; maks) sayısı 160 (3;650) hücre/mm³ iken, 2006-2015 yılları arasında bu değer 355 (0;1800) hücre/mm³ bulunmuştur; bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,00). Başvuru anındaki ortanca (min, maks) HIV-RNA değeri 1996-2005 yıllarında 75.000 (200; 1.000.001) kopya/mL ve 2006-2015 yılları arasında ise 39.685 (0; 19.000.000) kopya/mL bulunmuştur; bu fark anlamlı değildir (p=0,169). (Şekil 10 ve 11)



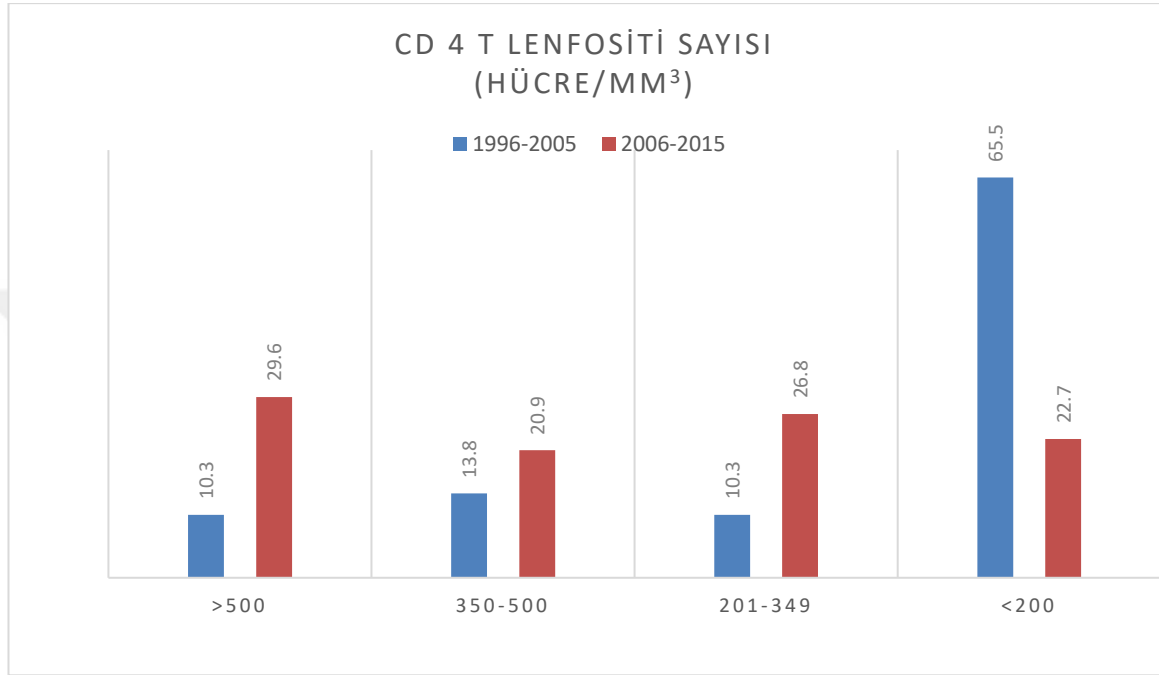
Şekil 10. ve **Şekil 11.** Başvuru anındaki ortanca CD4 T lenfosit sayısının ve plazma HIV RNA düzeylerinin yıllara göre gösterdiği değişim.

CD4 T lenfositlerinin sayısı ile HIV RNA düzeyi arasında negatif bir korelasyon ($r=-0,396$) olduğu saptanmıştır (Şekil 12)



Şekil 12. Başvuru anında CD4 T lenfositlerinin sayısı ile HIV RNA düzeyi arasındaki korelasyon

Çalışmanın ilk 10 yılında olguların %75,8'inin ve ikinci on yılda ise %49,5'inin geç dönemde (CD4 T lenfosit sayısı ≤ 350 hücre/mm³) başvurduğu görülmüştür. İleri evrede (CD4 T lenfosit sayısı ≤ 200 hücre/mm³ ve ve/veya AIDS tanımlayan hastalık) başvuran olgular ise ilk on yılda %65,5 ve ikinci on yılda %22,7 bulunmuştur (p=0,00) (Şekil 13).



Şekil 13. Olguların başvuru anındaki CD4 T lenfosit düzeylerine göre iki on yıllık dilimdeki dağılımları
Olguların %94,2'sine (s=406) tedavi başlanırken, %5,8'i (s=25) tedavisiz izlenmiştir.
Olguların tedavi başlanma nedenleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Tedavi başlanma nedenleri.

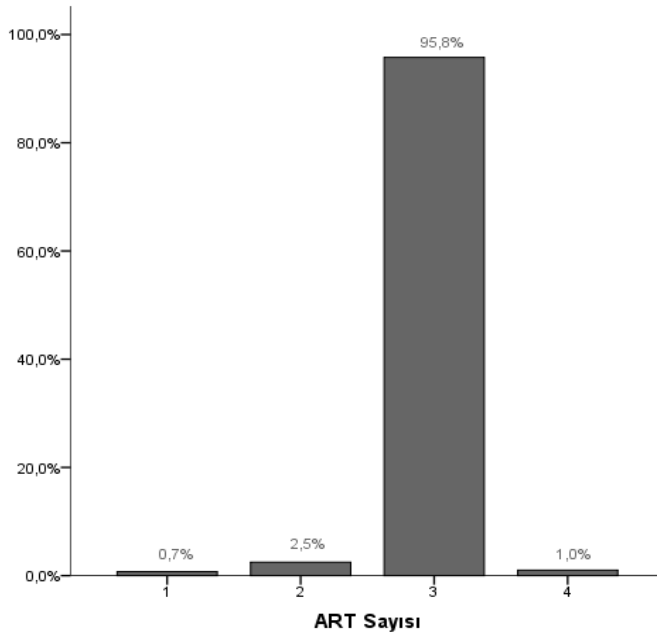
Tedavi başlanma nedeni	Sayı	%
CD4 T lenfosit <350 hücre/mm ³	179	44
Bilinmiyor	44	10,8
CD4 T lenfosit sayısından bağımsız	130	32
AIDS	16	3,9
Gebelik	10	2,6
Akut HIV enfeksiyonu	5	1,3
Diğer	22	
Toplam	406	100

İki ayrı on yılda tedavi başlanma kriterleri karıştırılmıştır (Tablo 19). Bu karşılaştırmada, tedavi başlanma nedeni bilinmeyen ve tedavi başlanmamış olgular analiz dışında tutulmuştur.

Tablo 19. Tedavi başlama nedenlerinin iki on yıllık dilimdeki dağılımlar

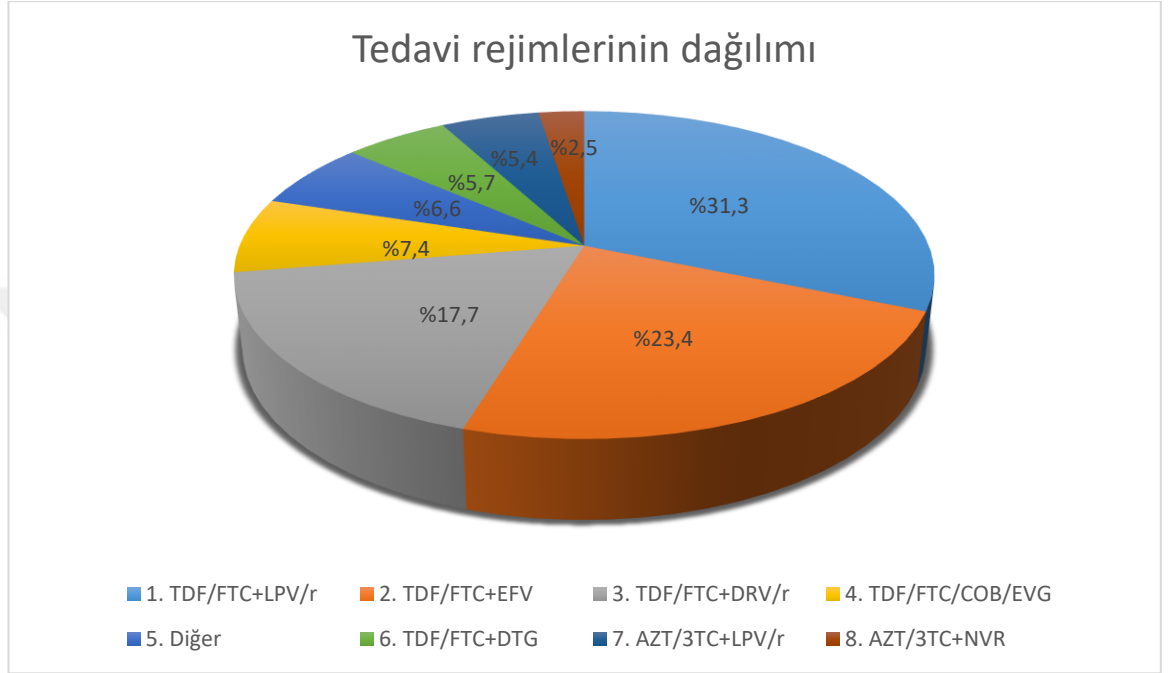
Başvuru tarihi	CD4 T lenfosit <350 hücre/mm ³		CD4 T lenfosit sayısından bağımsız		AIDS		Gebelik		Akut HIV enfeksiyonu		Diğer		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	18	75	0	0	3	12,5	1	4,2	0	0	2	8,3	24	100
2006-2015	161	47,6	130	38,5	13	3,8	9	2,7	5	1,5	20	5,9	338	100

Tedavi başlanan 406 olgunun %1,2'sinde (s=5) dosya kayıtlarında bulunmadığı için hangi tedavi rejiminin başlandığını tespit etmek mümkün olmamıştır. Antiretroviral tedavilerine ilişkin veri elde edilen 401 olguda antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç sayısı Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 14. Olgularda antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç sayıları

1995-2005 yılları arasında başvuran 9 olguya AZT/3TC+NVP, 5 olguya AZT/3TC+ LPV/r, 5 olguya AZT/3TC+RTV, 4 olguya AZT+ddC, 3 olguya TDF/FTC+EFV, 2 olguya RTV+AZT+ddC, 1 olguya LPV/r+IDV, 1 olguya AZT/3TC+IDV, 1 olguya AZT/3TC, 1 olguya AZT, 1 olguya AZT+ddC+SQV ve 1 olguya da TDF/FTC+ 3TC+ RTV başlanırken,2006-2015 arasında başlanan tedavi rejimleri Şekil 15’de verilmiştir.



Şekil 15. 2006-2015 yılları arasında tercih edilen antiretroviral tedavi rejimleri

Antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç gruplarının, omurga tedavilerinin ve omurga tedavisine eklenen diğer ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı Tablo 20 ,21 ve 22’de gösterilmiştir. Omurga tedavisini oluşturan ilaçların ve omurga tedavisine ek olarak kullanılan diğer ilaçların yıllara göre dağılımları ise Tablo 23 ve 24’de görülmektedir.

Tablo 20. Antiretroviral tedavi rejimlerinde kullanılan ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.

Antiretroviral tedavide kullanılan ilaç grupları	Başvuru yılı					
	1996-2005		2006-2015		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
INSTI/NNRTI	0	0	1	0,3	1	0,2
INSTI/2NRTI	0	0	52	14,2	52	13
NNRTI/2NRTI	12	35,3	102	27,8	114	28,4
PI/NNRTI	0	0	1	0,3	1	0,2
PI/2NRTI + CCR5 antagonisti	0	0	1	0,3	1	0,2
2PI	1	2,9	1	0,3	2	0,5
PI/3NRTI	1	2,9	2	0,5	3	0,7
PI/2NRTI	14	41,2	203	55,3	217	54,1
PI+NRTI	0	0	1	0,3	1	0,2
3NRTİ	0	0	1	0,3	1	0,2
2NRTI	5	14,7	0	0	5	1,2
NRTI	1	2,9	2	0,5	3	0,7
Toplam	34	100	367	100	401	100

CCR5, C-C motifli kemokin reseptörü 5; INSTI, entegraz iççik inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri; PI, proteaz inhibitörleri.

Tablo 21. Omurga rejimi olarak kullanılan ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.

Antiretroviral ilaç grupları	Başvuru tarihi					
	1996-2005		2006-2015		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
3NRTI	1	2,9	3	0,8	4	1
2 NRTI	31	91,2	358	97,5	389	97
NRTI	1	2,9	3	0,8	4	1
PI	1	2,9	1	0,3	2	0,5
NNRTI	0	0	2	0,5	2	0,5
Toplam	34	100	367	100	401	100

NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri; PI, proteaz inhibitörleri.

Tablo 22. Omurga rejimine ek olarak kullanılan diğer antiretroviral ilaç gruplarının yıllara göre dağılımı.

Antiretroviral ilaç grupları	Başvuru tarihi					
	1996-2005		2006-2015		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
NRTI	6	17,6	3	0,8	9	2,2
INSTI	0	0	53	14,4	53	13,2
PI	16	47,1	209	56,9	225	56,1
NNRTI	12	35,3	102	27,8	114	28,4
Toplam	34	100	367	100	401	100

INSTI, entegraz ipçik inhibitörü; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörleri; PI, proteaz inhibitörleri.

Tablo 23. Omurga rejiminde kullanılan antiretroviral ilaçların yıllara göre dağılımı.

Antiretroviral ilaç grupları	Başlanma tarihi					
	1996-2005		2006-2015		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ZDV	1	2,9	1	0,3	2	0,5
ZDV+ddC	7	20,6	0	0	7	1,7
IDV	1	2,9	1	0,3	2	0,5
3TC	0	0	2	0,5	2	0,5
TDF+ZDV	0	0	1	0,3	1	0,2
NVR	0	0	2	0,5	2	0,5
ZDV+3TC	21	61,8	37	10,1	58	14,5
TDF+FTC	3	8,8	320	87,2	323	80,5
TDF+FTC+ZDV	1	2,9	2	0,5	3	0,7
ZDV+ABC+3TC	0	0	1	0,3	1	0,2
Toplam	34	100	367	100	401	100

ABC, abakavir; ddC, zalsitabin; FTC, emtristabin; IDV,indinavir; NVR, nevirapin; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ; ZDV, zidovudin; 3TC,lamivudin;

Tablo 24. Omurga rejimine ek olarak kullanılan diğer antiretroviral ilaçlarının yıllara göre dağılımı.

