

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NAİF HIV ENFEKSİYONLU HASTALARDA İKİLİ İLAÇ
DOLUTEGRAVİR/LAMİVUDİN REJİMİ İLE ÜÇLÜ İLAÇ
BİKTEGRAVİR/EMTRİSİTABİN/TENOFOVİR ALAFENAMİD
REJİMİNİN ETKİNLİĞİNİN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özenir KOCABIYIK

KOCAELİ/2023

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NAİF HIV ENFEKSİYONLU HASTALARDA İKİLİ İLAÇ
DOLUTEGRAVİR/LAMİVUDİN REJİMİ İLE ÜÇLÜ İLAÇ
BİKTEGRAVİR/EMTRİSİTABİN/TENOFOVİR ALAFENAMİD
REJİMİNİN ETKİNLİĞİNİN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Özenir KOCABIYIK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sıla AKHAN
İkinci Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Emel AZAK

GOKAEK-2021/22.16

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlama aşamasında ve asistanlığım süresince pozitif enerjisiyle, bilgi ve tecrübeleriyle her konuda destek aldığım, bilimsel çalışmalarda yol göstericim olan tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Sıla Akhan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak hekimlik bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan, meslek hayatımda bana katkılarıyla ışık tutacağını düşündüğüm değerli hocam Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya,

Kendisinden enfeksiyon hastalıklarına ve hayata dair çok şey öğrendiğim, her daim desteğinden ve pozitif bakış açısından güç aldığım, tez sürecinde hep yanımda olan sevgili yardımcı tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel Azak'a,

Sürekli araştırmaya ve yeni bilgiler edinmeye teşvik eden tutumu, değerli bilgi birikimi ve paylaşımları ile mesleğim üzerinde önemli katkıları olan sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem Güler'e,

Asistanlığım süresince önce kıdemlim ve sonrasında hocam olan, iş disiplini ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, çok değerli arkadaşım ve sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Müge Toygar Deniz'e,

Asistanlık sürecimin en yoğun dönemlerini paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Emre Bayhan ve Dr. Sonay Arslan başta olmak üzere, birlikte her daim huzur içinde çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Dr. Melih Berkay Esgin, Dr. İrem Asena Doğan, Dr. Zeynep Bayraktar, Dr. Mehmet Kağan Özdemir, Dr. Muhammed Fatih Karaşım ve Dr. Gamze Kara'ya,

Huzurlu ve güzel bir çalışma ortamını paylaştığım, başta sevgili Serpil Yağar Çakar olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerimiz sevgili Ezgi Saymaz ve Ayşen Polat Çuvalcı'ya ve tüm personel arkadaşlara,

Hayatımda oldukları için kendimi şanslı hissettiğim sevgili arkadaşlarıma,

Ve hayatım boyunca yaptıkları nice fedakarlıkla beni destekleyen ve cesaretlendiren, bugünlere gelmemde en büyük payı olan, canım annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:.....	vii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HIV İnfeksiyonunun Tarihçesi.....	2
2.2. HIV Mikrobiyolojisi	2
2.2.1. HIV Virion Yapısı.....	3
2.2.2. HIV Replikasyonu.....	5
2.3. HIV/AIDS Epidemiyolojisi.....	6
2.3.1. Dünyada HIV/AIDS	7
2.3.2. Türkiye’de HIV/AIDS.....	8
2.3.3. Bulaş Yolları	10
2.4. HIV İnfeksiyonunun Klinik Belirti ve Bulguları	13
2.4.1. Primer HIV-1 İnfeksiyonu.....	14
2.4.2. Kronik HIV-1 İnfeksiyonu	16
2.5. HIV Laboratuvar Tanı Belirteçleri	19
2.5.1. Serolojik Testler	21
2.5.2. Moleküler Testler	23
2.5.3. Direnç Testleri	23
2.6. HIV Tarama ve Tanı Algoritmaları	24
2.6.1. Yenidoğan ve 18 Aylıktan Küçük Çocuklar İçin Algoritma	24
2.7. HIV ile Yaşayan Bireylerde Tedavi Öncesi ve Sonrası İzlem.....	26
2.8. Antiretroviral Tedavi	28
2.8.1. Nükleozit/Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)	30
2.8.2. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI).....	34
2.8.3. Proteaz İnhibitörleri (PI).....	36
2.8.4. İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri.....	39
2.8.5. Füzyon İnhibitörleri.....	43

2.8.6. CCR5 Reseptör Antagonistleri	44
2.8.7. CD4 T Lenfosit Bağlanma İnhibitörleri	44
2.9. Güncel Rehberler Eşliğinde Antiretroviral Tedavi.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3. 1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı:	50
3. 1. a. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	50
3. 1. b. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri	50
3. 2. Veri toplama:	50
3. 3. Tanımlar:	51
3. 4. Etik Kurul Onayı	51
3. 5. İstatistiksel Analiz	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	HIV'in Şematik Yapısı.....	4
Şekil 2.2.	HIV-1'in Genomik Yapısı.....	5
Şekil 2.3.	HIV'in Konak Hücredeki Replikasyon Döngüsü.....	5
Şekil 2.4.	HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri.....	14
Şekil 2.5A.	HIV İnfeksiyonunun Doğal Seyri Sırasında Tanı Yöntemlerinin İnfeksiyonun Farklı Dönemlerine Göre Kullanımı.....	20
Şekil 2.5B.	WB Testine Göre Diğer HIV Testlerinin Pozitifleşme Zamanları.....	20
Şekil 2.6.	HIV İnfeksiyonu Taramasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018.....	25
Şekil 2.7.	HIV İnfeksiyonu Doğrulanmasına Yönelik Ulusal Algoritma 2018.....	26
Şekil 2.8.	2021'de Geliştirilmekte Olan HIV İlaçlarının HIV Yaşam Döngüsündeki Hedefleri.....	45
Şekil 4.9.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.....	52
Şekil 4.10.	Antiretroviral Tedavi Rejimleriyle Elde Edilen Virolojik Başarı Oranları.....	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	HIV ile Yaşayan Bireylerin 1985-2021 Yılları Arasında Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	9
Tablo 2.2.	Türkiye’de 2017-2021 Yılları Arasında Toplam HIV/AIDS Vaka ve Ölüm Sayılarının Dağılımı.....	9
Tablo 2.3.	HIV/AIDS Vakalarının Olası Bulaş Yıllarına Göre Dağılımı	11
Tablo 2.4.	CDC’ye Göre HIV İnfeksiyonunun Evrenlenmesi, 2014.....	14
Tablo 2.5.	CDC Sınıflamasına Göre HIV İnfeksiyonunun Klinik Kategorileri...	17
Tablo 4.6.	Hastalara Ait Demografik Veriler ve Altta Yatan Hastalık Oranları..	53
Tablo 4.7.	Hastaların Hepatit Belirteçleri ve Sifiliz Varlığı.....	54
Tablo 4.8.	Antiretroviral Tedavi Rejimleriyle Elde Edilen Virolojik Başarının Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.9.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında HIV RNA Düzeyleri.....	56
Tablo 4.10.	Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Düzensiz Kullanımının Değerlendirilmesi	57
Tablo 4.11.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Lenfosit Sayıları	57
Tablo 4.12.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD4 T Lenfosit Sayıları.....	59
Tablo 4.13.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD4 T Lenfosit Yüzdeleri.....	60
Tablo 4.14.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD8 T Lenfosit Sayıları.....	61
Tablo 4.15.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD8 T Lenfosit Yüzdeleri.....	62
Tablo 4.16.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD4/CD8 T Lenfosit Yüzdelerinin Oranı.....	64
Tablo 4.17.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Beden Kitle İndeksleri (BKİ).....	65
Tablo 4.18.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Düzeyleri	66
Tablo 4.19.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavinin 48.haftasında Hemoglobin A1c Düzeyleri.....	67
Tablo 4.20.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavinin 48.Haftasında İnsülin Direnci.....	67
Tablo 4.21.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Kreatinin Düzeyleri.....	68
Tablo 4.22.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında AST Düzeyleri.....	69
Tablo 4.23.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında ALT Düzeyleri.....	70
Tablo 4.24.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında LDL Düzeyleri.....	71
Tablo 4.25.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında HDL Düzeyleri.....	72

Tablo 4.26.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Trigliserid (TG) Düzeyleri.....	73
Tablo 4.27.	Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında Total Kolesterol (TK) Düzeyleri.....	73



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
AHI	: Akut HIV Enfeksiyonu
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATV	: Atazanavir
BIC	: Biktegravir
BKI	: Beden Kitle İndeksi
KAB	: Kabotegravir
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CK	: Kreatinin Kinaz
CMV	: Sitomegalovirus
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar
d4T	: Stavudin
ddC	: Zalcitabin
DDI	: Didanozin
DHHS	: Department of Health and Human Services (Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı)
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DLV	: Delavirdin
3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABH	: Akut Böbrek Hastalığı
AHI	: Akut HIV Enfeksiyonu
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu)
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATV	: Atazanavir
BIC	: Biktegravir
BKI	: Beden Kitle İndeksi
KAB	: Kabotegravir
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
CK	: Kreatinin Kinaz

CMV	: Sitomegalovirus
COVID-19	: Coronavirus-19 Disease
CYBE	: Cinsel Yolla Bulaşan İnfeksiyonlar
d4T	: Stavudin
ddC	: Zalsitabin
DDI	: Didanozin
DHHS	: Department of Health and Human Services (Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı)
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DLV	: Delavirdin
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DOR	: Doravirin
DRV	: Darunavir
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Dolutegravir
EBV	: Epstein-Barr Virus
EFV	: Efavirenz
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (Enzimle Bağlantılı İmmün Deney)
ESE	: Erkekler Seks Yapan Erkekler
ETR	: Etravirin
EVG	: Elvitegravir
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
Fİ	: Füzyon İnhibitörleri
FSV	: Fosamprenavir
FTC	: Emtrisitabin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GP	: Glikoprotein
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy (Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi)
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HBV	: Hepatit B Virusü
HCV	: Hepatit C Virusü
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virusü)
HIVAN	: HIV-Associated Nephropathy (HIV ile İlişkili Nefropati)
HOMA-IR	: İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
HPV	: Human Papilloma Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
HTLV-III	: Human T-cell Lymphotropic Virus III (İnsan T hücreli Lenfotropik Virusü III)
HYB	: HIV/AIDS ile Yaşayan Bireyler
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülleri
IFA	: İndirekt İmmünfloresan Antikor Testi

INSTI	: İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri
IRIS	: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
LAV	: Lymphadenopathy-Associated Virus (Lenfadenopati İlişkili Virus)
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA	: Lökosit Fonksiyonuyla İlişkili Antijenler
LIA	: Line-immunoassay
LPV/r	: Lopinavir/ritonavir
MAC	: <i>Mycobacterium avium complex</i>
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NNRTI	: Non-nükleozid /Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NRTI	: Nükleozid / Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri
NVP	: Nevirapin
OCT2	: Organik Katyon Taşıyıcısı 2
PJP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> Pnömonisi
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PDW	: Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Hacmi)
PI	: Proteaz İnhibitörü
PJL	: Persistan Jeneralize Lenfadenopati
RAL	: Raltegravir
RDW	: Red Cell Distribution Width (Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği)
RNA	: Ribonükleik Asid
RPV	: Rilpivirin
RT	: Reverse Transkriptaz (Ters Transkriptaz)
RTV	: Ritonavir
SKV	: Sakinavir
TAF	: Tenofovir alafenamid fumarat Fumarat
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TPV	: Tipranavir
UGT	: Üridin Difosfat Glukuronil Transferaz
UNAIDS	: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı)
VHSD	: Viral Hepatitle Savaşım Derneği
VZV	: Varisella Zoster Virus
WB	: Western Blot
WBC	: White Blood Cell Count (Beyaz Kan Hücre Sayısı)
ZDV	: Zidovudin /Azidotimidin

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yeni antiretroviral tedavi (ART) rejimleri, HIV ile yaşayan bireylerin (HYB) yaşam süresinin uzamasına, ileri yaştaki ve komorbiditeleri olan hasta sayısının artmasına yol açmaktadır. Geliştirilen ikili ART rejimleri ile üç ilaçlı rejimlere benzer etkinliğin elde edilmesi, yan etki ve ilaç etkileşim oranlarının azaltılması hedeflenmiştir.

Bu araştırmada, gerçek yaşam verileriyle HYB'lerin iki ilaçlı Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) ve üç ilaçlı Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid fumarat (BIC/FTC/TAF) tedavilerinin seyrinde virolojik ve immünolojik yanıt oranlarının değerlendirilmesi ve yan etki profilinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: DTG/3TC ve BIC/FTC/TAF tedavisi alan 58 HYB'nin 48 haftalık tedavi sürecine ait veriler hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresince en az 48 hafta ART alan 58 hasta değerlendirildi. Hastaların 29'u (%50) BIC/FTC/TAF grubunda iken 29'u (%50) DTG/3TC grubunda idi. 48 haftalık tedavi sonunda DTG/3TC grubundakilerin HIV RNA, CD4, kreatinin, AST, HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Tedavinin 48. haftasında BIC/FTC/TAF grubundakilerin HIV RNA, CD4, kreatinin, AST, BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Her iki tedavi grubunda, 48 haftalık tedavi sonunda HIV RNA düzeyinde azalma, CD4 T lenfosit sayısında artış görüldü. DTG/3TC grubunda HDL düzeyinde anlamlı artış saptandı. BIC/FTC/TAF tedavisi kilo artışıyla ilişkili bulundu.

Sonuç: İki ilaçlı DTG/3TC ile üç ilaçlı BIC/FTC/TAF rejimlerinin virolojik ve immünolojik yanıt oranlarının benzer olduğu bulundu.

Anahtar sözcükler: ART, HIV, İkili Tedavi

ABSTRACT

Introduction and Aim: New antiretroviral therapy (ART) regimens lead to prolongation of life expectancy of people living with HIV (PLWH) and an increase in the number of elderly patients with comorbidities. With the developed dual ART regimens, it is aimed to achieve similar efficacy to triple drug regimens and to reduce the rates of side effects and drug interactions.

In this study, it was aimed to evaluate the virological and immunological response rates and side effect profiles of PLWH in the course of two-drug Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) and three-drug. Biktegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamid fumarate (BIC/FTC/TAF) regimens with real-life data.

Methods: The data of the 48-week treatment period of 58 PLWH who received DTG/3TC and BIC/FTC/TAF regimens were retrospectively scanned from the hospital database and patient files and compared statistically.

Results: During the study, 58 patients who received ART for at least 48 weeks were evaluated. While 29 (50%) of the patients were in the BIC/FTC/TAF group, 29 (50%) were in the DTG/3TC group. At the end of 48 weeks of treatment, a statistically significant difference was found between HIV RNA, CD4, creatinine, AST and HDL levels in the DTG/3TC group. A statistically significant difference was found between HIV RNA, CD4, creatinine, AST and BMI values in the BIC/FTC/TAF group at the 48th week of treatment. In both treatment groups, HIV RNA level decreased and CD4 T lymphocyte count increased after 48 weeks of treatment. There was a significant increase in HDL level in the DTG/3TC group. BIC/FTC/TAF treatment was associated with weight gain.

Conclusion: The virological and immunological response rates of the two-drug DTG/3TC and three-drug BIC/FTC/TAF regimens were found to be similar.

Key words: ART, HIV, Dual Therapy

1. GİRİŞ

1981 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk kez tanımlanan, “Acquired Immune Deficiency Syndrome / Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu”(AIDS) sağlıklı olup erkekle seks yapan erkeklerde (ESE), *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) ve kaposi sarkomu vakalarının daha sık görülmesiyle dikkati çekmiştir¹. Etkeni olan “Human Immunodeficiency Virus / İnsan İmmünyetmezlik Virusu” (HIV), Lentivirus ailesinden bir Retrovirus'tur. Antiretroviral Tedavi (ART) için, 1987 yılında Azidotimidin (AZT) / zidovudin (ZDV)'nin kullanım onayı almasından sonra, yeni ilaçların keşfedilmesiyle “Highly Active Antiretroviral Therapy / Yüksek Etkili Antiretroviral Tedavi” (HAART) rejimi öne çıkmıştır. Bu gelişmelerden sonra HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olarak bilinirken kronik hastalık haline gelmiştir². Türkiye'nin de içinde bulunduğu ülkelerin epidemiyolojiye katkısı gittikçe artmakta olup Doğu Avrupa %41.7 oranındaki yeni vaka sayısı ile Avrupa'daki vaka artışına katkı sağlamaktadır³. Ayrıca, Avrupa'daki vakaların %50'sinden fazlası erken dönemde tanı almamakta ve bu nedenle de virolojik yanıt oranları düşük ve bulaş oranları yüksek kalmaktadır⁴. HAART şeklindeki kombine tedaviyle amaç, virolojik ve immünolojik yanıt elde etmek, sağlıklı yaşam süresini uzatmak ve bulaş oranını düşürmektir. HIV ile yaşayan bireylerde (HYB) beklenen yaşam süresinin uzaması, komorbidite sıklığının artmasıyla sonuçlanmaktadır. ART seçiminde, hastanın ömür boyu kullanım gerekliliği nedeniyle kullanım avantajı sağlayan tek tablet rejimler tercih edilirken, hastanın komorbidite gelişimi göz önünde bulundurulmalı, ilaçların etkinliği, ilaç etkileşimleri ve yan etkiler açısından yakın izlem yapılmalıdır. ART rejimlerinin etkinliğinin gerçek yaşam verileriyle kıyaslanması, gelişimine katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde 2019-2021 yılları arasında izlenen HYB'lerde Dolutegravir + Lamivudin (DTG/3TC) içeren ikili ART rejimi ile Biktegravir + Emtrisitabin + Tenofovir Alafenamid Fumarat (BIC/FTC/TAF) içeren üçlü ART rejimi kullanan hastaların virolojik-immünolojik yanıt ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV İnfeksiyonunun Tarihçesi

AIDS, ilk kez 1981 yılında tanımlanan bir klinik tablodur. ABD’de, San Francisco, Los Angeles ve New York’ta, genç, sağlıklı, erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE) *Pneumocystis jirovecii* ve kaposi sarkomu vakalarının artmasıyla dikkati çekmiştir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention / Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından bildirimi yapılan bir infeksiyon hastalığıdır⁵. Etkeni, 1983 yılında AIDS ve AIDS ile ilişkili kronik lenfadenopati tablosu görülen hastaların kanından izole edildikten sonra, Fransa’da Barre-Sinoussi tarafından LAV (Lymphadenopathy-associated Virus / Lenfadenopati İlişkili Virus), İtalya’da Gallo R. tarafından HTLV-III (Human T-cell Lymphotropic Virus type III / İnsan T hücreli Lenfotrofik Virusu tip III) olarak adlandırılmıştır⁶. ABD’nin Ulusal Sağlık Enstitüsü, 1984 yılında, AIDS etkeninin HTLV-III olduğunu açıklamıştır⁷. 1985 senesinde ABD’de, virusa karşı gelişen antikorları saptamak için “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA) yöntemi geliştirilmiş ve kan bankalarında kullanılmaya başlanmıştır⁸. 1986’da Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses) ismi daha önce HTLV-III/LAV olan virusun HIV (Human Immunodeficiency Virus / İnsan İmmün Yetmezlik Virusu) olarak adlandıracağını bildirmiştir⁹. Afrika’da, 1986 yılında, HIV-1 ile nükleotid dizilimleri %40 oranında benzerlik gösteren ancak antijenik açıdan HIV-1’den farklı bir virus izole edilmiş ve HIV-2 olarak adlandırılmıştır¹⁰. Tedavide 1987’de ilk keşfedilen ZDV’nin ardından, 1995’te proteaz inhibitörü (PI) olan sakonavir (SKV) ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) olan nevirapin kullanıma girmiştir¹¹. HYB’lerin ART kullanım ilkelerini belirleyen ilk tedavi rehberi, DHHS (Department of Health and Human Services / İnsan ve Sağlık Hizmetleri Bölümü) tarafından 1998 yılında yayımlanmıştır¹². HIV, zaman içerisinde hemofili hastaları, kan transfüzyonu alanlar ile damar içi ilaç kullananlar ve bu kişilerin cinsel eşlerinde tespit edilmeye başlamıştır¹⁰.

2.2. HIV Mikrobiyolojisi

HIV, *Retroviridae* ailesinin *Lentivirinae* grubunda bulunan bir virustur. Reverse Transkriptaz (RT) enzimiyle tek sarmallı Ribonükleik Asid’i (RNA) çift sarmallı

Deoksiribonükleik Asid'e (DNA) çevirerek konakçı kromozomuna entegre eder. Virusun nükleotid dizilimleri %40 oranında birbirine benzeyen iki alt tipi mevcuttur; HIV-1 dünya genelinde, HIV-2 ise büyük ölçüde Batı Afrika'da saptanmakla birlikte son yıllarda Avrupa, Brezilya ve özellikle Hindistan'dan vakalar bildirilmiştir. Bulaş riski HIV-1'e göre düşük olan HIV-2, daha düşük viral yüküyle seyrederek ve yavaş ilerleyen bir klinik gidişe neden olur. HIV-1'de AIDS evresine kadar geçen süre 7-10 yıl iken HIV-2'de 10-25 yıl civarında değişmektedir¹³. HIV-1'in yapısındaki “*env*” ve “*gag*” bölgelerinin dizi analizine göre dört alt grubu bulunur; M, O, N ve P. Pandemiye neden olan HIV-1'in M tipidir ve 9 alt tipten (A-K) oluşmaktadır. Sahra altı Afrika'da en yaygın alt tip A, Türkiye, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da yaygın olan alt tip B'dir. HIV-2'nin ise 8 alt tipi (A-H) bulunmaktadır. En yaygın görülenler A ve B tipleridir¹⁰.