Antiretroviral ilaçlar	Başvuru tarihi					
	1996-2005		2006-2015		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
SQV	1	3,6	0	0	1	0,3
ATV	0	0	1	0,3	1	0,3
ABC	0	0	1	0,3	1	0,3
IDV	1	3,6	1	0,3	2	0,5
EVG/c	0	0	27	7,4	27	6,9
RAL	0	0	4	1,1	4	1
NVR	9	32,1	12	3,3	21	5,3
DTG	0	0	22	6	22	5,6
EFV	3	10,7	90	24,6	93	23,6
LPV/r	6	21,4	139	38	145	36,9
RTV	8	28,6	1	0,3	9	2,3
DRV/r	0	0	67	18,3	67	17
Toplam	28	100	365	100	393	100

ABC, abakavir; ATV, atazanavir; DTG,dolutegravir; DRV/r, darunovir/ritonavir; EFV,efavirenz; EVG/c, elvitegravir/cobisistat; ; IDV,indinavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NVR, nevirapin; RAL, raltegravir; RTV, ritonavir; SQR, sakonavir

Çalışmaya dâhil edilen 431 olgudan 344'ü tedavi sonrası 6. ayda virolojik yanıt açısından değerlendirilmiş, %70,1'inde (s=241) virolojik yanıtın elde edildiği, %29,9'unda (s=103) virolojik yanıtın sağlanamadığı anlaşılmıştır. Tedavinin 6. ayında virolojik yanıt açısından dağılım Tablo 25'de verilmiştir. HIV RNA düzeyi başvuru anında negatif olanlar dışarıda tutularak yapılan istatistiksel analizde, iki zaman dilimi arasında 6. ayda virolojik yanıt elde etme açısından anlamlı (p=0,00) bir fark olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 25. Olguların takip sürelerinde 6.ayda virolojik yanıt açısından iki zaman dilimindeki dağılımları

Başvuru tarihi	6. ayda virolojik yanıt var		6. ayda virolojik yanıt yok		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	4	25	12	75	16	100
2006-2015	237	72,3	91	27,7	328	100

Antiretroviral tedavi başlanan 406 olgu, toplam takip süresinde HIV RNA ölçümünün negatifleşmesi açısından değerlendirilmiş ve olguların %78,1'inde (s=317) HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına indiği, %6,6'sında (s=27) negatifleşme sağlanamadığı, %5,9'unun (s=24) da HIV RNA ölçümüne ilişkin bilgilere ulaşılamadığı anlaşılmıştır. Olguların %9,4'ünde (s=38) kliniğe başvuru anında HIV RNA negatiftir. İki zaman dilimi arasında HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inmesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı (p=0,004) bir fark tespit edilmiştir. Tüm takip süresi içinde HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inmesi açısından iki zaman dilimi arasındaki dağılım Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Olguların tüm takip süreleri içinde HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inme oranlarının iki zaman dilimindeki dağılımları.

Başvuru tarihi	HIV RNA negatifleşmiş		HIV RNA negatifleşmemiş		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	10	66,7	5	33,3	15	100
2006-2015	307	93,3	22	6,7	329	100

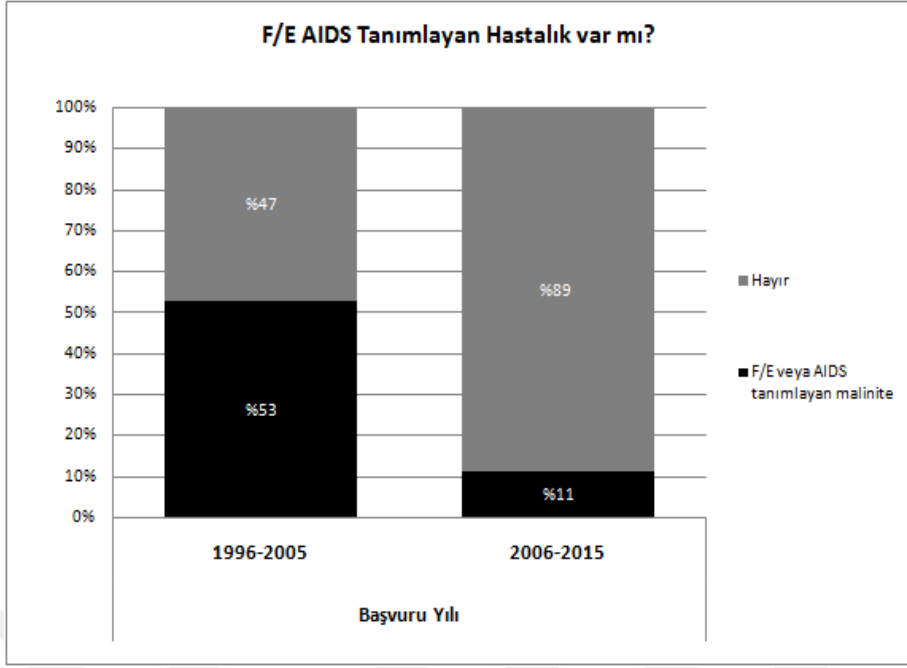
Takip süresinde 158/406 (%38,9) olguda tedavi değişikliği yapılmıştır. Tedavi değişikliğinin nedenleri Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Tedavi değişikliğinin nedenleri.

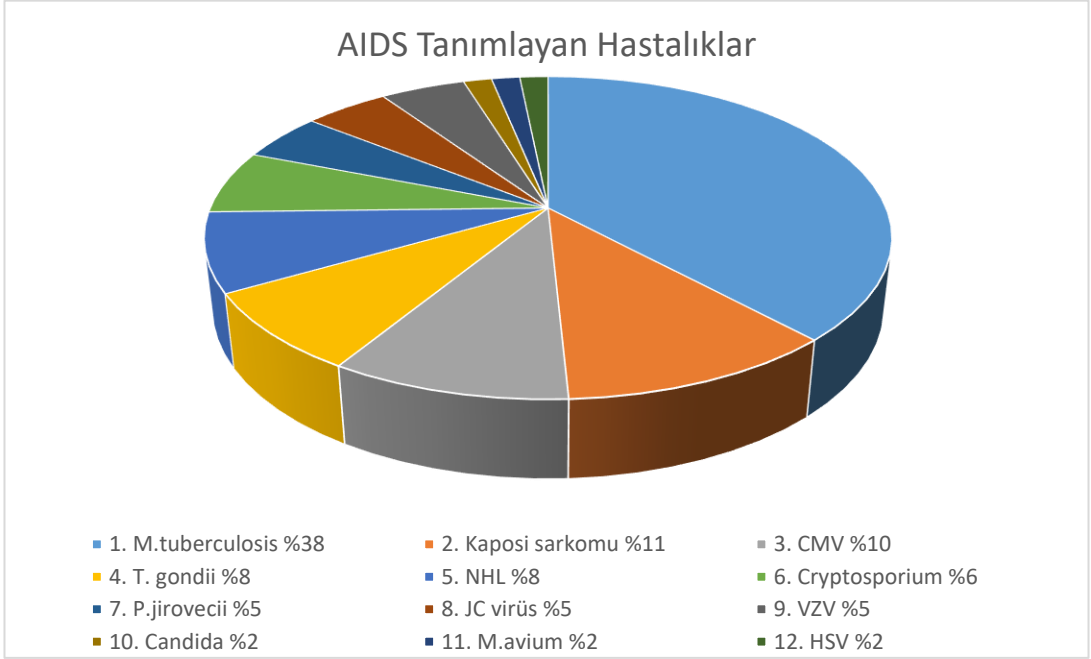
Tedavi değişikliğinin nedenleri	Sayı	%
Yan etki	76	48,1
Viral yükün baskılanamaması	18	11,4
Bilinmiyor	16	10,1
Rejimin basitleştirilmesi	12	7,6
Düzensiz kullanım	9	5,7
Olası direnç	8	5
İlacın temin edilememesi	5	3,2
Kullanım zorluğu	5	3,2
İlaç etkileşimi	4	2,5
Gebelik	5	2,2
Toplam	158	100

İlaç değişikliğinden sonra en çok tercih edilen üç rejim sırasıyla %20 ile TDF/FTC + LVP/r (s=31), %16,8 ile TDF/FTC + DTG (s=26) ve %11,6 ile TDF/FTC + EFV (s=18) olmuştur.

Çalışmaya dâhil edilen 431 olgu, AIDS tanımlayan hastalık gelişmesi açısından değerlendirilmiş, 410 olgunun verilerine ulaşılmıştır. Olguların %12,9'unda (s=53) AIDS tanımlayan hastalık geliştiği, %10,7'sinin (s=44) AIDS tanımlayan hastalık nedeniyle hastaneye yatırıldığı anlaşılmıştır. Çalışmanın ilk on yıllık diliminde AIDS tanımlayan hastalığı olan ve olmayan olguların oranları sırasıyla %52,6 ve %47,4 bulunurken, ikinci on yıllık dilimde bu oranlar sırasıyla %11 ve %89 saptanmıştır (p=0,01) AIDS tanımlayan hastalıkların iki zaman dilimindeki sıklıkları ve olgularda tespit edilen hastalıklar, sırasıyla Şekil 16 ve 17'de verilmiştir.



Şekil 16. AIDS tanımlayan hastalıkların iki zaman dilimindeki sıklıkları



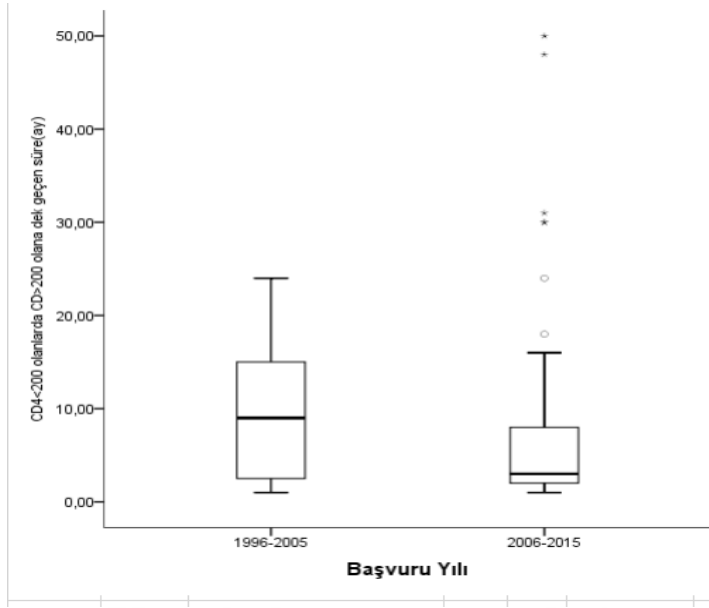
Şekil 17. Olgularda tespit edilen AIDS tanımlayan hastalıklar

Kliniğe başvurduğunda olguların %24,1'inin (s=104) CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ bulunmuştur. Olguların %86,5'inde (s=90) takip süresinde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ düzeyine ulaşırken, %13,5'inde (s=14) sayı bu düzeyin altında kalmıştır. CD4 T lenfosit sayıları <200 hücre/mm³ olup, takip süresinde >200 hücre/mm³ olanların iki zaman dilimi arasındaki sıklığı Tablo 28'de gösterilmiştir. İki on yıl karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı (p=0,003) bulunmuştur.

Tablo 28. Olguların takip süresinde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ bulunanların süresinde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ düzeyine çıkması oranlarının iki zaman diliminde dağılımı

Başvuru tarihi	CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ olup >200 hücre/mm ³ düzeyine çıkanlar		CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ olup >200 hücre/mm ³ düzeyine çıkamayanlar		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	8	57,1	6	42,9	14	100
2006- 2015	82	91,1	8	8,9	90	100

1996 - 2005 yılları arasında CD4 T lenfosit <200 hücre/mm³ olan olguların CD4 T lenfosit sayılarının >200 hücre/mm³ olmasına kadar geçen süre 9 ay (1-24), 2006-2015 yılları arasında ise bu süre 3 ay (1-50) bulunmuştur (Şekil 18). Birinci on yılda ilk başvuru anında olguların %62'sinde CD4 T lenfosit düzeyi >200 hücre/mm³ iken, tedavi başladıktan sonra bu oran %83'e yükselmiştir. İkinci on yılda ise ilk başvuru anında CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan olguların oranı, tedavi ile %75'ten %97'ye çıkmıştır.



Şekil 18. Çalışmanın iki on yıllık diliminde, başvuru anında CD4 T lenfosit <200 hücre/mm³ olan olgularda CD4 T lenfosit sayısının >200 hücre/mm³ olana dek geçen zaman

Tedavi uyumu açısından tedavi başlanan 406 olgu değerlendirilmiş, %87,2'sinde (s=354) tedavi uyumu gözlenirken, %11,6'sında (s=47) uyumsuzluk olduğu saptanmış, %1,2'sinde (s=5) de uyum ile ilgili verilere ulaşılamamıştır.

Antiretroviral tedavi kullanan 406 olgunun 32'sinde (%7,9) virolojik başarısızlık gelişmiştir. Virolojik başarısızlığın nedeni %59 (s=19) olguda antiretroviral tedavinin düzensiz kullanılması, %19'unda (s=6) da antiretroviral ilaçlara direnç olarak belirlenmiştir; olguların %22'sinde (s=7) başarısızlığın nedeni bilinmemektedir.

Olguların izlemi sırasında, verilerine ulaşılabilen 384 olgunun %60,8'inde (s=262) yan etki gelişmiştir. Bunların %60,2'si (s=231) hiperlipidemi, %10,2'si (s=39) kemik metabolizmasında bozukluk, %7,8'i (s=30) psikiyatrik bozukluk %4,4'ü (s=17) anemi, %3,6'sı (s=14) karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, %3,6'sı (s=14) böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk, %2,6'sı (s=10) gastrointestinal sistem (GİS) bozukluğu, %0,5'i (s=2) kas enzimlerinde bozukluk ve cilt lezyonları ve %0,3'ü (s=1) de nörolojik yan etkiler şeklinde ortaya çıkmıştır. En sık görülen yan etki olan hiperlipideminin yıllara göre dağılımı Tablo 29'da verilmiştir. İki zaman dilimi arasında hiperlipideminin görülme sıklığı açısından saptanan farkın anlamlı (p=0,44) olduğu görülmüştür.

Tablo 29. İki zaman diliminde hiperlipideminin görülme sıklığı.

Başvuru tarihi	Hiperlipidemi var		Hiperlipidemi yok		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1996-2005	14	93,3	1	6,7	15	100
2006-2015	248	67,2	121	31,8	369	100

Çalışmaya dâhil edilen olguların %40,6'sı (s=175) primer direnç açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü tarihlerde ülkemizde entegraz inhibitörü direnci bakılmadığı için olgular bu yönden değerlendirilememiştir. Olguların %7,4'ünde (s=32) PI, %3,2'sinde NNRTI ve %1,6'sında (s=7) NRTI grubu ilaçlara karşı direnç saptanmıştır. Gruplara göre en sık görülen mutasyonlar incelendiğinde, PI grubunda T74ST ve K20I mutasyonu, NNRTI grubunda E138A ve K103KV mutasyonu ve NRTI grubunda ise M41L ve M184V mutasyonunun en sık görülenler olduğu belirlenmiştir.