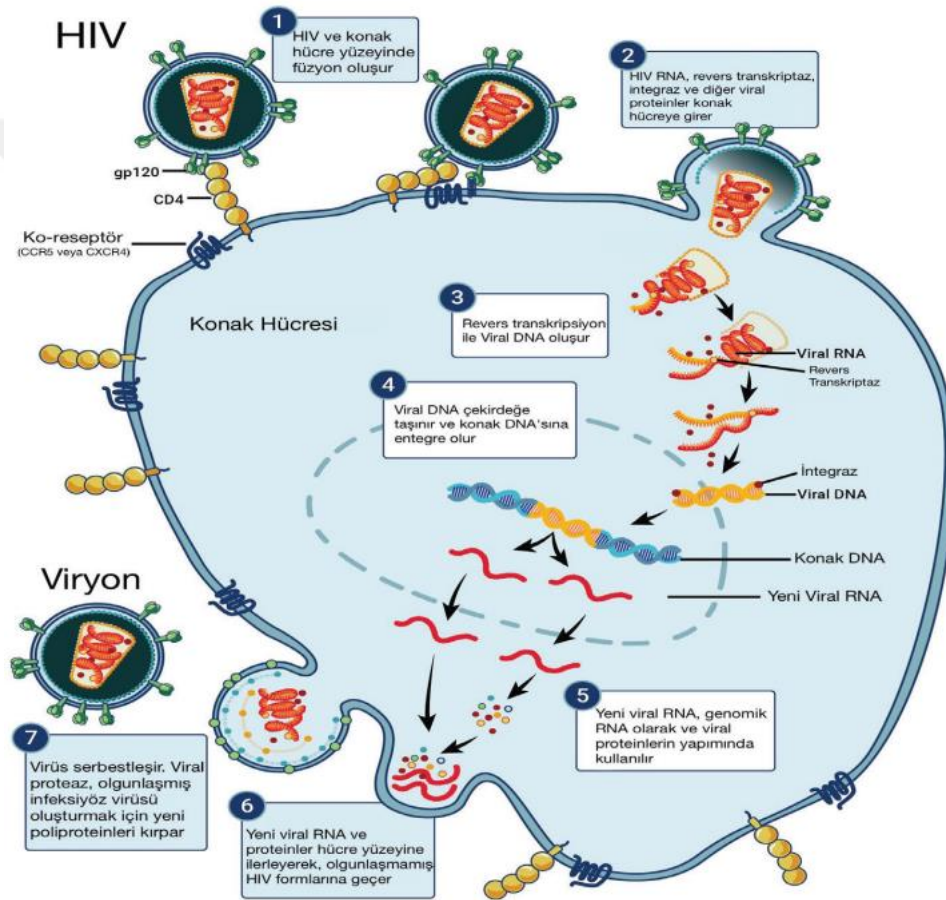
2.2.1. HIV Virion Yapısı

HIV, 100 nm çaplı, lipoproteinden zengin bir zarfla çevrili viral partiküllerden oluşmaktadır. Her bir viral partikül zarfında 72 tane glikoprotein (gp) kompleks bulunur. Her kompleks, HIV'in konak hücrenin reseptörlerine (bir kemokin reseptörü ve CD4 reseptörü ve) bağlanmasını sağlayan gp120 ve hücre içine girişinde membranlar arası füzyonda rol alan bir transmembran protein olan gp 41'den oluşur. Lipoprotein yapıları viral membranda p17 isimli matriks proteinini yer alır. Viral kapsidde, replikasyondan sorumlu enzimler olan RT, integras ve proteaz yer alır. Bu kapsid p24'ün binlerce kopyasından oluşur ve p7, p9 adlı nükleoproteinlerle kompleks oluşturan birbiriyle aynı iki tek sarmallı RNA'yı çevreler¹⁴. Şekil 2.1'de HIV'in şematik yapısı gösterilmiştir.

Genom yapısında yer alan *gag*, *pol* ve *env* genleri tarafından virus replikasyonundan sorumlu yapısal proteinleri ve enzimleri kodlar. Replikasyonda işlevi olan yedi düzenleyici gen “*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu*, *vpr*, *vpx*” genomda bulunur. Replikasyonda görevli erken düzenleyici genler *tat*, *rev* ve *nef* iken, geç düzenleyici genler ise *vpu* ve *vif*'tir. HIV-1 için *vpr*, HIV-2 için *vpx* genleri replikasyonda etkilidir. Genomdaki *gag* geni, çekirdeğin yapısal proteinlerinin (p24, p40, p55, p7) ve matriks proteinini olan p17'nin sentezlenmesinde rol oynar.

2.2.2. HIV Replikasyonu

HIV'in replikasyon siklusu iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama; virusun hücreye tutunma ve girişi, sitoplazmada revers transkripsiyonu ve daha sonra nükleusa girerek proviral DNA'nın konak hücre genomuna entegrasyonunu içerir. İkinci aşamada ise infekte hücrenin yaşam süresi boyunca, transkripsiyon ve translasyonun ardından virus olgunlaşır ve salınır¹⁵. HIV'in konak hücredeki replikasyon döngüsü Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. HIV'in konak hücredeki replikasyon döngüsü¹⁷

HIV, zarf proteinleri ile kemokin koreseptörleri (CCR5 veya CXCR4) ve CD4 arasındaki bir dizi etkileşimi kullanarak hücreleri infekte eder¹⁸. Kemokin koreseptörleri, CXCR1-CXCR5'den oluşan CXC ailesi ile CCR1-CCR9'dan oluşan CC ailesinden oluşur. Bu kemokinler ile birlikte CD4'ün de yardımıyla, gp120 ve gp41'de meydana gelen yapısal

değişikliklerle, virusun hücre içine girişi kolaylaşır. Hücrelerde bulunan farklı kemokin reseptörleri, HIV-1 tropizmine neden olur¹⁹. M-tropik suş, CCR2, CCR3 ve CCR5 yardımıyla monosit, makrofaj ve dendritik hücreleri sinsityum oluşturmada infekte eder. Sinsityum oluşumunu indükleyen T-tropik izolatlar ise T lenfositlerinde ürer ve koreseptör olarak CXCR4'ü kullanır. CCR8 varlığı sayesinde M-tropik ve T-tropik HIV izolatlarının hücreyi infekte etmesine olanak sağlar. CXCR4 ve CCR5 gibi birden çok kemokin reseptörü kullanabilen dual-tropik HIV suşları da bulunmaktadır¹⁴. Son 10 yılda, HIV enfeksiyonu ile ilişkili yeni hücresel bağlanma proteinleri bulunmuştur. Bunlar arasında en önemlilerini lektin-C, lökosit fonksiyonuyla ilişkili antijenler (LFA) ve hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM) oluşturmaktadır. Son zamanlarda, a4b7 integrini, özellikle CD4 hafıza T hücrelerinde HIV bağlanma bölgesi olarak tanımlanmıştır²⁰.

Virusun hücre içine girişi için öncelikle hücre yüzey zarf glikoproteini olan gp120'nin glikozillenmiş bölümü, CD4 reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma sonrasında gp120'nin yapısı değişime uğrar ve gp120 V3 halkasıyla koreseptöre bağlanır. Viral membran ile konak hücre membranı, Gp41'de oluşan yapısal değişiklikler sonucunda füzyona uğrar ve virus hücre stoplazmasına girer. Konak hücre sitoplazmasında siklofilin A viral kapside bağlanır, soyunmanın gerçekleşmesiyle viral RNA serbestleşir. Reverse transkriptaz enzimi ile virion RNA'sından çift iplikli lineer DNA sentezlenir. Bu işleme revers transkripsiyon adı verilir. Yeni sentezlenen viral DNA, integrin enzimi yardımıyla konak hücre genomuna entegre olur ve provirus oluşur²¹. RT için hata oranı 1/2000 baz çiftidir. Hastalık sırasında ortaya çıkan yeni suşlar genetik varyasyona yol açar. Virus genetiğinde oluşan değişiklik virusun immün yanıtı kaçışını kolaylaştırarak patojenitesini değiştirir²². Konak hücreye ait RNA polimeraz II enzimi ile proviral DNA'dan virusa ait RNA ve proteinler sentezlenir. Yeni oluşan olgun viruslar, konak hücre membranından tomurcuklanarak veya hücreden hücreye sinsitya oluşumu yoluyla yayılabilir²³.

2.3. HIV/AIDS Epidemiyolojisi

Günümüzde erken tanı ve antiretroviral tedavideki gelişmeler sayesinde HYB'ler, AIDS evresine geçmeden daha sağlıklı ve uzun bir hayat sürebilmektedir. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen HIV enfeksiyonu, insan sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaya

devam etmektedir. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemisi nedeniyle virusun yayılmasını önlemek için getirilen kısıtlamalar, acil durumlar haricinde hastaneye başvuru sayısının azaltılması ve pandeminin sonuçlarının belirsizliğiyle ilgili korkular nedeniyle HIV testi uygulaması ve tedaviye erişim bir çok ülkede azalmıştır. Küresel Tüberküloz, Sıtma ve AIDS'le Mücadele Fonu tarafından, Afrika ve Asya'da 32 ülkedeki 502 sağlık kuruluşundan elde edilen veriler kapsamında, COVID-19 pandemisinin ilk ortaya çıktığı dönem olan 2020 yılının nisan-eylül ayları arasında uygulanan HIV testi sayısında, 2019'un aynı dönemi ile kıyaslandığında %41'lik, tanı ve tedavi için sevk edilen hastaların üst merkeze başvurularında ise %37'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. HIV ile yaşayan gebelerde de aynı dönemdeki başvuruların geçmişe oranla azaldığı tespit edilmiştir. COVID-19 pandemisinin neden olduğu tanı ve takip aşamasındaki bu olumsuzluklar, HIV ile mücadelede kat edilen ilerlemeyi tersine çevirmiştir²⁴.

2.3.1. Dünyada HIV/AIDS

AIDS, önlenebilir bir hastalık olmasına rağmen bulaş oranları yüksek seyretmektedir. Son 10 yılda, 192 ülkeden yapılan bir milyonu aşan AIDS vaka bildirimi gerçekleşmiştir. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açıklanan verilere göre tanımlandığı günden bugüne kadar 84.2 milyon [64.0–113.0 milyon] kişinin enfekte olmasına, 40.1 milyon [33.6–48.6 milyon] kişinin HIV ilişkili nedenlerden ölümüne neden olan HIV pandemisi, halen küresel bir sağlık problemi teşkil etmektedir. 2021 yılında 650.000 [510.000–860.000] kişinin HIV ile ilişkili nedenlerden öldüğü tahmin edilmektedir. 2021 yılı sonu itibarıyla 38.4 milyon [33.9–43.8 milyon] HIV ile enfekte kişi yaşamını sürdürmekte olup bu kişilerin 36.7 milyonu [32.3–41.9 milyon] 15 yaş ve üstü erişkinlerden, 1.7 milyonu [1.3–2.1 milyon] 0–14 yaş arası çocuklardan, % 54'ü ise kadın ve kız çocuklarından oluşmaktadır²⁵. Dünya genelinde 1.5 milyon [1.1–2.0 milyon] kişinin ise 2021 yılı içinde yeni enfekte olduğu, bu sayının 1996 yılında 3.2 milyon [2.4 milyon–4.3 milyon] olduğu belirtilmiştir. 2021 yılı içerisindeki tüm yeni enfeksiyonların %49'unu kadınlar ve kız çocukları oluşturmaktadır. 2010 yılından 2021 yılına kadar gelişen yeni enfeksiyonlarda %32 azalma görülmüş olup sayı 2.2 milyondan [1.7-2.9 milyon] 1.5 milyona [1.1-2.0 milyon] düşmüştür. Çocuklarda ise 2010 yılından 2021 yılına kadar olan azalma %52 olup 320.000'den [220.000–480.000] 160.000'e [110.000–230.000] düşmüştür. AIDS ile ilişkili ölümler, 2004

yılındaki pikten beri %68, 2010 yılından beri %52 azalmıştır. HIV ile yaşayan bireylerin %85'inin [%75– %97] durumlarından haberdar olduğu, yaklaşık 5.9 milyon kişinin ise HIV durumunu bilmediği düşünülmektedir. Afrika, HIV infeksiyonundan en çok etkilenen bölge olup 25.6 milyon [23.4–28.6 milyon] HIV ile infekte kişinin yaşamını sürdürdüğü, 2021 yılında dünya genelinde yeni infekte olan vakaların % 60'ından Afrika bölgesinin sorumlu olduğu belirtilmiştir²⁴. 2021 yılı itibarıyla UNAIDS, dünya genelinde 28.7 milyon HIV ile infekte kişinin antiretroviral tedavi (ART) aldığını, bu sayının 2010 yılında 7.8 milyon olduğunu bildirmiştir. HIV ile yaşayan gebe kadınlardan bebeklerine HIV bulaşının engellenebilmesi için ART'ye ulaşım oranının %81 [%63–%97] olduğu belirtilmiştir²⁵.

2.3.2. Türkiye'de HIV/AIDS

Türkiye'de ilk AIDS olgusu 1985 yılında bildirilmiştir. İlk vaka bildiriminin ardından Umumi Hıfzıssıhha Kanununa göre C grubu bildirim zorunlu hastalıklar arasında yerini almıştır. HYB'lerin damgalanma ve ayrımcılığa uğramalarını engellemek için yeni HIV vakalarının bildiriminde bireysel hakların gözetilmesi ve hastaların güvenliği sağlanmalıdır²⁶. Bu nedenle, HIV/AIDS tanısıyla sağlık kurumlarına başvuran, test ve tedavilerini yaptıran HYB'lerin veya yeni tanı alan hastaların kimlik bilgileri belirtmeksizin kodlanarak bildirilmektedir. 1985 yılından 15 Kasım 2022 tarihine kadar Western Blot (WB) testi ile tespit edilerek bildirimi yapılan 34.453 HIV pozitif kişi ve 2177 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %81.4'ü erkek, %18.6'sı kadın olup %16.2'si yabancı uyruklu HYB'lerden oluşmaktadır. Vakaların yoğunlukta görüldüğü yaş grubunun 25-29 yaş ve 30-34 yaş olduğu belirtilmiştir²⁶. Tablo 2.1'de HYB'lerin 1985-15 Kasım 2022 tarihleri arasında yaş ve cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

01 Ocak 2022-15 Kasım 2022 tarihleri arasında 2901 HIV pozitif kişi ve 70 AIDS vakası olmak üzere toplam 2971 vakanın doğrulama testi pozitif olarak bildirilmiştir. Bildirilen vakaların %82.93'ü erkek, %17.07'si ise kadındır. Vakaların %17.94'ü yabancı uyrukludur. 25-29 yaş aralığında bulunan HYB'ler, 2022 yılında bildirimi yapılan vakalar arasında çoğunluğu oluşturmaktadır. Hastalığın yıllar içinde artışı devam etmektedir. 2016 yılında HIV pozitif kişi sayısı 2689 iken, 2022 yılında 2971 olmuştur. 2018-2022 yılları içerisinde toplam HIV/AIDS vaka ve ölüm sayıları Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. HIV'le yaşayan bireylerin 1985-2022 yılları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı²⁶

Yaş Grubu	Erkek	Kadın	Toplam Vaka
0	73	48	121
1-4	42	35	77
5-9	25	15	40
10-14	25	16	41
15-19	735	168	903
20-24	3854	734	4588
25-29	5109	1096	6205
30-34	4582	1128	5710
35-39	3886	968	4854
40-44	2811	726	3537
45-49	2311	521	2832
50-54	1776	371	2147
55-59	1205	295	1500
60-64	720	142	862
65 üstü	726	139	865
Bilinmeyen	116	55	173
Toplam	27996	6457	34453

*15 Kasım 2022 tarihinden itibaren pozitif doğrulama testi elde edilerek bildirilen vaka sayısı

Ülkemizde vaka sayılarının artış eğiliminde olmasının sebepleri arasında; toplumda HIV ile ilgili düşük düzeyde bilgi ve farkındalığa sahip olunması, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) ve korunma yöntemleri konusunda yeterli eğitim desteği verilmemesi, ülkemizin turizm ülkesi olması, yurtdışı seyahatler (inşaat işçiliği, uluslararası deniz taşımacılığı, uzun yol kamyon şoförlüğü vb.), genç nüfusun ve iç göçün giderek artması, damar içi madde kullanımındaki artış, kayıtsız seks işçilerinin fazla olması, HIV tarama testlerinin yetersizliği ve HYB'ye yönelik ayrımcılık ve damgalamanın devam etmesi sayılabilir.

Tablo 2.2. Türkiye'de 2018-2022 yılları arasında HIV/AIDS toplam vaka ve ölüm sayılarının dağılımı²⁶

Yıllar	HIV	AIDS	Toplam	Ölüm
2018	3848	131	3979	31
2019	4063	136	4199	40
2020	3025	73	3098	47
2021	2974	100	4074	49
2022	2901	70	2971	30

*15 Kasım 2022 tarihinden itibaren pozitif doğrulama testi elde edilerek bildirilen vaka sayısı

2.3.3. Bulaş Yolları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 Avrupa raporunun 46 ülkeden topladığı verilere göre yeni tanı alan hastaların %34'ü 30-39 yaş, %9'u 15-24 yaş ve %18'i 50 yaş ve üzeri gruptadır. Tanı anında tüm gruplarda erkek/kadın oranı: 1.8'dir. Rapora göre heteroseksüel bulaş oranı %50, ESE'de bulaşma oranı %21, damar içi madde kullananlarda bulaş %13, anneden bebeğe vertikal yolla bulaş %0.7, bilinmeyen yolla bulaş oranı ise %15'tir³. Türkiye'de bulaş yolu dağılımı değerlendirildiğinde, vakaların %33.36'sının cinsel yol aracılığı ile bulaştığı bildirilmiştir. Cinsel yolla bulaşan bu vakaların %22.15'inin heteroseksüel cinsel ilişki, %11.21'inin homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, vakaların %0.44'ünün bulaş yolu damar içi ilaç bağımlılığı iken %67.08'inin bulaş yolu bilinmemektedir. Türkiye'de 2011-2016 yılları arasındaki HIV epidemiyolojisini inceleyen retrospektif bir çalışmaya 17 farklı şehirden 28 merkez katılmış ve toplamda 2953 hastanın epidemiyolojik, demografik ve klinik özellikleri araştırılmış. Tüm hastaların içinde erkek/kadın oranı 5/1 bulunmakla birlikte 2011 yılından 2016 yılına kadar erkek hasta sayısında önemli bir artış saptanmıştır. Ayrıca, çalışmanın kapsadığı yıllar arasında ESE oranı %16'dan %30.6'ya yükselmiş ve heteroseksüel cinsel ilişki %53 ile en sık bulaş yolu olarak belirtilmiştir²⁷.

HIV, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonuyla, doku/organ transplantasyonu, cinsel temas, enjektör paylaşımı, emzirme, anneden bebeğe vertikal yolla bulaşabilmektedir²⁸. HIV; dokunma, sarılma, sosyal öpüşme, aynı işyerinde çalışma, aynı evde yaşama, banyo, genel tuvalet paylaşımı, kıyafetlerin ortak kullanılması, kaşık, çatal veya bardak paylaşımı, hayvan ısırması veya evcil hayvanlarla temas ile bulaşmamaktadır. Hastalık kalıtsal değildir. HIV/AIDS vakalarının bulaş yollarına göre dağılımı (1985-15 Kasım 2022) Tablo 2.3'te belirtilmiştir.

2.3.3.1. Cinsel Yolla Bulaş

HIV enfeksiyonunun dünyadaki en sık bulaş yolu cinsel ilişkiyle bulaştır. Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde ESE'lerde bulaşma oranı yüksek iken, Afrika ve Güney Amerika gibi ülkelerde heteroseksüel cinsel ilişki ile bulaş ön plandadır. HIV bulaş riski korunmasız vajinal ilişki yoluyla 5-20/10.000'dir. Cinsel yolla HIV bulaşma riski cinsel temasın türüne göre değişir.

Tablo 2.3. HIV/AIDS Vakalarının Bulaş Yollarına Göre Dağılımı (1985-15 Kasım 2022)²⁶

Olası Bulaş Yolu	Toplam vaka sayısı	%
Homoseksüel/biseksüel ilişki	5055	13.8
Heteroseksüel cinsel ilişki	10996	30.02
Damar içi madde kullanımı	335	0.91
İnfekte kan transfüzyonu	108	0.29
Hemofili hastası	24	0.07
Anneden bebeğe geçiş	216	0.59
Nozokomiyal geçiş	80	0.22
Bilinmiyor	20.162	55.04
Çoklu bulaş	346	0.94
Toplam	36630	100

*15 Kasım 2022 tarihinden itibaren pozitif doğrulama testi elde edilerek bildirilen vaka sayısı

HIV-1'in erkekten kadına heteroseksüel geçiş riski, kadından erkeğe geçiş riskine kıyasla 2 ila 8 kat daha yüksektir. Reseptif anal ilişki, temas başına %0.1-%3 bulaş riski taşımaktadır. Bulaşma riski, vajinal ilişkiye nazaran anal ilişkide daha yüksektir. Penil-anal cinsel ilişkiyle bulaş riskinin daha yüksek olma nedeni, rektum/kolon ve vajina/serviks yapısındaki farklılıkların sonucu olabilir²⁹. Vajinal pH HIV'in canlı kalmasını etkileyebilir. Ayrıca, mukozal bütünlüğü tehlikeye atan fiziksel travma gibi faktörler, enfeksiyona duyarlılığı ve bulaş riskini artırabilmektedir. Sünnet uygulaması HIV bulaş riskini azaltmaktadır. Bu durumun, sünnet derisinde Langerhans hücrelerinin bol miktarda bulunması veya sünnet derisi ile glans penis arasındaki sulkusta HIV için alıcı bir ortam oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sünnetsiz erkeklerde HIV enfeksiyonu prevelansı sünnetli erkeklerle göre 1.7-8.2 kat, enfeksiyon insidansı ise 8 kat daha fazladır³⁰. Kondom kullanımı, bulaş riskini en az 20 kat azaltmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının, servikal vaskülariteyi artırdığı ve kondom kullanımını azalttığı için bulaş riskini artırdığı bildirilmiştir³¹. Cinsel yolla bulaşta riski belirleyen faktörler arasında ilişki sıklığı, cinsel ilişkinin tipi, viremi düzeyi, genital ülser varlığı, mikro travmalar, CYBH varlığı ve konağın genetik faktörleri sayılabilir³².