Takip süresinde olguların %7,4'ünde (s=32) tedavinin kesintiye uğradığı gözlenmiştir. Kesintinin nedenlerinin, %78,1'inde (s=24) uyumsuzluk, %9,4'ünde (s=3) ilaç yan etkisi, %6,3'ünde (s=2) ilacın bulunamaması, %3,1'inde (s=1) akut hepatit B gelişmesi ve %3,1'inde (s=1) de ilacın yanlış kullanılması olduğu anlaşılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen 86 kadın olgunun %12,8'i (s=11) takip süresi içinde gebe kalmıştır. On bir olgunun %27,3'ü (s=3) iki kez, %72,7'i (s=8) ise bir kez gebe kalmış, toplam gebelik sayısı 14 olmuştur. Tüm gebeliklerde doğum sezaryen ile gerçekleşmiştir. Olguların gebeliklerinde kullandıkları tedavi rejimleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Olguların gebeliklerinde kullandıkları tedavi rejimleri.

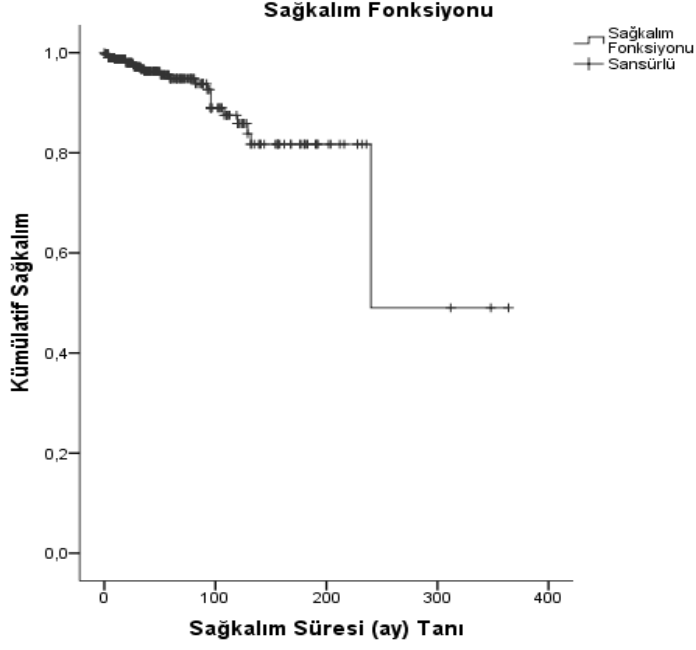
	Olgu sayısı	Tedavi rejimi
Gebelik	8 (57)	AZT/3TC + LPV/r
	1 (7,1)	TDF/FTC + LPV/r
	1 (7,1)	TDF/FTC + DVR/r
	1 (7,1)	AZT/3TC + NVR
	2 (14,2)	TDF/FTC + RAL
	1 (7,1)	TDF/3TC + LPV/r + RAL

AZT, zidovudin; DVR/r, darunovir/ ritonavir; FTC, emtristabin; NVR, nevirapin; LPV/r, lopinavir/ritonavir; RAL, raltegravir; TDF,tenofovir disoproksil fumarat;

Doğum sırasında gebelerin %42,8'ine (s=6) AZT infüzyonu uygulanmış, %42,8'ine (s=6) uygulanmamış, olguların %14,3'ünün (s=2) ise bilgilerine ulaşılamamıştır. Tüm yenidoğan bebeklere AZT ile profilaksi yapılmıştır. Zidovudin profilaksisi bebeklerin %14,3'üne (s=2) 4 hafta, %28,6'sına (s=4) 6 hafta, %7,1'ine (s=1) 16 hafta uygulanmıştır; %50'inde (s=7) süre bilinmemektedir. Zidovudinin 16 hafta uygulandığı olguda, ailenin bebeği doğumdan sonra randevu verilen günde klinik ziyaretine götürmediği ve hekime danışmadan ilacı bebeğe 16 hafta boyunca uygulamaya devam ettiği tespit edilmiştir. Bir gebelik, bebeğin HIV ile enfekte olmasıyla sonuçlanmıştır.

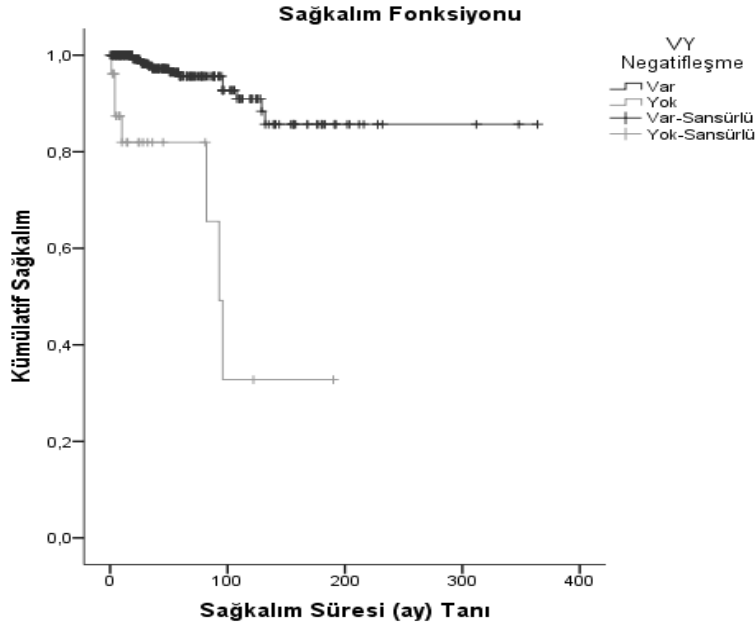
Olguların %6,5'i (s=28) ölmüştür. Ölümün %35,7'si (s=10) 1996-2005 yılları arasında, %64,3'ü (s=18) 2006-2015 yılları arasında olmuştur. Olguların %39,2'sinde (s=11) ölüm nedeni bilinmemektedir; %14,3'ü (s=4) lenfoma, %10,9'u (s=3) tüberküloz, %7,1'i (s=2) AIDS, %7,1'i (s=2) çoklu organ yetmezliği, %7,1'i (s=2) konjestif kalp yetmezliği, %3,8'i (s=1) lösemi, %3,8'i (s=1) diyabetik ketoasidoz, %3,8'i (s=1) aspirasyon nedeniyle hayatını kaybetmiş, %3,8'i (s=1) de vurularak ölmüştür. Ölüm nedeni bilinen 17 olgunun % 52,9'u (s=9) AIDS ile ilişkili, %47,1'i ise (s= 8) AIDS dışı nedenlerden ölmüştür.

Çalışma süresi boyunca takip edilen/verilerine ulaşılabilen 411/431 olgunun tahmini sağkalım ortalaması 272 ay (%95 GA 225 ila 320) bulunmuştur (Şekil 19).



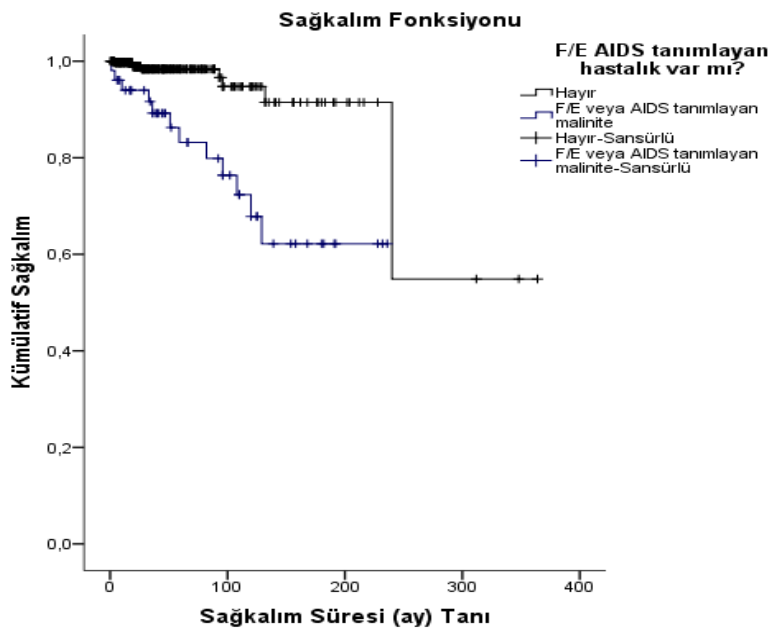
Şekil 19. Tüm grupta ortalama sağkalım süresi.

HIV RNA değerlerine ulaşılabilen toplam 379/431 olgu sağkalım süresi açısından değerlendirilmiştir. HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyin altına inen olguların tahmini sağkalım ortalaması 325 ay (%95 GA 302 ila 348) iken, HIV RNA düzeyi negatifleşmeyen olguların tahmini sağkalım ortalaması 107 ay (%95 GA 66 ila 148) bulunmuş, iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,00$) bir fark olduğu saptanmıştır (Şekil 20).



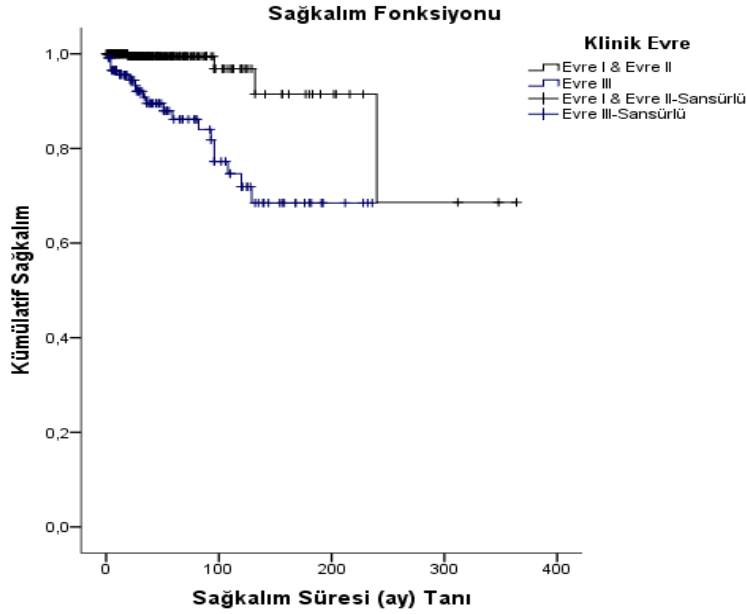
Şekil 20. HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyin altına inen ve inmeyen olgularda sağkalım

Dört yüz on olgu AIDS tanımlayan hastalığın sağkalım süresine etkisi açısından değerlendirilmiştir. AIDS tanımlayan hastalığı olanların tahmini sağkalım ortalaması 175 ay (%95 GA 146 ila203) ve AIDS tanımlayan hastalığı olmayanların tahmini sağkalım ortalaması 295 ay (%95 GA 244-346) bulunmuştur; iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,00$) bir fark bulunmuştur (Şekil 21).



Şekil 21. AIDS tanımlayan hastalığı olan ve olmayan olgularda sağkalım süresi

Klinik evrelemesi yapılabilmış 407 olgu, klinik evrenin sağkalım süresine etkisi açısından değerlendirilmiştir. CD4 T lenfosit sayıları >200 hücre/ mm^3 olan olgularda tahmini sağkalım süresi 314 ay (%95 GA 260 ila 367), CD4 T lenfosit sayıları <200 hücre/ mm^3 olanlarda ise 184 ay (%95 GA 163 ila 204) bulunmuştur; iki grup arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,00$) bir fark bulunmuştur (Şekil 22).



Şekil 22. Klinik evrelerine göre olguların sağkalım süresi.

5. Tartışma

Bu tez çalışması, HIV ile enfekte olguların sayısının 2006-2015 yılları arasındaki 10 yıllık dilimde, 1996-2005 yılları arasındaki 10 yıllık dilime göre on kat arttığını ve antiretroviral tedavi yaklaşımının bu iki zaman diliminde önemli ölçüde değişikliğe uğradığını ortaya koymuştur. Türkiye'deki ilk olgu 1985 yılında bildirilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HIV ile enfekte bireylerin izlemine 1986'da Türkiye'de bildirilen ikinci olgu ile başlamış ve o tarihten bu yana HIV alanında önde gelen kliniklerden biri olmuştur.

HIV dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya halen devam etmektedir. Önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen dünyada her yıl milyonlarca insan HIV ile enfekte olmaktadır. 2010'dan bu yana yeni HIV enfeksiyonlarının sayısında %16 ve 2005 yılında en yüksek düzeye ulaşmış olan AIDS ile ilişkili ölümlerin sayısında da %48 azalma sağlanmıştır. Bölgelere göre Doğu ve Güney Afrika'da yıllık yeni gelişen HIV enfeksiyonlarının sayısında %29, Asya ve Pasifik'te %13, Batı ve Orta Afrika'da %9, Batı ve Orta Avrupa ile Kuzey Amerika'da %9, Karayipler'de %5 ve Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da %4 oranında düşüş olmuştur (35).

Gelişmiş ülkelerde yeni olgu sayısı ve ölüm oranlarının azalmasına rağmen, Doğu Avrupa ve Orta Asya ülkelerinde insidans hızı halen yüksektir. Özellikle Türkiye'nin de içinde bulunduğu Orta Avrupa ülkelerinin epidemiyeye katkısı, bu bölgelerde yeni olgu sayısının az olması nedeniyle az gibi görünmekle birlikte, 2007 ile 2016 arasındaki on yıl içinde, bu bölgedeki yeni tanı sayılarında %42 artış olmuştur; bu artış, Batı ve Doğu Avrupa'da aynı on yıllık aralıkta gözlenen değişim oranlarının (sırasıyla -%23 ve %23) çok üzerindedir (4). Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan Orta Avrupa bölgesine dâhil olan ülkelerin arasında üç ülke, 2005-2014 yılları arasında bildirilen yeni olguların >%70'inden sorumlu bulunmuştur; bunlar sırasıyla Polonya (%29), Türkiye (%22) ve Romanya'dır (%20). Ayrıca hem resmi rakamlar, hem de Türkiye'den yapılan yayınlar, son yıllarda Türkiye'de gözlenen hızlı artış doğrular niteliktedir (39,40).

Çalışmaya dâhil edilen kohorttaki olguların büyük çoğunluğunun erkek olduğu ve erkek sayısının ikinci on yıllık dilimde önemli ölçüde artmış olduğu dikkati çekmektedir. Bu eğilim,

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın resmi verileri ile de örtüşmektedir (39). Epideminin başından beri erkek cinsiyetin egemen olmasına rağmen, yıllar içinde erkek sayısının arttığı, kadın sayısının ise azaldığı bilinmektedir.