2.3.3.2. Kan Yoluyla Bulaş

HIV ile enfekte olan tam kan, eritrosit, plazma ve trombosit gibi kan ürünlerinin transfüzyonu sonucu bulaş riskinin %90-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Türkiye'de kan ve kan ürünleri, HIV enfeksiyonu açısından, 1985 yılında taranmaya başlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde, yanlış negatif sonuçlar nedeniyle pencere dönemindeki

infeksiyonların atlanmaması amacıyla p24 antijen testi kullanılmaktadır. P24 antijen testi kullanımı, bulaş riskini 1/600.000-1/800.000 ünite kana kadar azaltmıştır³³. Ortak enjektör kullanımı, intravenöz ilaç kullananlarda en önemli bulaş nedenidir. Enjektör paylaşımı yapan kişi sayısının/sıklığının artması ve bölgede HIV infeksiyonun görülme sıklığı bulaş riskini etkilemektedir. Toplumun HIV testi ve korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmesi, ART'ye erişimin sağlanması, sosyal yardım programlarının yürütülmesi, bağımlılık konusunda destek hizmetleri ve yeterli danışmanlığın sağlanması, enjektör değişim programları ile HIV bulaş oranları azaltılmaktadır³⁴.

Sağlık personelinde bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozayla temas, delici/kesici alet ile yaralanma yoluyla bulaş riski mevcuttur. Bu durumlarda bulaş riskini belirleyen faktörler: kandaki virus yükü, temas süresi ve mukoza bütünlüğüdür. Perkütan maruziyet ile bulaş riski %0.3 (%0.13-%0.70) civarındadır³⁵. İnfekte materyalin bütünlüğü bozulmuş cilt veya mukozayla temasında ise bulaş riski %0.09 olarak bildirilmiştir⁵. Standart infeksiyon kontrol önlemleri kapsamında serolojik sonuçları bilinmeksizin hastaların vücut sıvılarının infekte olduğu kabul edilerek gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Temasın yüksek riskli kabul edilmesi durumunda, mümkün olduğunca erken (ilk 72 saat içerisinde) ART ile temas sonrası profilaksiye (TSP) başlanmalı, personelin serolojik sonuçları yakın takip altına alınmalıdır³⁶.

2.3.3.3. Anneden Bebeğe Bulaş

HIV, anneden bebeğe prenatal, perinatal veya postnatal dönemde emzirme ile bulaşabilmektedir. Dünyada HIV ile infekte bebek ve çocukların %90'ı infeksiyonu anneden bulaş (vertikal geçiş) yoluyla almıştır. Ülkemizde 1985 ile 15 Kasım 2022 tarihleri arasında anneden bebeğe geçiş olan vaka sayısı 216 olup vertikal bulaşma riski % 0.59'dur²⁶. ART kullanmayan HIV ile infekte anneden bebeğe vertikal yolla HIV bulaşma riski %25-%40 civarında olup bunların %10-%25'i gebelik döneminde, %35-%40'ı doğum sırasında, %35-%40'ı emzirme döneminde gerçekleşmektedir³⁷. Annede HIV RNA'nın yüksek, CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, eşlik eden CYBH, funisit, korioamnionit, erken membran rüptürü varlığı, doğum eyleminin uzaması, vajinal doğum ve emzirme bulaş riskini artıran faktörlerdir. HIV ile infekte anneden bebeğe bulaş riskinin azaltılması için tüm gebelerin HIV testi ile taranarak pozitif saptananlara acilen

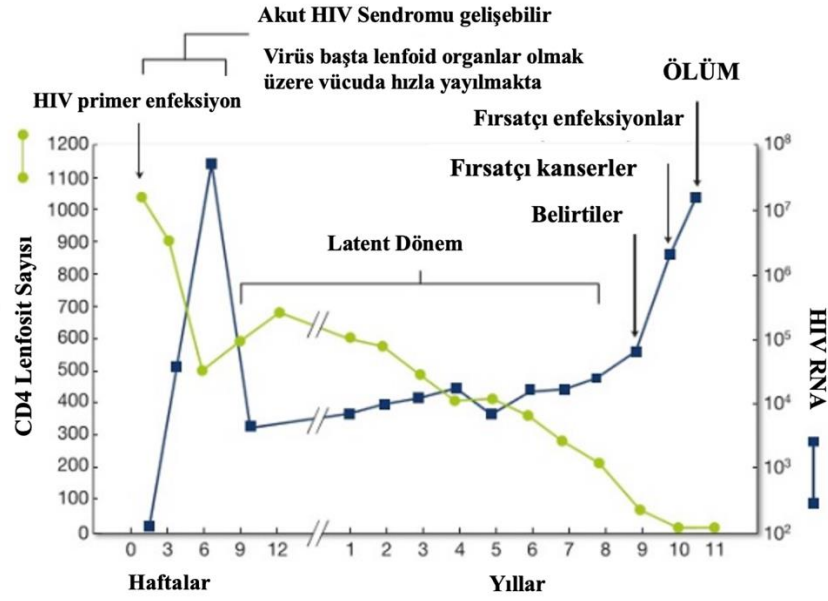
ART başlanması, viral baskılanma sağlanamayan gebelere (virus yükü >1000 kopya/ml) 38. gebelik haftasında sezaryen ile doğum planlanmalıdır. Etkili danışmanlık ve ART kullanımıyla maternal viral yükün saptanamayan düzeylere (<50 kopya/ml) düşürülmesi, bulaş riskini %1'in altına indirmektedir³⁸.

DSÖ rehberleri, ART'ye gebeliğin 14.haftasında başlanmasını, gebeliğin geç döneminde veya doğum sırasında HIV enfeksiyonu tanısı konulması durumunda mümkün olduğunca hızlı başlanmasını önermektedir³⁸. Emzirme yoluyla doğum sonrası bulaşma, dünya çapında vertikal bulaşın tahmini %33-%50'sini oluşturmaktadır. Bu yüzden HIV ile enfekte anneye gerekli eğitimler verilerek bebeğini emzirmesi durumunda bulaş riskinin devam ettiği vurgulanmalıdır.

2.4. HIV Enfeksiyonunun Klinik Belirti ve Bulguları

HIV enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıkla seyredebildiği gibi, malignite veya yaşamı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olan immün yetmezlik gelişimine yol açabilir. HIV'in klinik seyri, yaş, cinsiyet, ırk, kişisel alışkanlıklar, coğrafi özellikler ve tedavi durumlarına göre kişiden kişiye değişmektedir¹⁵. Primer HIV enfeksiyonunda, aktif viral replikasyondan dolayı kanda HIV-RNA düzeyi yükselirken hücrel immünitenin baskılanması sonucu, CD4 T lenfosit sayısı düşmektedir. Vireminin denge noktası 6-12 ay içerisinde oluşur. CD4 T lenfosit sayısı, tanı almayan ve tedavi edilmeyen asemptomatik olgularda yıllar içerisinde azalmaktadır. Hastanın semptomatik olduğu dönemin başlangıcında kandaki viral yük zamanla artarken CD4 T lenfositlerin sayısı hızla azalmaya başlar. Bu dönemde malignite, fırsatçı enfeksiyon ve nörolojik komplikasyon risklerinin artmasıyla birlikte ölüm riski artar. AIDS, bu enfeksiyonun en ileri aşamasıdır¹⁵. Şekil 2.4'te tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun klinik seyri gösterilmiştir.

Günümüzde, HIV enfeksiyonunun evrelemesinin klinik anlamı, güçlü ART kullanımının hâkimiyetiyle azalmış ve evreleme epidemiyolojik çalışmalar için kullanılmaya başlanmıştır. Hastanın ilk başvurduğu anda saptanan CD4 T lenfosit sayı ve yüzdesiyle beraber klinik tablosu, evrelemenin temelini oluşturmaktadır. Tablo 2.4'te CDC tarafından önerilen evreleme gösterilmiştir.



Şekil 2.4. HIV enfeksiyonunun doğal seyri³⁸

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonu tipik olarak birbirini izleyen evrelerle ilerlemektedir. Bu evreleri; bulaşma sonrası primer HIV enfeksiyonu (akut enfeksiyon veya serokonversiyon) ile asemptomatik dönemi takiben semptomatik dönem ve fırsatçı enfeksiyonlarla seyreden AIDS'ten oluşan kronik HIV enfeksiyonu oluşturmaktadır.

Tablo 2.4. CDC'ye göre HIV enfeksiyonunun evrelenmesi, 2014³⁸

Evre	AIDS Tanımlayıcı Hastalık	CD4 T Lenfosit Sayısı veya Oranı
0*	-	-
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

*Evre 0: Son altı ay içerisinde gelişmiş olan erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar. Bireyin son 180 gün içinde HIV testinin negatif veya belirsiz olması, tekrarlanan HIV testinin pozitif sonuçlanmasını temsil eder.

2.4.1. Primer HIV-1 Enfeksiyonu

Virus bulaşını takiben belirtilerin ortaya çıkmaya başladığı akut HIV enfeksiyonu ve serokonversiyonu takiben immün restorasyonun oluşmaya başladığı erken dönem HIV

infeksiyonu, primer dönem kapsamında değerlendirilir. Akut enfeksiyonda virus hızlı bir şekilde çoğalır ve CD4 T lenfosit sayısını azaltmaya başlar. Birçok vakada vireminin tepe noktası bir milyon kopya/mL olarak belirlenmiştir. Konağın immün yanıtı viral çoğalmayı kontrol altına aldığı anda vireminin hızı azalır ve ulaşılan tepe noktasının, genetik faktörlerin ve enfekte eden virusun de etkileriyle viral sabitleme düzeyi belirlenir. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrinin kestirilmesini sağlayan kritik göstergelerden biridir³⁸.

HIV ile karşılaştıktan sonraki ilk birkaç hafta (sıklıkla 2-4 hafta) içerisinde hastaların %10-60'ında "Akut Retroviral Sendrom" isimli klinik tablo gelişebilir. Bu tabloda görülen klinik bulgular, Sitomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr Virus (EBV) gibi birçok viral enfeksiyonda da gelişebilmesi nedeniyle HIV enfeksiyonu için patognomonik değildir. Ateş (%96), lenf nodlarında ağrılı büyüme (%74), cilt döküntüleri (%70), boğaz ağrısı (%70), kas ve eklem ağrısı (%54), baş ağrısı (%32), ishal (%32), bulantı ve kusma (%27), karaciğer ve dalak boyutunda büyüme (%14), iştahsızlık, kilo kaybı, ağrılı oral, vajinal ve penil ülserasyonlar görülebilir³⁹. Genellikle 2-4 hafta içerisinde belirti ve bulgular kendiliğinden kaybolur. Laboratuvar tetkiklerinde trombositopeni, geçici lökopeni, lenfopeni, rölatif monositoz görülebilir ve transaminaz, alkalin fosfataz, eritrosit sedimentasyon hızı düzeylerinde yükselmeler olabilir. CD8 T lenfosit sayısının artışı ve CD4 T lenfosit sayısındaki düşme nedeniyle CD4/CD8 oranı tam tersine döner ve kronik enfeksiyon döneminde de bu oran düşük kalmaya devam eder³⁹. HIV, ilk olarak bölgesel lenf nodlarına yerleşerek burada çoğalmaya başlar. Ardından kana salınarak uzak lenf nodlarına yayılım meydana gelir. Hastalar akut enfeksiyon döneminde yüksek viremiye sahip oldukları için son derece bulaştırıcıdır. Kazanılmış bağışıklığın baskılandığı bu dönemde, doku rezervuarlarına yayılan HIV, barsak lenfoid dokusunda bulunan CD4 T lenfositlerin yıkımını gerçekleştirir. Kanda virus bulunmasına rağmen antijen ve antikorun saptanamadığı enfeksiyonun erken dönemine pencere dönemi denir. 6-12 hafta içerisinde, hastaların büyük çoğunluğunda, HIV'e karşı antikorların geliştiği bu evreye serokonversiyon evresi denir. Plazmada ortaya çıkan HIV antikorları, vireminin sabit bir düzeye ulaşmasını sağlar. Plazma HIV RNA miktarının pik düzeyine ulaştığı ve çok fazla değişiklik göstermediği bu dönem "viral eşik değer" olarak adlandırılır⁴⁰. Hastalığın AIDS evresine ilerleme süresi viral eşik değer düzeyine göre değişkenlik gösterir. Bu düzey ne kadar düşükse AIDS'e ilerleme o kadar yavaştır⁴¹.