Çalışmada elde edilen bir diğer önemli bulgu, bulaş yollarının da zaman içinde önemli ölçüde değişmiş olmasıdır. İkinci on yıllık dilimde kan yoluyla bulaş ve heteroseksüel ilişki ile bulaş anlamlı düzeyde azalırken, erkekler arasında seks yoluyla bulaş dikkati çekecek ölçüde artmıştır. Bu eğilim, T.C. Sağlık Bakanlığı verilerinde de görülmekle birlikte, Türkiye'de yapılmış kohort çalışmalarında daha bariz bir şekilde ortaya çıkmaktadır. 2011 ile 2015 yılları arasında heteroseksüel yolla ve erkek erkeğe seks ile bulaşma oranları sırasıyla %53,9 ve %27,5 bulunmuştur (40); aynı dönem için T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ise heteroseksüel bulaşma oranı %42, erkekler arasında seks ile bulaşma oranı %11,4'tür. Bulaş yolu bilinmeyenlerin oranı yukarıdaki çalışmada %12,5 iken T.C. Sağlık Bakanlığı verilerinde %42,7'dir. Benzer şekilde, HIV-TR kohortunda da 2011-2012 yılları arasında yeni tanılar arasında heteroseksüel bulaşma oranı %62,7, erkek erkeğe seksle bulaşma oranıysa %22,6 bulunmuştur (159). Orta Avrupa ülkeleri arasında, 2005 ile 2014 yıllarını kapsayan on yıllık dönemde erkeklerle seks yapan erkekler arasında yeni HIV enfeksiyonu tanılarının sayısının en çok arttığı ülke, 10 kat artışla Türkiye olmuştur (36). Erkekler arasında seksin damgalanma gerekçesi olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (160). Ülkemizde bu konuda bir çalışma bulunmamakla birlikte, yeni tanı almış erkek olguların sayısının son yıllarda hızla artması ve resmi rakamlarla gerçek yaşam verilerinin örtüşmüyor olması, bulaşmada erkekler arasında seksin, bilinenden daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, iki on yıllık dilim karşılaştırıldığında, ikinci on yıllık dilimde yeni başvuran olguların CD4 T lenfosit sayılarının, ilk on yıllık dilimle kıyaslandığında, anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuş olması, evre 1 ve 2 düzeyindeki olgular artarken, evre 3 düzeyindeki olguların azalması ve AIDS tanımlayıcı hastalıkların oranında anlamlı bir düşüş saptanması, HIV ile yaşayan bireylere son yıllarda daha erken tanı konulduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde, CD4 T lenfosit sayısına göre geç ve ileri evrede tanı alanların oranları da ikinci on yıllık dilimde anlamlı ölçüde düşmüştür. Ancak buna rağmen, halen yeni tanı alan olguların yaklaşık yarısında tanı anında CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm³ düzeyindedir; olguların yaklaşık üçte birinde ise hastalık ileri evrededir. Türkiye'de yapılmış diğer

çalışmalarda da geç tanı oranlarının %48-52,4, ileri evrede tanı alma oranlarının %24-31 olduğu bildirilmiştir; bir başka deyişle, HIV pozitif olgular halen yeterince erken dönemde tanı alamamaktadır (159). Bu sorun sadece ülkemiz için değil, tüm Avrupa bölgesi ve ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Avrupa ve yakın ilişkilerinin olduğu Doğu Avrupa bölgeleri için de geçerlidir. European Centers for Disease Control 2016 verilerine göre tüm Avrupa bölgesinde geç tanı oranı %51 (4).

UNAIDS, 2014 yılında HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınması amacıyla zorlu hedefler belirlemiştir. 90-90-90 olarak anılan bu hedefler, 2020 yılına dek dünya üzerinde HIV ile yaşayan bireylerin %90'ına tanı konmasını, tanı alanların %90'ının antiretroviral tedavi kullanmaya başlamasını ve tedaviye başlayanların da %90'ında virolojik baskılanmanın elde edilmesini öngörmektedir (6). Bu hedeflere ulaşıldığı takdirde, 2030 yılına dek yeni tanı sayısının yılda <200.000, AIDS ile ilişkili ölüm sayısının yılda <200.000 olması, HIV ile ilgili ayrımcılığın da tamamen ortadan kalkması beklenmektedir (7).

Ülkemizde resmi rakamlara göre 1985 yılından bu yana bildirilmiş olgu sayısı Aralık 2017 yılı itibariyle 17.884'tür (39). Ancak matematiksel modelleme çalışmaları, gerçek sayının bunun iki katı kadar olabileceğini ortaya koymaktadır (161,162). Bu anlamda, son yıllarda HIV ile yaşayan bireylere geçmiştekine göre daha erken tanı koyabilmemize karşın, 90-90-90 hedeflerinin ilk adımı olan tanı aşamasında ülkemizin hedefin çok uzağında olduğu açıktır.

Öte yandan, çalışmaya dâhil edilen olgularımızın büyük çoğunluğuna (~%94) antiretroviral tedavi başlanmıştır. Antiretroviral tedavinin amacı, virüs yükünü maksimum düzeyde ve uzun süre baskılamak, immünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve istenen düzeyde tutmak ve dolayısıyla HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltarak yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmaktır (163). Antiretroviral tedavi, özellikle de 1996 yılında ilk PI grubu ilacın kullanıma sunulmasıyla birlikte yaygın olarak kullanılmaya başlanan karma ART, HIV enfeksiyonunu yönetilebilir bir kronik durum haline dönüştürmüştür; ayrıca düzenli kullanılan ART'nin, HIV bulaşının önlenmesinde de önemli ölçüde etkili olduğu grlmştr (3).HIV enfeksiyonunun izlem ve tedavisine ilişkin kılavuzlarda antiretroviral tedaviye başlama konusundaki öneriler, kullanılan antiretroviral ilaçların özellikleri, yan etkileri,

olguların tedaviye uyumları, CD4 T lenfositisi sayısı ve eşlik eden yandaş ve fırsatçı enfeksiyonlar dikkate alınarak zaman içinde pek çok kez değiştirilmiştir. 2007 yılından önceki kılavuzlarda, tedavi başlamak için en önemli ölçütün, CD4 T lenfositisi sayısının <200 hücre/mm³ bulunması olduğu bilinmektedir (164). Bunun başlıca nedeni, o yıllarda kullanılmakta olan ilaçların yan etkilerinin, olguların tedaviyi bırakma kararı vermesine neden olacak kadar fazla ve tablet sayılarının çok olması nedeniyle kullanımlarının zor olmasıdır (165). Bu nedenle, geçmiş yıllarda tedavi başarısızlığı ve antiretroviral ilaçlara sekonder direnç gelişme oranları, günümüzdekine oranla daha yüksektir (166).

Daha sonra yapılan çalışmalarda bu düzeyin müdahale için çok geç olduğu anlaşılmış ve 2007 yılından sonra ART başlamak için CD4 T lenfositisi sınır değeri 350 hücre/mm³ düzeyine çekilmiştir. Çalışmamızda, ilk on yıllık dilimde olguların büyük çoğunluğunda (~%87,5), kılavuzlardaki öneriler uyarınca, CD4 T lenfositisi dikkate alınarak ya da olgunun AIDS aşamasında olması nedeniyle ART başlandığı dikkati çekmektedir.

İlk kez 2012 yılında ABD Department of Health and Human Sciences (DHHS) Kılavuzu'nda CD4 T lenfositisi sayısına bakılmaksızın tüm HIV pozitif olgulara ART başlanması önerisi, BIII kanıt düzeyiyle yer almıştır. European AIDS Clinical Society (EACS) kılavuzunun 2011-2014 yılları arasında kullanımda olan 6.1 sürümünde bu öneri yer almamaktadır (167). 2015 yılında yayımlanan START (153) ve TEMPRANO-ANRS çalışmalarında (168) elde edilen bulguların, CD4 T lenfositisi sayısına bakılmaksızın ART başlanmasının, AIDS ile ilintili olayların ortaya çıkmasını anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymasının ardından ise tüm kılavuzlar, HIV pozitif olgularda CD4 T lenfositisi sayılarına bakılmaksızın tedaviye başlanması önerisini benimsemişlerdir. CD4 T lenfositisi sayısı ne olursa olsun ART başlama önerisi, 2013 Türkiye kılavuzunda yer almıştır ve o tarihten bu yana, ülkemizde tanı alan HIV ile enfekte bireylere, CD4 T lenfositisi sayısına bakılmaksızın ART başlanmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda tedavi sırasıya ; hastaların %31.7, %55 ve % 83'de CD4 sayı dikkate (CD4 sayı <350 hücre/mm³) alınarak başlanmıştır (169-171). Çalışmamızın ikinci on yıllık diliminde CD4 T lenfositisi sayısından bağımsız olarak ART başlanan olguların sayısı anlamlı ölçüde artmıştır. Öte yandan, Orta ve Doğu Avrupa'dan 24 ülkeyi kapsayan bir araştırmada, 2015 yılında

kılavuzların önerilerinde bu değişiklikler yapıldıktan sonra dahi, çalışmaya katılan ülkelerin yarısından fazlasının (14/24) ART başlamak için belirli bir CD4 T lenfosit seviyesini beklemek zorunda olduğu tespit edilmiştir (5). Ancak son yıllarda, 90-90-90 hedefleri doğrultusunda olumlu gelişmeler elde edilmiştir. European Centers for Disease Control, tüm Avrupa bölgesinde 2014 yılında CD4 T hücresinden bağımsız olarak ART başlayan ülke sayısının 4 olduğunu bildirirken, 2016'da bu sayı 30'a yükselmiştir. Çalışmamız, Ege niversitesi kohortunda her iki zaman diliminde de Avrupa ve Amerika kılavuzlarındaki tedavi başlama kriterlerinin yakından takip edildiğini ve önerilere uyulduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca kohortta tedavi başlama oranının (%94,2), 90-90-90 hedeflerinin ikincisi olan, HIV tanısı alanların %90'ına tedavi başlama hedefinin üzerinde olması memnuniyet vericidir.

Antiretroviral tedavi ile virolojik ve immünolojik başarının elde edilmesi için güçlü, yan etkisi az ve kolay kullanılan bir ART rejiminin seçilmesi ve hastanın tedavi rejimine tam uyması gerekmektedir. 1995 yılına kadar olan dönemde NNRTI grubundan ilk antiretroviral ilaç olan ZDV tek başına ya da aynı gruptan ddI veya ddC ile ikili tedavi şeklinde kullanılmıştır (138). Her ne kadar ikili tedavilerin tek başına ZDV tedavisinden üstün olduğu, çift ilaçlı rejimlerin hastalık progresyonunu önlemede ve sağkalımı artırmada daha faydalı olabileceği gösterilmişse de, virüsün hem tekli hem de ikili kullanılan ilaçlara hızla direnç kazanması nedeniyle bu yaklaşımlar virolojik başarısızlık ile sonuçlanmıştır (172). 1995 yılında PI ve 1996 yılında ise NNRTI grubundan ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte, iki NRTI ilaçtan oluşan bir omurgaya PI veya NNRTI grubundan bir ilacın eklenmesiyle oluşturulan karma rejimlerin, virolojik başarı ve sağkalım açısından tekli ve ikili rejimlerden daha üstün olduğu gösterilmiş ve HIV tedavi kılavuzlarında bu rejimler standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmiştir (173).

Çalışmamızda, ilk on yıllık dilimde en çok tercih edilen omurga rejimi, o dönem için altın standart olarak kabul edilen ZDV/3TC karma preparatı olmuştur. 2003 yılında TDF'nin 2004 yılında da FTC'nin FDA onayı almasının ardından, TDF/FTC de omurga rejimleri arasında yer almaya başlamıştır. Çeşitli alışmalarda TDF/FTC'nin ZDV/3TC'den daha etkin ve yan etkilerinin de daha az olduğu kanıtlandıktan sonra (174), 2009 yılından itibaren TDF/FTC

kombinasyonu omurga rejimi olarak altın standart olmuş ve kılavuzlarda ilk önerilen preparat olarak yerini almıştır (175,176). Bu öneriyle uyumlu bir biçimde, Ege Üniversitesi kohortunda da ikinci on yıllık dilimde TDF/FTC, ülkemizdeki diğer kohortlardakine benzer şekilde (159,177), büyük çoğunlukla (%87) tercih edilen preparat olmuştur. Ülkemizden aynı dönemde yapılan çalışmalarda PI temelli rejimler (sırasıyla %62, %67,8), NNRTI temelli rejimlere (sırasıyla %38, %32,2) göre daha fazla tercih edilmiştir (170,178,179). Aynı şekilde Ege Üniversitesi kohortunda da ilk on yıllık dönemde hastaların yarısından fazlasında (%51) PI, yaklaşık %35'inde de NNRTI temelli rejimler kullanılmıştır. Proteaz inhibitörü temelli rejimler, PI grubundaki ilaçların direnç bariyerinin yüksek olması sayesinde, düzensiz kullanılmaları durumunda dahi virüsün bu ilaçlara direnç geliştirmemesi nedeniyle önemli bir avantaja sahiptirler (122). Ayrıca, CD4 T lenfosit sayılarında NNRTI temelli rejimlere kıyasla daha iyi bir yükselme sağlamaktadırlar (180,181). Ülkemizden yapılan bir çalışmada, PI ve NNRTI temelli rejimlerin CD4 T lenfosit sayılarını yükseltme açısından anlamlı fark oluşturmadığı saptanmış (170), başka bir çalışmada ise PI temelli rejimler kullanıldığında CD4 T lenfosit sayılarının, NNRTI temelli rejimlere kıyasla daha fazla arttığı bildirilmiştir (177).

Çalışmanın ilk on yıllık diliminde, altıncı ayda HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inme oranının hayli düşük olduğu dikkati çekmektedir. Benzer tarihlerde (sırasıyla 2003-2015; 2011-2012 ve 1993-2008) ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer değerlerin (%55,4-68) elde edildiği dikkati çekmektedir (170,177). Bunun olası nedenlerinden biri, o tarihte kullanılan ilaçların yan etkilerinin fazla, kullanımlarının zor olması ve geçmiş yıllarda ilaca erişimde güçlükler yaşanmış olmasıdır (170). Ayrıca, olguların o yıllarda günümüzdekine kıyasla daha geç evrede başvurmalarının da virolojik yanıt üzerinde olumsuz etkileri bulunması olasıdır (177). Benzer tarihlerde ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda da virolojik başarı oranları %70-80 civarındadır (182,183) ve virolojik yanıtı etkileyen en önemli faktörün ilaç yükü olduğu belirtilmiştir (183). Öte yandan, ilk on yıllık dönemde toplam izlem süresi içinde HIV RNA ölçümlerinin saptanabilir düzeyin altına inme oranının, tedavinin 6. ayında HIV RNA düzeyinin negatifleşme oranından çok daha yüksek (sırasıyla %66,7 ve %25) olması, bazı olgularda negatifleşmenin uzun zaman aldığı düşünmektedir. Bunun pek çok nedeni olabilir. Öncelikle, başlangıçtaki viral yükü çok yüksek olan olgularda HIV RNA ölçümünün negatifleşmesi uzun zaman almakta, bazen bir yılı bulabilmektedir(184). İkincisi, ilaçların yan etkileri nedeniyle düzensiz kullanılmış olması da virolojik baskılanmanın

gecikmesine neden olabilir (185). Nitekim olguların yaklaşık yarısında yan etki, kullanım zorluğu veya düzensiz kullanım nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştır. Sonuç olarak, ister PI, isterse NNRTI temelli rejimler seçilsin, ilk on yıllık dilimde virolojik başarı oranları, benzer dönemde yapılmış çalışmalardakine yakın bulunmuştur (177,179,183).