Primer HIV enfeksiyonu asemptomatik veya nonspesifik klinik ve laboratuvar bulgularıyla seyredebilmekte olup bu dönemde tanının konulabilmesi klinik şüphe ve temas öyküsünün sorgulanmasıyla mümkün olabilmektedir.

2.4.2. Kronik HIV-1 Enfeksiyonu

Akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyonun gelişimi ve viral sabitlenme düzeyinin belirlenmesinin ardından gelen dönemdir. Persistan, asemptomatik, inaktif veya latent dönem şeklinde de adlandırılmaktadır. Virus replikasyonu ve CD4 T lenfosit sayısındaki azalma bu dönemde yavaşlamıştır. ART ile sağlanan virolojik başarı sayesinde bulaş riski de azalmaktadır. Kronik enfeksiyon sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte, Tablo 2.5'te bahsedilen kategori B kapsamındaki klinik tablolarla karşılaşılabılır. Hastanın semptomatik olduğu ancak ciddi immünsupresyonun eşlik etmediği bu evre, erken semptomatik enfeksiyonu temsil eder.

Kronik HIV enfeksiyonu 4 evreden oluşur:

- Kronik asemptomatik enfeksiyon
- Erken semptomatik enfeksiyon
- AIDS (CD4 T hücre sayısının <200 hücre/mm³ olduğu veya AIDS tanımlayıcı hastalıkların bulunduğu evre)
- İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4 T hücre sayısı <50 hücre/mm³)

Enfeksiyonun alınmasından CD4 T lenfosit düzeyinin 200 hücre/mm³'ün altına düşene kadar geçen süre yaklaşık 8-10 yıldır.

2.4.2.1. Kronik Asemptomatik Evre

Primer enfeksiyon, viral sabitlenme düzeyine ulaşıldıktan sonra, ortalama 8-10 yıl süren latent döneme ilerler. Konağın hücresel bağışıklık yanıtı, virusun bulaş yolu ve virülansı asemptomatik dönemin süresini belirler. Bu dönem çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber, hastaların bir kısmında persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) görülebilmektedir. PJL, oksipital, submandibular, servikal ve aksiller bölgelerde olmak üzere en az iki bölgede olan, üç-altı ay gibi uzun süredir devam eden lenf nodu büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Mediastinal veya hiler lenfadenopati görülmesi beklenmez. Fizik muayenede çoğunlukla 0.5-2 cm çapında olan, simetrik, hareketli, ağrısız, lastik

kıvamlı lenf nodları saptanır. PJJ gelişiminin temel nedeni, CD4 T hücrelerinin neden olduğu lenf nodu infiltrasyonudur. Histopatolojik olarak incelendiğinde, lenf nodlarında foliküler hiperplazi saptanır. Klinik olarak PJJ bulunup bulunmaması HIV enfeksiyonunun doğal seyrini değiştirmez⁴².

Tablo 2.5. CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri³⁸

Kategori A	
Asemptomatik HIV enfeksiyonu Akut, semptomatik enfeksiyon Persistan jeneralize lenfadenopati	
Kategori B	
Bu kategori kapsamındaki hastalık belirti veya bulguları hücrel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamında değerlendirilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomda gelişen veya aynı dermatomda tekrar eden herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süreli ateş veya ishal gibi eşlik eden semptomlar	» Listeriyoz » Oral kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidiazis » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidiazis » Servikal displazi veya karsinoma <i>in situ</i> » Periferik nöropati
Kategori C	
AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidiazis » Özefagal kandidiazis » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi » HIV ile ilişkili ensefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser » (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporidyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PJP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoensefalopati » Tekrarlayan <i>Salmonella</i> sepsisi » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

Bu evrede lenf dokusunda virus replikasyon ve yıkımı devam etmekte, plazmadaki viral yük ise genellikle sabit kalmaktadır⁴³. Asemptomatik dönemde bulaştırıcılık devam etmektedir. Tablo 2.5'te CDC'ye göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri gösterilmiştir.

2.4.2.2. Erken Semptomatik İnfeksiyon

Kronik infeksiyon döneminde, hastaların çoğu asemptomatik olmakla birlikte PJL görülebilir. CD4 T lenfosit sayısının 200-500 hücre/mm³ civarına düşmesiyle deri ve mukozaları tutan klinik tablolar gelişir. Oral tüylü lökoplaki, tekrarlayan oral veya vulvovajinal kandidiyazis, seboreik dermatit, psoriasis, zona, bakteriyel follikülit sık görülen bulgulardır. Hastalarda halsizlik, gece terlemeleri ve subfebril ateş görülebilir. Bu dönemde hastalarda human papilloma virus (HPV), varisella zoster (VZV) ve herpes simpleks (HSV) infeksiyonları daha sık ve şiddetli seyreder. Sifiliz, HBV, HCV, pnömokoksik pnömoni gibi bakteriyel infeksiyonların sıklığında da artış görülür⁴⁴.

2.4.2.3. AIDS (Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu)

HYB'ler tedavi edilmediğinde, virusun edinilmesini takip eden 8-10 yıl içinde, viral replikasyonun devam etmesi ve CD4 T lenfosit sayısının azalmasıyla AIDS evresine ilerler. AIDS, CD4 T lenfosit düzeyinin <200 hücre/mm³ olması veya AIDS tanımlayıcı klinik durumlardan birinin bulunmasıyla karakterize bir tablodur. Tablo 2.5'te immün sistemde gelişen hasar nedeniyle kategori C kapsamında tanımlanan fırsatçı infeksiyonlar ve HIV ile ilişkili maligniteler kliniğe eşlik eder. AIDS tanımlayan durumlar, ciddi immün yetmezlik durumunda gelişen ve genellikle ağır seyirli olan hastalıklardır. Bu durumlar çoğunlukla fırsatçı infeksiyonlar, maligniteler, kaposi sarkomu, tükenme sendromu veya ensefalopati gibi durumlardır. HIV hastalarında en sık görülen fırsatçı infeksiyon *P.jirovecii* pnömonisi (PJP)'dir. *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonları, hastalığın tüm evrelerinde görülebilmekte olup AIDS evresinde sıklığı artmıştır. AIDS evresinde hematolojik bozukluklarla (anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni) sık karşılaşılır. Tedavi edilmeyen olgular ortalama 10-12 yıl içinde AIDS evresine ilerlemektedir⁴⁵.

2.4.2.4. İleri Evre HIV İnfeksiyonu

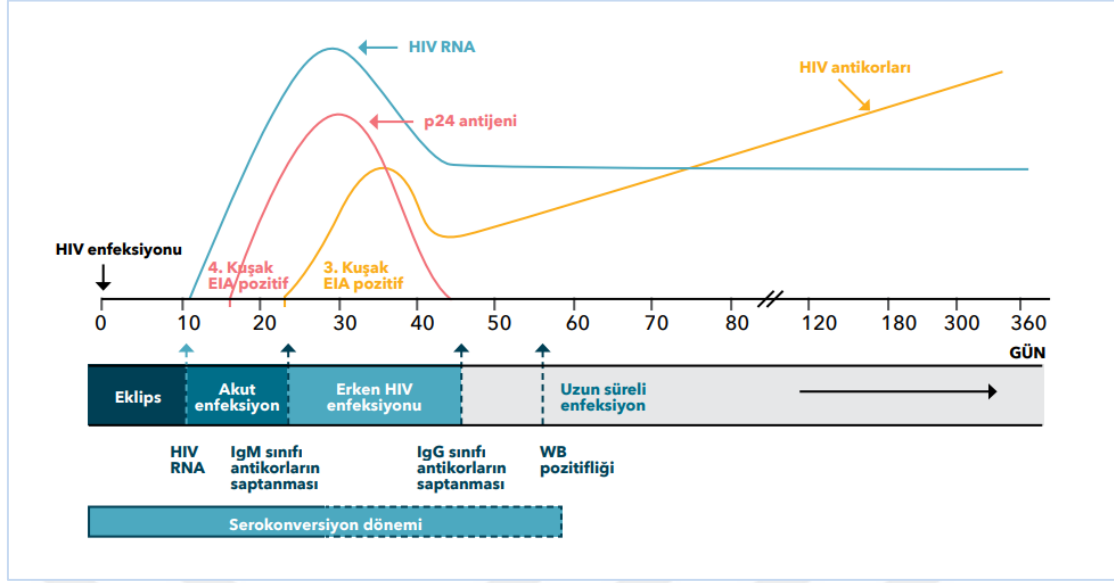
Kilo kaybının gelişimiyle HIV tükenmişlik sendromunun yaşandığı, CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu dönem, ileri evre HIV infeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Yaygın *Mycobacterium avium complex* (MAC) infeksiyonu ve CMV retinitisi gibi bazı fırsatçı infeksiyonlarla bu dönemde daha sık karşılaşılır. Bu evrede uygun tedavi verilmediğinde beklenen ortalama yaşam süresi 12-18 aydır⁴⁵.

2.4.2.5. Uzun Dönem İlerleme Göstermeyenler ve Elit Kontrol Sağlayanlar

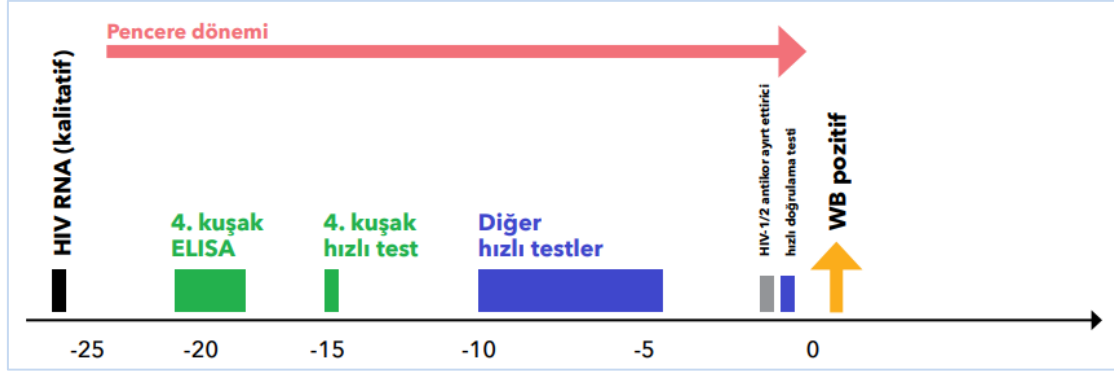
HIV enfeksiyonunun klinik seyri olgular arasında değişkenlik gösterebilmektedir. ART kullanmamasına rağmen yıllarca asemptomatik seyreden ve CD4 T lenfosit sayısı normal düzeyde olan HYB'ler "uzun dönem ilerleme göstermeyenler" olarak isimlendirilir. Bu olgularda çoğunlukla plazma viral yükü tespit edilebilir düzeydedir; fakat CD4 T lenfosit sayısı hastayı uzun süre fırsatçı enfeksiyonlardan koruyacak kadar yüksek seviyede kalır. Bu olgular yavaş da olsa CD4 T lenfosit sayısının azalmasıyla AIDS evresine geçerler. CD4 T lenfosit düzeyi normal seviyede kalan ve plazma viral yükü tespit edilebilen düzeyin altında kalan az sayıda HYB'den oluşan grup ise "elit kontrol sağlayanlar" şeklinde isimlendirilir. HIV replikasyonunun kontrol altında tutulabildiğı bu grup üzerinde araştırmalar devam etmektedir³⁸.

2.5. HIV Laboratuvar Tanı Belirteçleri

HIV enfeksiyonunun tanısının konulabilmesi amacıyla yapılan virusa özgü laboratuvar testleri HIV tanı testleri olarak adlandırılır. UNAIDS tarafından 2025 yılı itibariyle tüm popülasyon ve yaş gruplarında HIV pandemisinin sonlandırılmasını hedefleyen 95-95-95 stratejisi geliştirildi. Bu strateji ile HYB'lerin %95'ine tanı konulması, tanısı konulan vakaların %95'inin uygun ART'ye başlaması ve tedavi başlanan bireylerin %95'inde viral baskılanmanın sağlanması hedeflenmektedir. UNAIDS, HYB'nin %81'inin durumlarından haberdar olduğunu tahmin etmektedir⁴⁶. HYB'ye erken tanı konularak uygun ART'ye başlanması hastalığın kontrolünde kritik rol oynamaktadır⁴⁶. HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında tanı yöntemlerinin enfeksiyonun farklı dönemlerine göre kullanımı Şekil 2.5A'da, HIV enfeksiyonunun taranması ve doğrulanmasında kullanılan testlerin Western Blot'a (WB) göre pozitifleşme zamanları Şekil 2.5B'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5A. HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında tanı yöntemlerinin enfeksiyonun farklı dönemlerine göre kullanımı⁴⁰ (AHI: Akut HIV enfeksiyonu, NAT: Nükleik asit amplifikasyon testi)³⁸



Şekil 2.5B. Western Blot testine göre diğer tanı testlerinin pozitifleşme zamanları (%50 kümülatif sıklık)³⁸

HIV virusu edinildikten sonraki 8-10 gün içerisindeki dönemde enfeksiyonun varlığı, HIV'e özgü antijen, antikor veya nükleik asit saptanmasına yönelik testlerle gösterilememektedir. Bu ilk dönem, eklips dönemi olarak adlandırılır. Eklips döneminin süresi konağın genetik özelliklerine, immun yanıtına, virusun genetik yapısına, konakta oluşan antijen/antikor düzeyine göre değişir. Bu dönemin devamında, virus edinildikten ortalama 10 gün sonra, Nükleik Asit Arama Testleri (NAAT) ile viral RNA, bulaştan yaklaşık 14-20 gün sonra ise ELİSA yöntemi ile p24 antijeni tespit edilebilir. Kazanılmış

immun yanıtın gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan HIV-1/HIV-2'ye özgü gelişen antikorlarının HIV antijenlerini bağlamaya başlamasıyla kanda HIV antijeni miktarı giderek düşer. Bu nedenle kanda p24 antijeni varlığı geçicidir ve infeksiyonun ortalama 21. gününden itibaren tanındaki değerini kaybeder. Eklips dönemini takiben gelişen, kanda henüz antikorların saptanamadığı bu evre, akut HIV infeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde viral replikasyon çok hızlı, bulaştırıcılık riski oldukça yüksektir. HIV-1 ve HIV-2'ye özgü gelişen antikorlar, serokonversiyon dönemi sona erdiğinde, infeksiyonun yaklaşık üçüncü haftasından itibaren serolojik testlerle kanda saptanabilmektedir. Viral RNA'nın saptanmasından ortalama 10-13 gün, p24 antijenemisinden ise 3-5 gün sonra IgM sınıfı antikorlar kanda tespit edilebilir. En son ortaya çıkan IgG sınıfı antikorlar ise infeksiyon boyunca kalıcıdır³⁸.

2.5.1. Serolojik Testler

HIV infeksiyonu tanısında sıklıkla kullanılan testlerdir. Tarama için ELİSA, doğrulama için ise Western Blot (WB), Indirekt Immünfloresan Antikor Testi (IFA), Line-immunoassay (LIA), HIV-1/2 antikor ayırt eden testler kullanılmaktadır.

1985 yılında kullanılmaya başlanan ELİSA testleri ve günümüze dek oldukça geliştirilmiştir. Birinci ve ikinci kuşak ELİSA testleri sadece IgG sınıfı antikorları saptayabilirken, üçüncü ve dördüncü kuşak testler IgM ve IgG sınıfı antikorları tespit edebilir. Günümüzde kullanımı önerilen ELİSA testleri, HIV-1 p24 antijeni, IgM ve IgG sınıfı antikorları birlikte saptayabilen “combo test” olarak da adlandırılan dördüncü kuşak ELİSA testleridir. Bu testlerin avantajları, pencere dönemini oldukça kısaltarak viremiyi infeksiyonun 14. gününden itibaren saptayabilmeleri, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları ile maliyet etkin olmalarıdır. Test sonuçlarında biyolojik ve teknik nedenlere bağlı yalancı pozitiflik veya negatiflik izlenebilmekle birlikte, tarama testi olarak kullanımı uygun görülmektedir^{47,38}.

Hızlı tanı testleri (HTT) ise duyarlılıkları enzim immunoassay (EİA) temelli testlere benzer şekilde yüksek olan, IgM sınıfı antikorları kısa sürede saptayabilen testlerdir. Bu testlerin avantajları; 3-30 dakikada hızlıca sonuç verebilmeleri, venöz kan dışında hasta başında kapiller kandan çalışılabilmeleridir. Ağız sıvısından alınan örneklerde antikor saptayabilen testler de mevcuttur. Genel yaklaşım reaktif sonuçlanan hızlı tanı testlerinin

laboratuvar temelli 4.kuşak ELİSA testleriyle tekrarlanması yönündedir. Ayrıca, 18 aylıktan küçük bebeklerde HIV taraması yapılırken maternal antikorlar nedeniyle yalancı pozitiflik saptanabileceğinden serolojik testlerin kullanılması önerilmemekte, NAAT uygulanması gerekmektedir³⁸.

WB, HIV'in yapısında bulunan *env*, *pol* ve *gag* proteinlerine karşı gelişen serolojik reaktiviteyi saptayarak doğrulama amaçlı kullanılan bir testtir. Özgüllüğü yüksek (>%99) olduğu için uzun yıllardır HIV enfeksiyonunda doğrulama testi olarak kullanılmıştır. WB'nin modifiye edilmiş hali olan LİA, diğer önemli doğrulama yöntemlerindendir. LİA yöntemiyle, HIV-1 ve HIV-2'ye karşı gelişen antikorlar aynı anda gösterilebilmektedir. Aynı zamanda WB'den daha az yalancı negatif ve pozitif sonuçlara yol açmaktadır⁴⁷.

Günümüzde DSÖ ve CDC, HIV tanı ve doğrulama algoritmasını güncellemesiyle, daha önce uzun süre doğrulama amacıyla kullanılan WB testi yerine, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayırt edebilen doğrulama testlerinin kullanılmasını önermektedir. 4. kuşak ELİSA testleriyle elde edilen reaktif sonuçların bu testlerle doğrulanması gerekmektedir. İlk kullanıma giren, lateral-flow yöntemine dayalı ELİSA testi olan “*Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test*” olmuştur. Bu test içeriğinde, HIV-1'e özgü rekombinant ve sentetik gp41, HIV-2'ye özgü sentetik gp36 peptid antijenleri üç farklı noktada bulunmaktadır. Testin iki bölgesinde antijen-antikor kompleksi meydana gelirse mor renk verir ve test pozitif kabul edilir³⁸.

HIV1/2 antikorlarını ayırt edebilen doğrulama testlerinin WB yöntemi ile duyarlılık ve özgüllüğü benzer düzeyde iken, bu testlerin kullanımının daha kolay olması, hızlı sonuç alınması ve belirsiz sonuçların daha az olması nedeniyle WB'ye üstündür. “*Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay*” testi, 2014 yılında CDC tarafından önerilen doğrulama testi olarak kullanıma girmiştir. Bu testte HIV-1'e özgü p24, gp31, gp41 ve gp160 proteinleri ile HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 proteinleri farklı bantlarda yer almaktadır. Gp 41, gp 160 bantlarının her ikisinde birlikte veya birisi zarf glikopeptidi olmak kaydıyla HIV-1'e özgü iki bantta pozitiflik HIV-1 enfeksiyonu pozitifliğini doğrular. HIV-2 pozitifliği için ise hem gp36 hem de gp140 bantlarında pozitiflik elde edilmesi gerekir^{47, 38}.

2.5.2. Moleküler Testler

Güncel algoritmaya göre HIV tarama testinde pozitif bulunduğu halde HIV-1/HIV-2 antikör ayırt edici hızlı doğrulama testinde negatif veya belirsiz olan sonuçların FDA onaylı HIV-1 NAAT ile doğrulanması gerekmektedir³⁸. Moleküler testler serolojik testlerin kullanılmadığı; akut HIV enfeksiyonunun erken döneminde, 18 aylıktan küçük bebeklerin HIV enfeksiyonu tanısında, HYB tedavisinin takip edilmesinde ve prognozunun değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Dallı DNA ve nükleik asit dizileme temelli amplifikasyon testleri ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi HIV RNA veya DNA'sının tespitinde kullanılan geçerli üç yöntemdir⁴⁸. HIV-1 RNA saptama alt sınırı ≤ 50 kopya/mL olup yaklaşık 30 kopya/mL civarındadır³⁸. Moleküler testlerin pahalı olması, laboratuvar koşulları, ileri teknolojik cihaz ve deneyimli personel gerektirmesi önemli dezavantajlarıdır. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılmaları önerilmemektedir⁴⁸.