STARTMRK (187) çalışmasının 2009 yılında yayımlanan bulguları, virolojik baskılanmanın elde edilmesinde INSTI grubunun ilk üyesi olan RAL'in, EFV'den daha üstün ve yan etkilerinin daha az olduğunu ortaya koymasının ardından RAL, 2009 yılında DHHS (145) ve 2011 yılında ise EACS (146) rehberine, 2 NRTI omurgasına ek olarak birinci seçenek tedavide kullanılmak üzere eklenmiştir. Bunun ardından, 2012 yılında INSTI grubunun ikinci ilacı olan EVG ve 2013 yılında da üçüncü ilaç DTG FDA tarafından onaylandıktan sonra, 2014 yılında bu iki ilaç EACS (152) ve DHHS (153) kılavuzlarında yerini almıştır. Çalışmamızın ikinci on yıllık diliminde, bu öneriler doğrultusunda, INSTI temelli rejimlerin (%14,2) kullanılmaya başlandığı görülmüştür.

Çalışmanın ikinci on yıllık diliminde, tedavinin altıncı ayında ve toplam takip süresi içinde virolojik başarı oranlarının, ilk on yıllık dilimdekine kıyasla anlamlı ölçüde yükselmiş olduğu, hatta UNAIDS'in 90-90-90 hedeflerinin son basamağındaki hedefin ötesine geçmiş olduğu dikkati çekmektedir. Son yıllarda kullanıma giren yeni ilaçların, geçmişte kullanılanlara göre yan etkilerinin ve tablet sayılarının daha az ve doz aralıklarının daha uzun olmasının, özellikle de INSTI grubundan ilaçların, birden çok molekülü tek tablette toplayan formülasyonlarının, tedaviye uyum oranlarını artırmak suretiyle bu başarıda önemli bir payı olduğu söylenebilir. (186,187)

Ayrıca, Ege Üniversitesi kohortundaki olguların önemli bir bölümünün (~%69) lise ve üzerinde eğitim düzeyinde olmalarının da tedaviye uyum ve virolojik başarı oranlarını artırmış olması olasıdır (188).

İkinci on yıllık dönemde virolojik başarının artmasına katkıda bulunmuş olması olası bir başka önemli faktör de, bu dönemde başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayılarının ilk on yıllık döneme kıyasla daha yüksek olmasıdır. Başlangıçtaki CD4 T lenfosit düzeyi yüksek olan olgularda virolojik başarı elde etme oranlarının, CD4 T lenfosit düzeyi düşük olanlara göre daha fazla

olduğu ve CD4 T lenfosit sayısının, klinik ilerlemeyi ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. (189,190)

Çalışma kohortundaki olguların ortanca sağkalım süresi 272 ay bulunmuştur (% 95 GA 225 ila 320). Çeşitli çalışmalarda bu süre 108-226 ay arasında değişmektedir (191,192). HIV/AIDS ile yaşayan olguların sağkalım süresini etkileyen en önemli faktörlerin, CD4 T lenfositlerinin sayısının düşük olması, eşlik eden AIDS ile ilintili olaylar, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve ileri yaş olduğu bildirilmektedir (191,193). Hastaların mortalite açısından değerlendirildiği bir çalışmada, ölüm gelişen tüm hastaların CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olduğu ve ölümlerin yarısının ilk 3 ayda geliştiği görölmüştür (194). Tedavi başlangıcında CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olmasının sağkalım süresini kısalttığı çeşitli çalışma sonuçlarıyla doğrulanmıştır (195).

Bir diğer çalışmada ise CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda tedavi başlandıktan sonraki ilk 3 ayda mortalite oranlarının arttığı, takip süresinde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ düzeyine çıktığında ise mortalite oranlarının eşitlendiği görölmüştür. (196). Ege Üniversitesi kohortunda, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan ve AIDS tanımlayan hastalığı bulunan olguların sağkalım sürelerinin, CD4 T lenfosit sayısı daha yüksek olan ve AIDS tanımlayan hastalığı bulunmayanlara göre anlamlı ölçüde daha kısa olduğu görölmüştür. En uzun sağkalım ise CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olan ve AIDS tanımlayan hastalığı olmayan grupta saptanmıştır. Mortalite daha sıklıkla tedavi başlanmamış ve CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan olgularda, tedavi başlandıktan sonraki ilk 3-6 ay içinde olmaktadır (194,197). Ancak bir çalışmada, tanıdan 10 yıl sonra başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan olgularda sağkalımın (%46), >200 hücre/mm³ olanlardakine göre (%77) çok daha kısa olduğu saptanmıştır (195). Sonuç olarak başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısının, hem kısa hem de uzun vadede sağkalımı olumsuz etkiliyor olması, erken tanının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Karma antiretroviral tedavinin kullanıma girmesinden sonra kısa sürede immünolojik ve virolojik yanıt sağlandığı için sağkalım süresi artmış, ölüm oranları ise azalmıştır. Örneğin, Kore ve ABD'de başlangıçtaki CD4 T lenfosit düzeyleri <200 hücre/mm³ olan olgularda karma antiretroviral tedavi ile sağkalım süreleri sırasıyla 3,6 ve 2,7 yıldan 13 yıla yükselmiştir (198,199)

CD4 T lenfositlerinin sayısının, antiretroviral tedavinin ilk yılı içinde 50-150 hücre/mm³ düzeyinde yükselmesi beklenmektedir (200). Yapılan çalışmalarda, ortanca CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan olguların tedaviden sonraki 6. ve 12. aydaki takiplerinde sayının >200 hücre/mm³ düzeyine yükseldiği görülmüştür (201,202). Ege Üniversitesi kohortunda CD4 T lenfosit sayısı başlangıçta <200 hücre/mm³ olup, takip süresinde bu değerin üzerine yükselen olgu sayısı, ikinci on yıllık dilimde, birinci on yıllık dilimdekine göre daha yüksek bulunmuş ve bu yükselme daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Bu farkın da kullanılan tedavi rejimlerinin değişmesi ile birlikte daha hızlı bir virolojik yanıtın elde edilmesine ve ilaca uyumun daha yüksek düzeyde olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ikinci on yıllık dönemde başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayılarının ilk on yıllık dilimdeki olgulara göre daha yüksek olmasının da bu sonucun elde edilmesine katkısı olmuş olabilir.

Antiretroviral tedavi alan olgularda çeşitli nedenlerle tedavi rejiminin değiştirilmesi gerekebilir. Değişikliğin başlıca nedenleri virolojik başarısızlık, hastanın talebi, yan etki, rejimin basitleştirilmesi, eşlik eden hastalıklar, gebelik ve ilaçlar arasındaki etkileşimden kaçınmaktır (203). Ege Üniversitesi kohortunda olguların %39,4'ünde tedavi rejiminde değişiklik yapılmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, tedavi alan olguların %15,4-32,1'inde ART rejiminin değiştirildiği bildirilmektedir; (177,179) 2011-2017 HIV-TR kohortunda hastaların %12,6'sında ilaç değişikliği yapılmıştır (204). Tedavi değişikliğinin en sık nedeni, hem ülkemizde hem de başka ülkelerde yapılan çalışmalarda olduğu gibi, yan etkiler olmuştur (177,179,204-207). İlaç değişikliği oranlarının yüksek olmasının, yan etki oranları daha fazla olan PI temelli rejimlerin kohortumuzda yüksek oranda kullanılmasıyla bağlantılı olması muhtemeldir.

Günümüzdeki ART rejimlerinin başarı oranlarının yüksek olması sayesinde HIV enfeksiyonu artık kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu durum, HIV ile yaşayan bireylerin daha uzun yaşamasına ve yaşlanmasına olanak tanımaktadır (3). Sonuç olarak, antiretroviral ilaçların uzun süre kullanılmasına ve yaşlanmaya bağlı istenmeyen olaylar ortaya çıkmaktadır. Ege Üniversitesi kohortunda istenmeyen olayların görülme sıklığı (%60,8), başka çalışmalarda bildirilen oranlara (%41,7, 72) göre hayli yüksek bulunmuştur. (185,204) Bu istenmeyen olayların ilaç yan etkisi mi yoksa zeminde bulunan çeşitli hastalıklara mı bağlı olduğu analiz edilmemiştir. En sık rastlanan istenmeyen olay olan hiperlipideminin, antiretroviral ilaçlara bağlı olabileceği gibi, olguların önemli bir bölümünde saptanan sigara ve alkol kullanma,

yanlış beslenme, hareketsiz yaşam gibi faktörler nedeniyle de gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Yan etkilerin niteliği ve görülme sıklığı, tercih edilen ART rejimine ve tedavi süresine göre her çalışmada farklıdır. Örneğin, hiperlipidemi oranları ülkemizdeki bazı çalışmalarda %32, 59 (208,209) başka ülkelerde %42-74 arasında bildirilmiştir (210,211). Kohortumuzda hiperlipideminin ardından %10,5 ile kemik metabolizmasında bozukluk gelmektedir. Bununla ilgili de farklı oranlar bildirilmektedir; örneğin ülkemizde yapılmış bir çalışmada bu oran %84'tür (212). Ülkemiz dışında yapılan bir çalışmada ise ART alan hastalarda osteopeni %61.1, osteoporoz ise %25 oranında saptanmıştır (213). Hiperlipidemi ve kemik metabolizmasında bozukluğun bu denli yaygın olması, dislipidemiye neden olan PI grubu ilaçların (214) ve kemik metabolizmasını bozan TDF'nin (215) kohortumuzda yüksek oranda ve uzun süreli kullanılmış olmasına bağlı olabilir.

Fırsatçı enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonunun seyri sırasında, genellikle CD4 T lenfositlerinin sayısının belli bir düzeyin altına inmesiyle birlikte ve çoğu kez de hastalığın son aşamasında ortaya çıkar; bu enfeksiyonlar, HIV ile yaşayan bireylerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında önemli bir yer tutmuştur (111,169). Karma ART kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde ölüm oranları düşmüş, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi artmıştır; fırsatçı hastalıklar günümüzde daha çok tedavi almamış ya da henüz tanı konulmamış hastalarda ortaya çıkmaktadır (216). Çalışmamızda en sık görülen fırsatçı enfeksiyon TB (%38) olmuştur. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda da bu oran %10,9-25 arasında değişmektedir. HIV/AIDS ile TB arasında çok yakın bir ilişki tespit edilmiş olup, dünya genelinde TB hastalarının %12'sinin HIV pozitif olduğu ve TB ile ilişkili ölümlerin %22,5'inin HIV ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Diğer fırsatçı enfeksiyonlardan farklı olarak TB'de, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde TB ortaya çıkabilmekle beraber, immün yetmezlik ilerledikçe gelişme riski artmaktadır (203). Antiretroviral tedavi kullanımı TB insidansını hızlı ve belirgin bir şekilde azaltsa da, HIV ile enfekte olan kişilerde TB gelişme riski, genel popülasyonla kıyaslandığında daha fazladır (216).

HIV ile enfekte bireylerde Hepatit B ve C ve sifiliz gibi benzer yolla bulaşan cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların sık görüldüğü bilinmektedir. Ege Üniversitesi kohortunda hepatit B ve C prevalansının HIV negatif toplumdakine benzer olduğu dikkati çekmektedir (40).

Özellikle Hepatit C prevalansının düşük olması, ülkemizde damar içi madde bağımlılığı oranlarının yüksek olmamasına bağlanabilir.

Ege Üniversitesi kohortunda toplam 20 yıllık süre içinde biri hariç tamamı HIV negatif olan 14 bebek doğmuştur. Pozitif olan bebeğin annesinin doğum sırasında HIV RNA düzeyinin 100 kopya/mL olduğu, doğumunu sezaryen ile yaptığı, doğum sırasında ZDV infüzyonu ve doğumdan sonra bebeğe ZDV profilaksisi uygulandığı başka bir yayında bildirilmiştir (217). Olgunun doğumdan kısa süre önce yaygın varisella enfeksiyonu geçirmiş olmasının plazmadaki HIV RNA düzeyini yükselttiğini ve bebekte enfeksiyonun doğumdan önce edinilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Karma ART, virolojik baskılanmayı sağlayıp, CD4 T lenfositlerinin sayısını artırmak suretiyle fırsatçı hastalıkların gelişme oranlarının önemli ölçüde azalmasını sağlamıştır (218-220). Ancak, virolojik baskılanma sağlanmış ve CD4 T lenfosit sayısı yükselmiş olgularda da fırsatçı hastalıkların gelişebildiği, hatta ART başlandıktan yıllar sonra bile bu hastalıkların ortaya çıkabildiği bildirilmektedir (220,221). Yapılan bir çalışmada, ART başlanmadan önce gelişmiş olan fırsatçı enfeksiyonların ve CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olmasının, sağkalım süresini olumsuz etkilediği görülmüştür (222). Ege Üniversitesi kohortunda ikinci on yıllık dilimde AIDS tanımlayan fırsatçı hastalıkların sayısının ilk on yıllık dilime göre önemli ölçüde azalmış olmasına karşın, olguların ölüm nedenleri kıyaslandığında, AIDS ile ilişkili olan ve olmayan hastalıklar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Ege Üniversitesi kohortunda mortalite oranı (%6), Türkiye'den bildirilen olgu serileri ile kıyaslandığında (%8,3-36) hayli düşüktür. Mortalite oranları yüksek olan çalışmalarda hastaların çoğunun geç evrede başvurduğu ve tedavi seçeneklerinin daha az olduğu 2000 öncesindeki yılları kapsadığı görülmüştür (179,223,224). Çalışmamızda, CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması, viral yükün baskılanmaması ve AIDS ile ilişkili olayların varlığı sağkalım üzerinde etkili bulunmuştur.

6. Sonuç ve Öneriler

- Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran olguların sayısı yıllar içinde, dünya genelinde olduğu gibi artış göstermiştir.
- Hastalığın yayılmasında en önemli bulaş yolunun hala cinsel yol olduğu, ancak erkekler arasında seks ile bulaşmanın son yıllarda belirgin ölçüde arttığı tespit edilmiştir.
- Hastalar, geçmiş yıllardakine göre daha erken dönemde tanı almaktadır; ancak halen geç tanı oranı hayli yüksektir.
- Yeni tanı alan olguların yaşı giderek düşmektedir.
- Yan etkileri daha az ve kullanımları daha kolay olan yeni antiretroviral ilaçların kullanıma sunulması ve ART'ye geçmiştekine göre daha erken dönemde başlanıyor olması, son yıllarda virolojik başarının artmasını ve gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonların önlenmesini sağlayarak mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamıştır.
- CD4 T lenfosit sayısı, virolojik baskılanma durumu ve AIDS ile ilintili olaylar sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak Ege Üniversitesi kohortunda HIV/AIDS ile yaşayan bireylerin izlem ve tedavisi, kılavuz önerileri ile uyumlu bir biçimde yapılmaktadır. Takibe alınan olguların takipte kalma oranları, özellikle son on yıl içinde UNAIDS tarafından öngörülen hedeflere ulaşmış görünmektedir. Tedavi başlama ve virolojik başarı elde edilme oranları ise ikinci on yıllık dilimde UNAIDS hedefinin üzerindedir.

7. Kaynaklar

1. Hymes, K., Greene, J., Marcus, A., William, D., Cheung, T., Prose, N., ... & Laubenstein, L. (1981). Kaposi's sarcoma in homosexual men a report of eight cases. *The Lancet*, 318(8247), 598-600
2. Friedman-Kien, A. E., Laubenstein, L., Marmor, M., Hymes, K., Green, J., Ragaz, A., ... & Weintraub, M. (1981). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 30(25), 305-8.
3. Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., ... & Godbole, S. V. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England journal of medicine*, 365(6), 493-505
4. European Centre for Disease Prevention and Control/ HIV/AIDS Surveillance in Europe 2017 -2016 Data [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control.
https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf
5. Gokengin, D., Oprea, C., Begovac, J., Horban, A., Zeka, A. N., Sedlacek, D., ... & Bukovinova, P. (2018). HIV care in Central and Eastern Europe: How close are we to the target?. *International Journal of Infectious Diseases*, 70, 121-130
6. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [erişim 11 Mart 2018]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf.
7. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2016). Global AIDS update 2016. *Geneva: UNAIDS*.
8. Mann, J. M. (1989). AIDS: A worldwide pandemic. *Current topics in AIDS*, 2, 1-10.
9. Centers for Disease Control (CDC). (1982). A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles

- and Orange Counties, California. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(23), 305.
10. Centers for Disease Control (CDC). (1982). Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)--United States. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(37), 507.
 11. Centers for Disease Control (CDC). (1983). Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-New York. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(52), 697.
 12. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., ... & Rozenbaum, W. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220(4599), 868-871.
 13. Marx, J. L. (1984). Strong new candidate for AIDS agent; a newly discovered member of the human T-cell leukemia virus family is very closely linked to the immunodeficiency disease. *Science*, 224, 475-478.
 14. Miller, G., Niederman, J. C., & Andrews, L. L. (1973). Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *New England Journal of Medicine*, 288(5), 229-232.
 15. Case, K. (1986). Nomenclature: human immunodeficiency virus. *Annals of internal medicine*, 105(1), 133-133.
 16. Broder, S. (2010). The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral research*, 85(1), 1-18.
 17. James, J. S. (1995). Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved--reimbursement, information hotline numbers. *AIDS treatment news*, (237), 1.
 18. Esté, J. A., & Cihlar, T. (2010). Current status and challenges of antiretroviral research and therapy. *Antiviral research*, 85(1), 25-33.
 19. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. DC: U.S. Department of Health and Human Services (Internet) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, Georgia 30333 (Erişim Nisan 1998). <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL04241998014.pdf>
 20. Greenwald, J. L., Burstein, G. R., Pincus, J., & Branson, B. (2006). A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current infectious disease reports*, 8(2), 125-131.

21. Gilbert, P. B., McKeague, I. W., Eisen, G., Mullins, C., Guéye-NDiaye, A., Mboup, S., & Kanki, P. J. (2003). Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Statistics in medicine*, 22(4), 573-593.
22. Hoffmann C, Rockstroh JK. (2012). HIV 2012/2013. *Medizin Fokus Verlag*. [Elektronik Sürüm].
23. Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006841.
24. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2015). *Medical microbiology*. Elsevier Health Sciences.
25. Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoi, B., & Buttò, S. (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 46, 5-14.
26. Alpsar, D., Agacfidan, A., Lübke, N., Verheyen, J., Eraksoy, H., Çağatay, A., ... & Akgül, B. (2013). Molecular epidemiology of HIV in a cohort of men having sex with men from Istanbul. *Medical microbiology and immunology*, 202(3), 251-255.
27. Reitz, M. S., & Gallo, R. C. (2015). Human immunodeficiency viruses. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 2054-2065).
28. Simonetti, F. R., Dewar, R., & Maldarelli, F. (2015). Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1503-1525).
29. Nolte, F. S., & Caliendo, A. M. (2011). Molecular microbiology. IN: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al, eds. *The Manual of Clinical Microbiology*.
30. Alkhatib, G., & Berger, E. A. (2007). HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise. *European journal of medical research*, 12(9), 375.
31. Coakley, E., Petropoulos, C. J., & Whitcomb, J. M. (2005). Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Current opinion in infectious diseases*, 18(1), 9-15.
32. Ballana, E., Riveira-Munoz, E., Pou, C., Bach, V., Parera, M., Noguera, M., ... & Paredes, R. (2013). HLA class I protective alleles in an HIV-1-infected subject homozygous for CCR5-Δ32/Δ32. *Immunobiology*, 218(4), 543-547

33. Sierra, S., Kupfer, B., & Kaiser, R. (2005). Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *Journal of clinical virology*, 34(4), 233-244.
34. Jang, H., Anderson, P. G., & Mentes, J. C. (2011). Aging and living with HIV/AIDS. *Journal of gerontological nursing*, 37(12), 4-7.
35. UNAIDS Data 2017 [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
36. Gökengin, D., Oprea, C., Uysal, S., & Begovac, J. (2016). The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue?. *Journal of virus eradication*, 2(3), 156.
37. WHO/UNAIDS, Global Health Observatory (GHO) data. Available from: <http://www.who.int/gho/hiv/en>.
38. UNGASS Indicators Country Report. Turkey Ministry of Health: Reporting Period January 2006-December 2007 [Internet]. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [2018]. http://data.unaids.org/pub/report/2008/turkey_2008_country_progress_report_en.pdf
39. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri: HIV/AIDS [Internet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı [erişim 11 Mart 2018]. <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatistiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatistiksel-veriler.html>.
40. Erdinç FŞ, Dokuzoğuz B, Ünal S, *et al.* Changing trends in the epidemiology of Turkey [Abstract]. In: *30th IUSTI Europe Conference* (15-17 September 2016, Budapest, Hungary) *Abstract Book*. UK: International Union Against Sexually Transmitted Infections, 2016: 115-6.
41. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017. Erişim adresi (2017) https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf
42. Gökengin, D. (2018). Türkiye’de HIV İnfeksiyonu: Hedefe Ne Kadar Yakınız?. *Klimik Dergisi*, 31(1), 4-10.
43. Del Rio, C., & Curran, J. W. (2015). Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection.

In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1483-1502).

44. Piot, P., & Merson, M. H. (1995). Global perspectives on HIV infection and AIDS. *Mandell, GL; Bennet, JE; Dolin, R. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York, Churcill Livingstone, 1164-74.*
45. Chin, J., Sato, P. A., & Mann, J. M. (1990). Projections of HIV infections and AIDS cases to the year 2000. *Bulletin of the World Health Organization, 68(1), 1.*
46. Cohen, M. S., & Pilcher, C. D. (2005). Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention.
47. Duriux-Smith, A., TW, E. C., & Goodman, J. T. (1992). Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *Bmj, 304, 809.*
48. Samuel, M. C., Hessol, N., Shiboski, S., Engel, R. R., Speed, T. P., & Winkelstein, J. W. (1993). Factors associated with human immunodeficiency virus seroconversion in homosexual men in three San Francisco cohort studies, 1984-1989. *Journal of acquired immune deficiency syndromes, 6(3), 303-312.*
49. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al. (1984) Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med. 310:69-75.*
50. Evatt BL, Ramsey RB, Lawrence DN, et al. (1984) The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia. *Ann Intern Med. 100:499 504.*
51. Donegan, E., Stuart, M., Niland, J. C., Sacks, H. S., Azen, S. P., Dietrich, S. L., ... & Perkins, H. A. (1990). Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations. *Annals of internal medicine, 113(10), 733-739.*
52. Ward, J. W., Deppe, D. A., Samson, S., Perkins, H., Holland, P., Fernando, L., ... & Allen, J. R. (1987). Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of internal medicine, 106(1), 61-62.*
53. Bossell, J. (1986). Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 35(14), 231-3.*

54. Wells, M. A., Wittek, A. E., Epstein, J. S., Marcus-Sekura, C. A. R. O. L., Daniel, S., Tankersley, D. L., ... & Quinnan JR, G. V. (1986). Inactivation and partition of human T-cell lymphotropic virus, type III, during ethanol fractionation of plasma. *Transfusion*, 26(2), 210-213.
55. Ly, T. D., Ebel, A., Faucher, V., Fihman, V., & Laperche, S. (2007). Could the new HIV combined p24 antigen and antibody assays replace p24 antigen specific assays?. *Journal of virological methods*, 143(1), 86-94.
56. Simonds, R. J., Holmberg, S. D., Hurwitz, R. L., Coleman, T. R., Bottenfield, S., Conley, L. J., & Rayfield, M. A. (1992). Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *New England Journal of Medicine*, 326(11), 726-732.
57. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, et al. (1991) Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: Report of five cases and review. *Rev Infect Dis*. 13: 537-47.
58. Clarke, J. A. (1987). HIV transmission and skin grafts. *The lancet*, 329(8539), 983.
59. Pepose, J. S., MacRae, S., Quinn, T. C., & Ward, J. W. (1987). Serologic markers after the transplantation of corneas from donors infected with human immunodeficiency virus. *American journal of ophthalmology*, 103(6), 798-801.
60. Glasser, D. B. (1998). Serologic testing of cornea donors. *Cornea*, 17(2), 123-128.
61. Wong, E. S., Stotka, J. L., Chinchilli, V. M., Williams, D. S., Stuart, C. G., & Markowitz, S. M. (1991). Are universal precautions effective in reducing the number of occupational exposures among health care workers?: A prospective study of physicians on a medical service. *JAMA*, 265(9), 1123-1128.
62. Tokars, J. I., Marcus, R., Culver, D. H., Schable, C. A., McKibben, P. S., Bandea, C. I., & Bell, D. M. (1993). Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Annals of Internal Medicine*, 118(12), 913-919.
63. Chamberland, M. E., Conley, L. J., Bush, T. J., Ciesielski, C. A., Hammett, T. A., & Jaffe, H. W. (1991). Health care workers with AIDS: national surveillance update. *JAMA*, 266(24), 3459-3462
64. Centers for Disease Control and Prevention. (2001) Updated U.S. Public Health

- Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 50: 1-52.
65. Allen, D. M., Onorato, I. M., & Green, T. A. (1992). HIV infection in intravenous drug users entering drug treatment, United States, 1988 to 1989. The Field Services Branch of the Centers for Disease Control. *American Journal of Public Health*,
 66. Centers for Disease Control and Prevention. (1998) National HIV Prevalence Surveys, 1997 Summary. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 1-25.
 67. Kral AH, Bluthenthal RN, Booth RE, et al. (1998) HIV seroprevalence among street-recruited injection drug and crackcocaine users in 16 US municipalities. *Am J Public Health.* 88:108-13
 68. McCusker J, Koblin B, Lewis BF, et al. (1990) Demographic characteristics, risk behaviors, and HIV seroprevalence among intravenous drug users by site of contact: results from a community wide HIV surveillance project. *Am J Public Health.* 80: 1062-67
 69. Neaigus A, Sufian M, Friedman SR, et al. (1990) Effects of outreach intervention on risk reduction among intravenous drug users. *AIDS Educ Prev.* 2: 253-71
 70. Mathers BM, Deganhardt L, Ali H, et al. (2010) HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional and national coverage. *Lancet.* 375: 1014-26.
 71. Sollai, S., Noguera-Julian, A., Galli, L., Fortuny, C., Deyà, Á., de Martino, M., & Chiappini, E. (2015). Strategies for the prevention of mother to child transmission in Western countries: an update. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(5), S14-S30.
 72. Haynes, B. F., Pantaleo, G., & Fauci, A. S. (1996). Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection. *Science*, 271(5247), 324-328.
 73. Lekkerkerker, A. N., Kooyk, Y. V., & Geijtenbeek, T. B. (2006). Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Current HIV research*, 4(2), 169-176.
 74. Fiebig, E. W., Wright, D. J., Rawal, B. D., Garrett, P. E., Schumacher, R. T., Peddada, L., ... & Busch, M. P. (2003). Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in

- plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*, 17(13), 1871-1879.
75. Kahn, J. O., & Walker, B. D. (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*, 339(1), 33-39.
 76. Köksal İ. (1997). HIV İnfeksiyonu Patogenezi. *Flora*, 2, 132-7.
 77. Weber, B. (2006). Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays. *Expert review of molecular diagnostics*, 6(3), 399-411.
 78. Cornett, J. K., & Kirn, T. J. (2013). Laboratory diagnosis of HIV in adults: a review of current methods. *Clinical infectious diseases*, 57(5), 712-718.
 79. Lichterfeld, M., Kaufmann, D. E., Xu, G. Y., Mui, S. K., Addo, M. M., Johnston, M. N., ... & Wurcel, A. (2004). Loss of HIV-1-specific CD8+ T cell proliferation after acute HIV-1 infection and restoration by vaccine-induced HIV-1-specific CD4+ T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 200(6), 701-712.
 80. Rosenberg, Y. J., Anderson, A. O., & Pabst, R. (1998). HIV-induced decline in blood CD4/CD8 ratios: viral killing or altered lymphocyte trafficking?. *Immunology today*, 19(1), 10-17.
 81. Bangham, C. R. (2009). CTL quality and the control of human retroviral infections. *European journal of immunology*, 39(7), 1700-1712.
 82. Baker BM, Block BL, Rothchild AC, Walker BD. (2009) Elite control of HIV infection: implications for vaccine design. *Expert Opin Biol Ther*. 9: 55-69.
 83. Ford, E. S., Puroenen, C. E., & Sereti, I. (2009). Immunopathogenesis of asymptomatic chronic HIV Infection: the calm before the storm. *Current opinion in HIV and AIDS*, 4(3), 206.
 84. Brenchley, J. M., & Douek, D. C. (2008). HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal immunology*, 1(1), 23
 85. Moir, S., Connors, M., & Fauci, A. S. (2015). The immunology of human immunodeficiency virus infection. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1526-1540).
 86. Sterling, T. R., & Chaisson, R. E. (2014). General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (Including acute retroviral syndrome and oral,

- cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases). In *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Elsevier Inc..
87. Centers for Disease Control and Prevention. (1992). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm. Rep.*, 41, 1-19.
88. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. (2008) Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57: 1-12.
89. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=hiv%20clinic%20manifestation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
90. Cooper, D., Maclean, P., Finlayson, R., Michelmore, H., Gold, J., Donovan, B., ... & Sydney AIDS Study Group. (1985). Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. *The Lancet*, 325(8428), 537-540.
91. Pilcher, C. D., Tien, H. C., Eron, J. J., Vernazza, P. L., Leu, S. Y., Stewart, P. W., ... & Cohen, M. S. (2004). Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Journal of Infectious Diseases*, 189(10), 1785-1792.
92. Balslev, E., Thomsen, H. K., & Weismann, K. (1990). Histopathology of acute human immunodeficiency virus exanthema. *Journal of clinical pathology*, 43(3), 201-202.
93. Henrard, D. R., Phillips, J., Windsor, I., Fortenberry, D., Korte, L., Fang, C., & Williams, A. E. (1994). Detection of human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen and plasma RNA: relevance to indeterminate serologic tests. *Transfusion*, 34(5), 376-380.
94. Dokuzoğuz B., Ünal S, Tümer A (2014). HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri ve Seropozitif Olguların Takibi Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS (3. Baskı). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 93-112.

95. Murray, H. W., Godbold, J. H., Jurica, K. B., & Roberts, R. B. (1989). Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *The American journal of medicine*, 86(5), 533-53
96. Osmond, D., Chaisson, R., Moss, A., Bacchetti, P., & Krampf, W. (1987). Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *The New England journal of medicine*, 317(4), 246.
97. Alcabes, P., Muñoz, A., Vlahov, D., & Friedland, G. H. (1993). Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiologic Reviews*, 15(2), 303-318.
98. Bartlett JG. The stages and natural history of HIV infection. (2013) *In: Hirsch MS, ed. UpToDate*. [erişim 13 Mart 2017] <http://www.uptodateonline.com>
99. Doğanay, M. (2008). Meşe Alp E. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3rd ed., Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 897-909.
100. Davey, R. T., & Lane, H. C. (1990). Laboratory Methods in the Diagnosis and Prognostic Staging of infection with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Reviews of infectious diseases*, 12(5), 912-930
101. Branson, B. M., Owen, S. M., Wesolowski, L. G., Bennett, B., Werner, B. G., Wroblewski, K. E., & Pentella, M. A. (2014). Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations.
102. Bouillon, M., Aubin, É., Roberge, C., Bazin, R., & Lemieux, R. (2002). Reduced frequency of blood donors with false-positive HIV-1 and-2 antibody EIA reactivity after elution of low-affinity nonspecific natural antibodies. *Transfusion*, 42(8), 1046-1052.
103. Centers for Disease Control. (1989). Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *Morb. Mortal. Weekly Rep.*, 38, S-7.
104. Köşker PZ, Ünal S, Tümer A (editörler). (2014) HIV İnfeksiyonunun Tanı ve Takibinde Kullanılan Testler. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS (3. Baskı). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 65-79
105. Palmer, S., Wiegand, A. P., Maldarelli, F., Bazmi, H., Mican, J. M., Polis, M., ... & Mellors, J. W. (2003). New real-time reverse transcriptase-initiated PCR assay with

- single-copy sensitivity for human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma. *Journal of clinical microbiology*, 41(10), 4531-4536.
106. Tang, Y. W., & Ou, C. Y. (2012). Past, present and future molecular diagnosis and characterization of human immunodeficiency virus infections. *Emerging microbes & infections*, 1(8), e19.
107. Kuritzkes, D. R. (2004). Diagnostic tests for HIV infection and resistance assays. *Infectious Diseases*.
108. Anonymous. Case of the Month: False Positive HIV Viral Loads. (2016) *Clinical Consultation Center*. [erişim 17 Mart 2017]. <http://nccc.ucsf.edu/2016/06/24/case-of-the-month-false-positive-hiv-viralloads/#!prettyPhoto>
109. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları. (2015). Mikrobiyolojik Tanımlama/Viroloji, Sürüm:1.1/V- TM-02. HIV Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı. 1-19.
110. Guidelines. Version 9.0. October 2017. [İnternet]. Brussels: European AIDS Clinical Society [erişim 2018]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
111. Masur, H. (2015). Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1642-1665).
112. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistiksel Verileri Tüberküloz [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı [erişim 2017]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/istatistikler/6-HIVTB_birlikteligi_2009-2017.pdf.
113. US Department of Health and Human Services. (2018). Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV.
114. Kaplan, J. E., Hanson, D. L., Navin, T. R., & Jones, J. L. (1998). Risk Factors for Primary Pneumocystis carinii Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus—Infected Adolescents and Adults in the United States: Reassessment of Indications for Chemoprophylaxis. *The Journal of infectious diseases*, 178(4), 1126-1132.
115. Phair, J., Muñoz, A., Detels, R., Kaslow, R., Rinaldo, C., Saah, A., & Multicenter AIDS Cohort Study Group*. (1990). The risk of Pneumocystis carinii pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*, 322(3), 161-165.

116. Jabs, D. A., Van Natta, M. L., Thorne, J. E., Weinberg, D. V., Meredith, T. A., Kuppermann, B. D., ... & Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. (2004). Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology*, *111*(12), 2224-2231.
117. Wong, B., Gold, J. W., Brown, A. E., Lange, M., Fried, R., Grieco, M., ... & Armstrong, D. (1984). Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Annals of Internal Medicine*, *100*(1), 36-42.
118. Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Gail, M. H., Hall, H. I., Li, J., Chaturvedi, A. K., ... & Engels, E. A. (2011). Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, *103*(9), 753-762.
119. Aberg, J. A., Gallant, J. E., Ghanem, K. G., Emmanuel, P., Zingman, B. S., & Horberg, M. A. (2013). Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *58*(1), e1-e34.
120. Saag MS, Chambers HF, Eliopoulos GM, Gilbert DN, Moellering Jr. RC (editors).(2012). The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy Sperryville, Antimicrobial Therapy Inc.
121. Tsibris, A. M., & Hirsch, M. S. (2015). Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)* (pp. 1622-1641).
122. Stanford University HIV drug resistance database. (Accessed on September 29, 2017). Available at <https://hivdb.stanford.edu>
123. Hache, G., Mansky, L. M., & Harris, R. S. (2006). Human APOBEC3 proteins, retrovirus restriction, and HIV drug resistance. *AIDS Rev*, *8*(3), 148-157.
124. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF (editörler). (2013). Yetkin MA. Antiretroviral İlaçlar. Enfeksiyon Hastalıkları. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 125-131
125. Pommier, Y., Johnson, A. A., & Marchand, C. (2005). Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature reviews Drug discovery*, *4*(3), 236.
126. Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., ... & Jackson, G. G. (1987). The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New England Journal of*

- Medicine*, 317(4), 185-191.
127. Volberding, P. A., Lagakos, S. W., Koch, M. A., Pettinelli, C., Myers, M. W., Booth, D. K., ... & Murphy, R. L. (1990). Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *New England Journal of Medicine*, 322(14), 941-949.
 128. Concorde Coordinating Committee. (1994). Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *The Lancet*, 343(8902), 871-881.
 129. Japour, A. J., Welles, S., D'Aquila, R. T., Johnson, V. A., Richman, D. D., Coombs, R. W., ... & AIDS Clinical Trials Group 116B/117 Study Team. (1995). Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 171(5), 1172-1179.
 130. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1994). Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 43(16), 285.
 131. Katlama, C., Ingrand, D., Loveday, C., Clumeck, N., Mallolas, J., Staszewski, S., ... & McDade, H. (1996). Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *Jama*, 276(2), 118-125.
 132. Tisdale, M., Kemp, S. D., Parry, N. R., & Larder, B. A. (1993). Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(12), 5653-5656.
 133. Pluda, J. M., Cooley, T. P., Montaner, J. S., Shay, L. E., Reinhalter, N. E., Warthan, S. N., ... & Yuen, G. J. (1995). A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 171(6), 1438-1447.
 134. James, J. S. (1995). Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved--reimbursement, information hotline numbers. *AIDS treatment news*, (237), 1.
 135. Steigbigel R, Berry P, Teppler H, et al. (1996.)Treatment with indinavir, zidovudine,

- and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. 11th World Aids Conference; Vancouver Canada. Abstract no Mo.B.412
136. Hughes, M. D., Johnson, V. A., Hirsch, M. S., Bremer, J. W., Elbeik, T., Erice, A., ... & Fischl, M. A. (1997). Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. *Annals of internal medicine*, 126(12), 929-938.
 137. Pollard RB, Hall D, Cassuro J, et al.(1999) Durable suppression of HIV with NVP/ZDV/3TC in treatment-naïve patients with advanced disease and high baseline viral loads. 7th ECCATH; Lisbon. Abstract no 1218.
 138. Portsmouth, S. D., & Scott, C. J. (2007). The renaissance of fixed dose combinations: Combivir. *Therapeutics and clinical risk management*, 3(4), 579.
 139. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [Internet]. (erişim şubat,2001). Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL02052001009.pdf>
 140. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.(erişim kasım,2003).Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services. <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL11102003004.pdf>
 141. European Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults (erişim 2005). Brussels. http://www.eacsociety.org/files/2005_eacsguidelines-v-english_oct_dublin_1.pdf
 142. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2005) <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL10062005048.pdf>
 143. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2007) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL000721.pdf>

144. European Aids Clinical Society (EACS) Guidelines (erişim 2007). Brussels http://www.eacsociety.org/files/2007_eacsguidelines-v1-english_oct_madrid_1.pdf
145. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services (erişim aralık 2009) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL001561.pdf>
146. Guidelines. Version 6.0. ekim 2011. [İnternet]. Brussels: European AIDS Clinical Society http://www.eacsociety.org/files/2011_eacsguidelines-v6.0-english_oct.pdf
147. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [İnternet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2016) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003412.pdf>
148. Guidelines. Version 8.1. ekim 2016. [İnternet]. Brussels: European AIDS Clinical Society http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf
149. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [İnternet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2000) <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL01282000010.pdf>
150. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [İnternet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2004) <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL03232004003.pdf>
151. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [İnternet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2006) <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL05042006050.pdf>
152. Guidelines. Version 7.1. ekim 2014. [İnternet]. Brussels: European AIDS Clinical Society <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>
153. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [İnternet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2014) <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003390.pdf>

154. Insight Start Study Group. (2015). Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807.
155. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2018).
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL003412.pdf>.
156. Guidelines. Version 9.0. October 2017. [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society [erişim 2018]. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
157. Exposure Prophylaxis for HIV. September 2015 [Internet]. Geneva: World Health Organization,http://who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.Pdf
158. Hamouda, O., & Günsenheimer-Bartmeyer, B. (2015). Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013
159. Dokuzoguz, B., Korten, V., Gökengin, D., Fincanci, M., Yildirmak, T., Nuray Kes, U., ... & Akalin, H. (2014). Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011–2012. *Journal of the International AIDS Society*, 17, 19595.
160. Santos, G. M., Makofane, K., Arreola, S., Do, T., & Ayala, G. (2017). Reductions in access to HIV prevention and care services are associated with arrest and convictions in a global survey of men who have sex with men. *Sex Transm Infect*, 93(1), 62-64.
161. Berктаş M, Ünal S. (16-18 Kasım 2017). Türkiye’de HIV enfeksiyonu ile yaşayan yetişkin sayısının tahmin edilmesi, HIV/AIDS Kongresi, Antalya
162. Sayan, M., Hınçal, E., Şanlıdağ, T., Kaymakamzade, B., Sa’ad, F. T., & Baba, I. A. (2017). Dynamics of HIV/AIDS in Turkey from 1985 to 2016. *Quality & Quantity*, 1-13.
163. Severe, P., Jean Juste, M. A., Ambroise, A., Eliacin, L., Marchand, C., Apollon, S., ... & Gulick, R. M. (2010). Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *New England Journal of Medicine*, 363(3), 257-265.
164. Tan, J. J., Cong, X. J., Hu, L. M., Wang, C. X., Jia, L., & Liang, X. J. (2010). Therapeutic strategies underpinning the development of novel techniques for the treatment of HIV infection. *Drug Discovery Today*, 15(5-6), 186-197.

165. Ammassari, A., Trotta, M. P., Murri, R., Castelli, F., Narciso, P., Noto, P., ... & Antinori, A. (2002). Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, *31*, S123-7.
166. Little, S. J., Holte, S., Routy, J. P., Daar, E. S., Markowitz, M., Collier, A. C., ... & Kilby, M. (2002). Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, *347*(6), 385-394.
167. Gökengin, D. (2018). Türkiye’de HIV İnfeksiyonu: Hedefe Ne Kadar Yakınız?. *Klimik Dergisi*, *31*(1), 4-10.
168. Temprano ANRS 12136 Study Group. (2015). A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*, *373*(9), 808-822.
169. Taşdelen-Fişgın, N., Tanyel, E., Sarıkaya-Genç, H., & Tülek, N. (2009). HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Klimik Derg*, *22*(1), 18-20.
170. Celikbas, A., Ergonul, O., Baykam, N., Eren, S., Esener, H., Eroğlu, M., & Dokuzoguz, B. (2008). Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, *7*(1), 42-45.
171. Korten, V., Gökengin, D., Fincanci, M., Yildirmak, T., Uzun Kes, N., Taşdelen Fişgın, N., ... & Kaptan, F. (2014). Outcomes of initial antiretroviral treatment (ART) among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011–2012. *Journal of the International AIDS Society*, *17*, 19678.
172. Darbyshire, J. H., & Delta Coordinating Committee. (1996). Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *The Lancet*, *348*(9023), 283-291.
173. Hammer, S. M., Squires, K. E., Hughes, M. D., Grimes, J. M., Demeter, L. M., Currier, J. S., ... & Chodakewitz, J. A. (1997). A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New England Journal of Medicine*, *337*(11), 725-733.

174. Gallant, J. E., DeJesus, E., Arribas, J. R., Pozniak, A. L., Gazzard, B., Campo, R. E., ... & Toole, J. J. (2006). Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *New England Journal of Medicine*, 354(3), 251-260.
175. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, [Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services,(2009)
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL001561.pdf>
176. Guidelines. Version 5. November 2009. [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society http://www.eacsociety.org/files/2009_eacsguidelines-v5-english.pdf
177. Benli, A., Başaran, S., Şimşek-Yavuz, S., Çağatay, A., Öncül, O., Özsüt, H., & Eraksoy, H. (2016, October). Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından Karşılaştırılması. In *Presented at the Symposium on Antimicrobial Stewardship* (Vol. 6, p. 8).
178. Akin, H., Bölük, G., Akalin, H., Oguz-Ayarcı, A., Kazak, E., Aslan, E., ... & Mistik, R. (2012). HIV/AIDS: 78 Olgunun Retrospektif Analizi/HIV/AIDS: Retrospective Analysis of 78 Cases. *Klimik Dergisi*, 25(3), 111.
179. Kaya, S., Yılmaz, G., Erensoy, Ş., Arslan, M., & Köksal, İ. (2011). HIV/AIDS'li 36 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 24(1).
180. Domingo, P., Suarez-Lozano, I., Torres, F., Teira, R., Lopez-Aldeguer, J., Vidal, F., ... & Roca, B. (2008). First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61(6), 1348-1358.
181. Echeverria, P., Negrodo, E., Carosi, G., Gálvez, J., Gómez, J. L., Ocampo, A., ... & Mariño, A. (2010). Similar antiviral efficacy and tolerability between efavirenz and lopinavir/ritonavir, administered with abacavir/lamivudine (Kivexa®), in antiretroviral-naïve patients: A 48-week, multicentre, randomized study (Lake Study). *Antiviral research*, 85(2), 403-408.
182. Hogg, R. S., Yip, B., Chan, K. J., Wood, E., Craib, K. J., O'shaughnessy, M. V., & Montaner, J. S. (2001). Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Jama*, 286(20), 2568-2577

183. Meireles, M. V., Pascom, A. R. P., & Duarte, E. C. (2018). Factors Associated With Early Virological Response in HIV-Infected Individuals Starting Antiretroviral Therapy in Brazil (2014–2015): Results From a Large HIV Surveillance Cohort. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 78(4), e19.
184. Parisi, S. G., Andreis, S., Mengoli, C., Scaggiante, R., Ferretto, R., Manfrin, V., ... & Andreoni, M. (2011). Baseline cellular HIV DNA load predicts HIV DNA decline and residual HIV plasma levels during effective antiretroviral therapy. *Journal of clinical microbiology*, JCM-06022.
185. Karaosmanoğlu, H. K., Aydın, Ö. A., Özyiğit, F., İnce, E. R., Korkusuz, R., & Nazlıcan, Ö. Antiretroviral Tedavi ile İlişkili Yan Etkiler: 260 HIV/AIDS Olgusunun Değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Dergisi*, (3), 118-121.
186. Lennox, J. L., DeJesus, E., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Madruga, J. V. R., Berger, D. S., ... & Barnard, R. J. (2009). 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. *The Lancet*, 374(9692), 796-806.
187. Clotet, B., Feinberg, J., Van Lunzen, J., Khuong-Josses, M. A., Antinori, A., Dumitru, I., ... & Harris, J. (2014). Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*, 383(9936), 2222-2231.
188. Martin, D. A., Luz, P. M., Lake, J. E., Clark, J. L., Veloso, V. G., Moreira, R. I., ... & Grinsztejn, B. (2014). Improved virologic outcomes over time for HIV-infected patients on antiretroviral therapy in a cohort from Rio de Janeiro, 1997–2011. *BMC infectious diseases*, 14(1), 322.
189. Bulage, L., Ssewanyana, I., Nankabirwa, V., Nsubuga, F., Kihembo, C., Pande, G., ... & Kiyaga, C. (2017). Factors associated with virological non-suppression among HIV-positive patients on antiretroviral therapy in Uganda, August 2014–July 2015. *BMC infectious diseases*, 17(1), 326.
190. Rohr, J. K., Ive, P., Horsburgh, C. R., Berhanu, R., Shearer, K., Maskew, M., ... & Fox, M. P. (2016). Developing a predictive risk model for first-line antiretroviral therapy failure in South Africa. *Journal of the International AIDS Society*, 19(1), 20987.

191. Li, Y., Wang, J., He, S. F., Chen, J., & Lu, H. Y. (2017). Survival time of HIV/AIDS cases and related factors in Beijing, 1995-2015. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 38(11), 1509-1513.
192. Tancredi, M. V., & Waldman, E. A. (2014). Survival of AIDS patients in Sao Paulo-Brazil in the pre-and post-HAART eras: a cohort study. *BMC infectious diseases*, 14(1), 599.
193. Miro, J. M., Manzardo, C., Mussini, C., Johnson, M., Monforte, A. D. A., Antinori, A., ... & Sabin, C. (2011). Survival outcomes and effect of early vs. deferred cART among HIV-infected patients diagnosed at the time of an AIDS-defining event: a cohort analysis. *PLoS One*, 6(10), e26009.
194. Utami, S., Sawitri, A. A. S., Wulandari, L. P. L., Artawan Eka Putra, I. W. G., Astuti, P. A. S., Wirawan, D. N., ... & Mathers, B. (2017). Mortality among people living with HIV on antiretroviral treatment in Bali, Indonesia: incidence and predictors. *International journal of STD & AIDS*, 28(12), 1199-1207.
195. Kee, M. K., Lee, J. H., Kim, E. J., Lee, J., Nam, J. G., Yoo, B. H., & Kim, S. S. (2009). Improvement in survival among HIV-infected individuals in the Republic of Korea: need for an early HIV diagnosis. *BMC infectious diseases*, 9(1), 128.
196. Poorolajal, J., Hooshmand, E., Mahjub, H., Esmailnasab, N., & Jenabi, E. (2016). Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health*, 139, 3-12.
197. Grinsztejn, B., Veloso, V. G., Friedman, R. K., Moreira, R. I., Luz, P. M., Campos, D. P., ... & Moore, R. D. (2009). Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS (London, England)*, 23(16), 2107.
198. Kee, M. K., Lee, J. H., Kim, G. J., Choi, B. S., Hong, K. J., Lee, J. S., & Kim, S. S. (2010). Decrease of initial CD4+ T-cell counts at the time of diagnosis of HIV infection in Korea; 1988–2006. *International journal of STD & AIDS*, 21(2), 120-125.
199. Enger, C., Graham, N., Peng, Y., Chmiel, J. S., Kingsley, L. A., Detels, R., & Muñoz, A. (1996). Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *Jama*, 275(17), 1329-1334.
200. Kaufmann, G. R., Perrin, L., Pantaleo, G., Opravil, M., Furrer, H., Telenti, A., ... & Rickenbach, M. (2003). CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort

- Study. *Archives of internal medicine*, 163(18), 2187-2195.
201. Annison, L., Dompreeh, A., & Adu-Sarkodie, Y. (2013). The immunological response of HIV-positive patients initiating HAART at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Ghana medical journal*, 47(4), 164.
202. Nash, D., Katyal, M., Brinkhof, M. W., Keiser, O., May, M., Hughes, R., ... & Egger, M. (2008). Long-term immunologic response to antiretroviral therapy in low-income countries: Collaborative analysis of prospective studies: The Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration of the International epidemiological Databases to Evaluate AIDS. *AIDS (London, England)*, 22(17), 2291.
203. Gökengin D, Kurtaran B, Korten V, Tabak F ve Ünal S. (2018). HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı
<http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/uploads/files/HIV%3AAIDS%20EI%20Kitab%C4%B1%281%29.pdf>
204. Korten, V., Gökengin, D., Fincancı, M., Yıldırım, T., Gencer, S., Eraksoy, H., ... & Willke, A. (2018). Trends in modification and discontinuation of initial antiretroviral treatment (ART) in Turkish HIV-TR Cohort, 2011-2017. *Age (years)*, 30(1.0), 1-0
205. Cicconi, P., Cozzi-Lepri, A., Castagna, A., Trecarichi, E. M., Antinori, A., Gatti, F., ... & ICoNA Foundation Study Group. (2010). Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV medicine*, 11(2), 104-113.
206. Carrero-Gras, A., Antela, A., Muñoz-Rodríguez, J., Díaz-Menéndez, M., Viciano, P., Torrella-Domingo, A., ... & Pérez-Hernández, I. A. (2014). Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *Journal of the International AIDS Society*, 17(4).
207. Sun, J., Liu, L., Shen, J., Qi, T., Wang, Z., Song, W., ... & Lu, H. (2015). Reasons and risk factors for the initial regimen modification in Chinese treatment-naïve patients with HIV infection: A retrospective cohort analysis. *PLoS one*, 10(7), e0133242.
208. Akin, H., Bölük, G., Akalin, H., Oguz-Ayarcı, A., Kazak, E., Aslan, E., ... & Mistik, R. (2012). HIV/AIDS: 78 Olgunun Retrospektif Analizi/HIV/AIDS: Retrospective Analysis of 78 Cases. *Klinik Dergisi*, 25(3), 111.
209. Başgönül, S., Gençer, S., & Özer, S. (2018). Antiretroviral Tedavi Yan Etkilerinin

- Degerlendirilmesi/The Evaluation of the Side Effects of Antiretroviral Treatment. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*, 7, 1-25.
210. Bajaj, S., Tyagi, S. K., & Bhargava, A. (2013). Metabolic syndrome in human immunodeficiency virus positive patients. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(1), 117.
211. Carr, A., Samaras, K., Thorisdottir, A., Kaufmann, G. R., Chisholm, D. J., & Cooper, D. A. (1999). Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *The Lancet*, 353(9170), 2093-2099.
212. Korkusuz, R., Altuntaş Aydın, Ö., Kumbasar Karaosmanoğlu, H., Erdoğan Döventaş, Y., Karahasanoğlu, R., & Nazlıcan, Ö. (2012). HIV/AIDS hastalarında D vitamini eksikliğinin sıklığı ve kemik mineral dansitesi ile ilişkisi.
213. Badie, B. M., Soori, T., Kheirandish, P., Izadyar, S., SeyedAlinaghi, S., Foroughi, M., ... & Mohraz, M. (2011). Evaluation of bone mineral density in Iranian HIV/AIDS patients. *Acta Medica Iranica*, 49(7), 460-467.
214. Stein, J. H., Klein, M. A., Bellehumeur, J. L., McBride, P. E., Wiebe, D. A., Otvos, J. D., & Sosman, J. M. (2001). Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*, 104(3), 257-262.
215. Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., ... & Oka, S. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*, 385(9987), 2606-2615.
216. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: [Internet]. (2019). Washington, https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_392.pdf
217. Mermut G, Ulukuş M, Akyol D, Gökengin D. HIV ile enfekte kadınlarda gebelik yönetimi. Ege Üniversitesi deneyimi: 14 hastadan oluşan olgu serisi. (22-26 Mart 2017). 18. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi

218. Kaplan, J. E., Hanson, D., Dworkin, M. S., Frederick, T., Bertolli, J., Lindegren, M. L., ... & Jones, J. L. (2000). Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*, 30(Supplement_1), S5-S14.
219. Schwarcz, L., Chen, M. J., Vittinghoff, E., Hsu, L., & Schwarcz, S. (2013). Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *Aids*, 27(4), 597-605.
220. Podlekareva, D., Mocroft, A., Dragsted, U. B., Ledergerber, B., Beniowski, M., Lazzarin, A., ... & EuroSIDA study group. (2006). Factors associated with the development of opportunistic infections in HIV-1-infected adults with high CD4+ cell counts: a EuroSIDA study. *The Journal of infectious diseases*, 194(5), 633-641.
221. Buchacz, K., Baker, R. K., Palella Jr, F. J., Chmiel, J. S., Lichtenstein, K. A., Novak, R. M., ... & HOPS Investigators. (2010). AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *Aids*, 24(10), 1549-1559.
222. Ledergerber, B., Egger, M., Erard, V., Weber, R., Hirschel, B., Furrer, H., ... & Kaufmann, D. (1999). AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama*, 282(23), 2220-2226.
223. Alp, E., Bozkurt, İ., & Doğanay, M. (2011). Kapadokya bölgesinde takip edilen HIV/AIDS hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri: 18 yıllık deneyim. *Mikrobiyol Bül*, 45(1), 125-36.
224. Celikbas, A., Ergonul, O., Baykam, N., Eren, S., Esener, H., Eroğlu, M., & Dokuzoguz, B. (2008). Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*, 7(1), 42-45.

2 Ekler

OLGU RAPOR FORMU

TARİH :

1 OLGU NO:

2 PROTOKOL NO:

3 DEMOGRAFİK BİLGİLER:

- a. YAŞ:
- b. CİNSİYET:
- c. MESLEK:
- d. EĞİTİM DURUMU:
- e. YAŞADIĞI YER:
- f. SİGARA KULLANIMI:
- g. ALKOL KULLANIMI:
- h. MADDE KULLANIMI:

4 ÖZ VE SOY GEÇMİŞ:

5 BULAŞMA YOLU:

6 KLİNİĞE BAŞVURU:

- a. YENİ TANI/SEVK:
- b. CD4 SAYISI:
- c. KLİNİK EVRESİ:

7 HASTANEYE YATIŞLAR:

- a. SAYILARI:
- b. SÜRELERİ:
- c. NEDENLERİ:

8 FIRSATÇI HASTALIKLAR:

- a. ORTAYA ÇIKMA ZAMANI:
- b. FIRSATÇI HASTALIK GELİŞTİĞİNDE CD4 SAYISI:
- c. FIRSATÇI HASTALIK SAYISI:

- 9 ANTİRETROVİRAL TEDAVİ:
- ART BAŞLAMA ZAMANI VE NEDENİ (CD4 SAYISI/VİRAL YÜK/FIRSATÇI ENF/YANDAŞ ENF) :
 - 6.AYDA VİROLOJİK YANIT :
 - CD4<200 OLANLARDA >200 OLANA DEK GEÇEN ZAMAN :
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİ SAYISI
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİNE DEK GEÇEN SÜRE
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİ ZAMANI
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİ NEDENİ:
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİNDE TERCİH EDİLEN REJİMLER:
- 10 VİROLOJİK YANIT:
- VİROLOJİK BAŞARISIZLIK GELİŞME SAYISI:
 - VİROLOJİK BAŞARISIZLIK GELİŞENE DEK GEÇEN SÜRE:
 - VİROLOJİK BAŞARISIZLIK NEDENİ:
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİ YAPILMA ZAMANI:
 - PRİMER DİRENÇ GELİŞENE DEK GEÇEN SÜRE:
 - PRİMER DİRENÇTE DİRENÇ MUTASYONLARI
 - SEKONDER DİRENÇ GELİŞME SAYISI/DİRENÇ GELİŞENE DEK GEÇEN SÜRE:
 - SEKONDER DİRENÇ MUTASYONLARI
- 11 TEDAVİ UYUMSUZLUĞU:
- NEDENİ
 - SÜRESİ
- 12 TEDAVİ KESİNTİSİ:
- NEDENİ:
 - SAYISI:
 - SÜRESİ:
- 13 YAN ETKİ:
- SIKLIĞI:
 - NİTELİĞİ:
 - İLAÇ DEĞİŞİKLİĞİNE NEDEN OLUP OLMAMASI:
- 14 SAĞKALIM SÜRESİ:
- 15 ÖLÜM:
- ORANI:
 - NEDENİ:
 - ÖLÜM OLDUĞUNDA CD4 SAYISI VE VİRAL YÜK DÜZEYİ:



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Klinik Araştırma Etik Kurulu



Sayı : 70198063-050.06.04
Konu : Bilgilendirme Onay Yazısı 18-3/48

Prof. Dr. Deniz GÖKENGİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kurulumuzdan 18.01.2017 tarih ve 16-12/10 numaralı karar ile onayı alınan "Ege Üniversitesi Retrospektif HIV Kohortu Antiretroviral Tedavi Başlama ve Değişirme Yaklaşımları : Zaman İçinde Değişim." konulu araştırmanın bilgilendirmelerine ilişkin Kurul kararı ekte sunulmaktadır.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve varsa destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerimizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Ayşe EROL
Kurul Başkanı

EKLER:

EK 1: İlgili Etik Kurul Kararı (1 adet)