2.5.3. Direnç Testleri

Fenotipik ve genotipik direnç testleri, ART'ye karşı gelişen direnç varlığını tespit etmek için kullanılır. Genotipik direnç testleri, aktarılmış veya tedavi sürecinde gelişen ilaç direnç sınıfı ile mutasyon paternlerinin araştırılması için kullanılır. Direnç ile ilişkili mutasyonlar gerçek zamanlı PCR, DNA dizi analizi ve hibridizasyon temelli testler gibi yöntemler ile saptanabilmektedir. Standart yaklaşım HIV proteaz, revers transkriptaz (RT) ve gerekirse integraz direnç testlerinin çalışılmasıdır. Genotipik direnç testleri maliyetlerinin düşük, duyarlılıklarının yüksek olması ve görece daha hızlı sonuç alınması nedeniyle fenotipik testlere tercih edilir. Testlerin ideal zamanlaması tanı aldıktan hemen sonra veya ART'ye başlamadan öncedir. Yeni tanı almış HIV hastalarında genotipik direnç testi istendikten sonra hemen tedaviye başlanmalı, test sonucu beklenirken zaman kaybedilmemelidir. Tedavi rejimi gerekirse sonuçlar rapor edildikten sonra yeniden düzenlenebilir. Tedaviye uyum göstermeyen veya yarım bırakmış hastalarda, virolojik başarısızlıkta ve gebelikte istenmesi önerilir^{49,50}. Fenotipik ilaç testleri ise hücre kültürü ortamında antiretroviral ilaçlar karşısında HIV'in in vitro duyarlılığının ölçülmesi esasına dayanır. Duyarlılık, HIV replikasyonunun baskılandığı %50 ilaç konsantrasyonu (IC50) olarak raporlanır. Uygulaması daha uzun süren, daha zor ve yüksek maliyetli testlerdir⁴⁹.

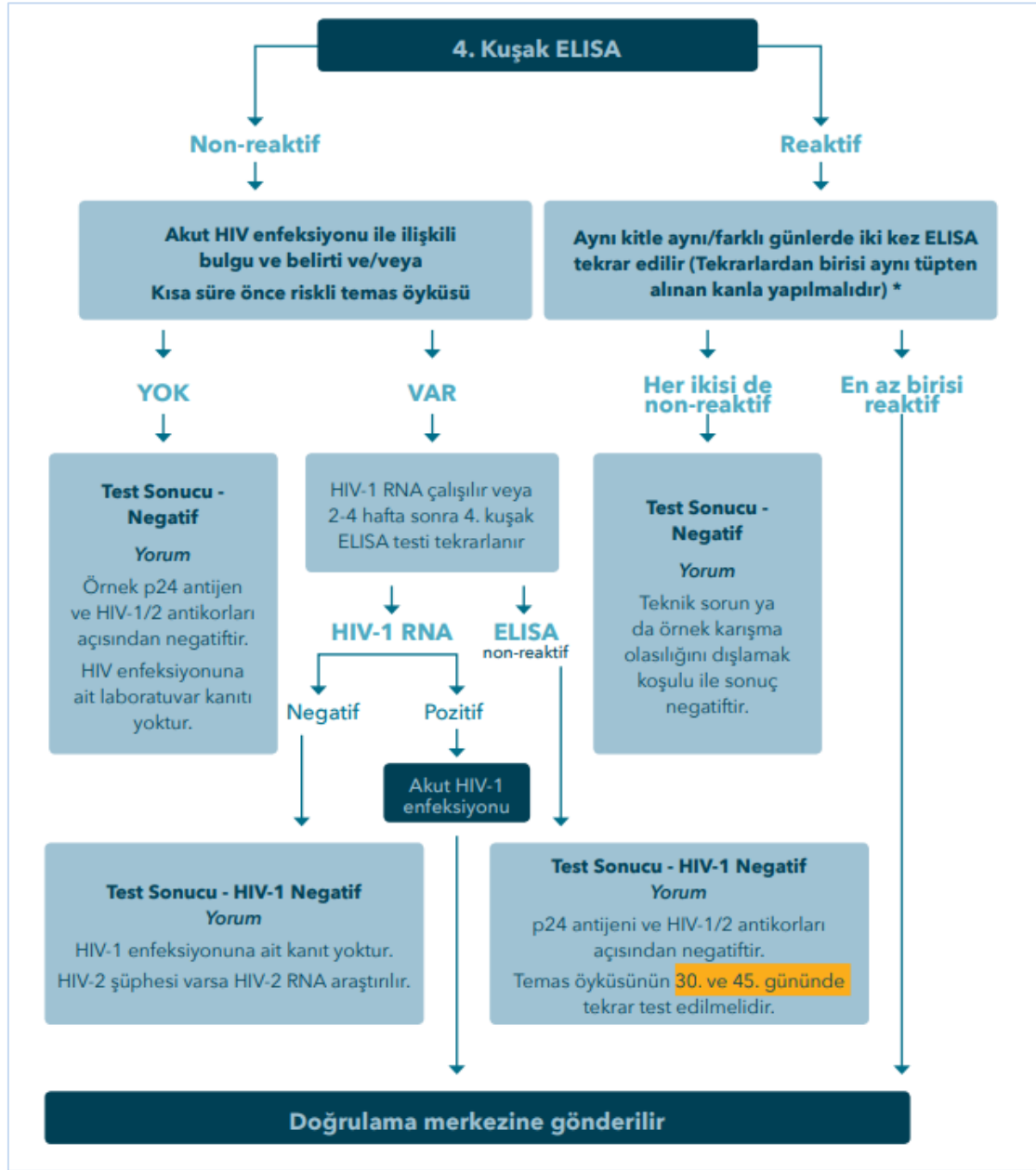
2.6. HIV Tarama ve Tanı Algoritmaları

HIV enfeksiyonunun kesin tanısı, hasta serumunda HIV antijeni ve RNA'sı ile HIV'e karşı gelişen antikorların tespit edilmesine dayanmaktadır. Hatalı test sonuçları tolere edilemeyeceği için, DSÖ ve CDC tarafından, HIV tanısında iki aşamalı test algoritması kullanılması önerilmektedir. Algoritmaya göre; şüpheli olgularda öncelikle tarama testi yapılır, pozitif test sonuçları reaktif olarak adlandırılır. Tarama testi reaktif olarak sonuçlanan tüm vakalarda kesin tanı için doğrulama testi yapılmalıdır. Doğrulama testi pozitif sonuçlandığında ise test sonucu pozitif olarak tanımlanmalıdır. Doğrulama testi sonucunun pozitif sonuçlanması halinde HIV enfeksiyonunun varlığı kanıtlanmış olur⁴⁷.

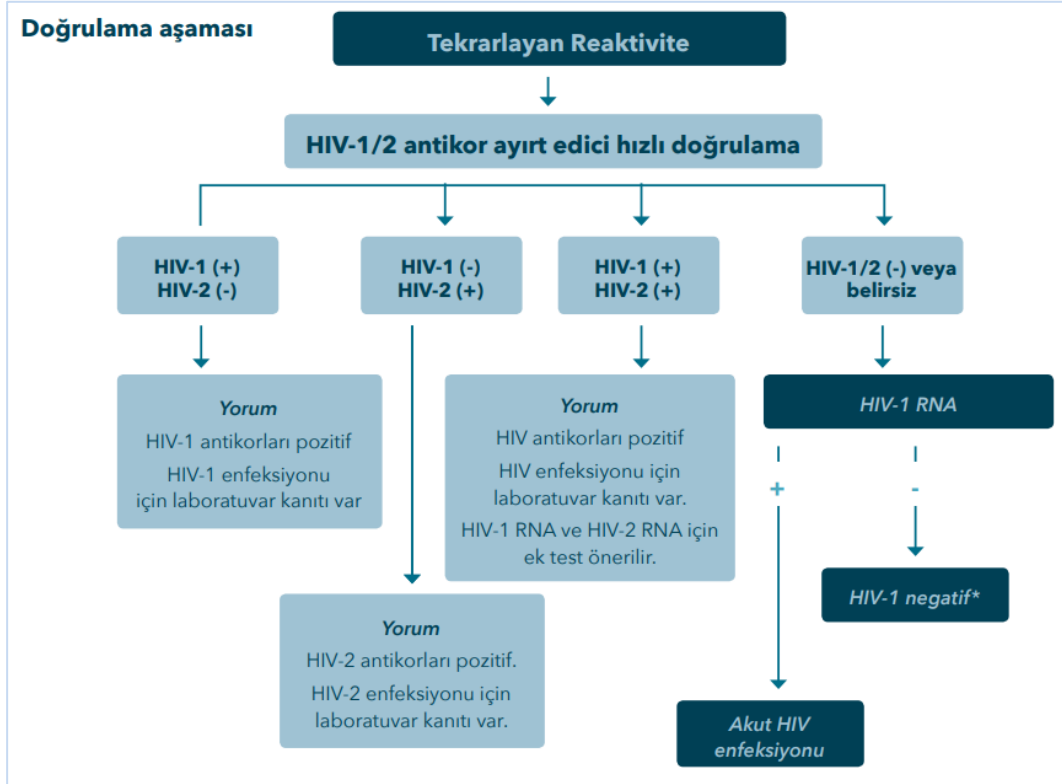
DSÖ tarafından, HIV'in endemik olduğu bölgelerde sağlık kurumlarına başvuran herkese, endemik olmayan bölgelerde ise sifiliz, tüberküloz polikliniklerine gelen hastalara tarama testi yapılması önerilmektedir. ESE'ler, seks işçileri, damar içi ilaç ve ortak enjektör kullanımı öyküsü olanlar ile HIV pozitif partneri olanlar risk grubunda olup yıllık veya daha sık tarama testi yaptırmaları gerekmektedir. DSÖ önerileriyle ülkemizde kullanılan HIV tarama ve tanı algoritması 2018 yılında güncellenmiştir. Yetişkinlerde kullanılması önerilen ulusal HIV tarama algoritması Şekil 2.6'da, HIV doğrulama algoritması Şekil 2.7'de verilmiştir.

2.6.1. Yenidoğan ve 18 Aylıktan Küçük Çocuklar İçin Algoritma

HIV ile infekte anneden doğan, yaşı 18 ay aylıktan küçük olan çocuklarda maternal antikorlar nedeniyle serolojik testler yanlış pozitifliklere yol açabileceği için HIV enfeksiyonunun tanısında, doğrudan virüsü tespit edebilen moleküler tanı yöntemleri (HIV RNA veya HIV DNA'yı tespit eden nükleik asit testleri) tercih edilmelidir. Perinatal dönemde HIV teması olan yenidoğanlarda, doğumdan sonraki 14-21. günlerde, 1-2. aylar ile 4-6. aylar arasında moleküler testlerin yapılması önerilmektedir. Perinatal HIV bulaşı açısından yüksek risk taşıyan yenidoğanlarda belirtilen zaman aralıklarına ek olarak doğumda da HIV RNA bakılması önerilmektedir. Bu grupta yer alan hastalarda profilaksi kesildikten sonraki 2-4 hafta içinde virolojik tanı testleri ile kontrol yapılmalıdır¹⁰.



Şekil 2.6. HIV taramasına yönelik ulusal algoritma 2021³⁸



Şekil 2.7. HIV doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma 2021³⁸

2.7. HIV ile Yaşayan Bireylerde Tedavi Öncesi ve Sonrası İzlem

Hastadan öncelikle genel tıbbi öykü alınır, HIV ile ilişkili belirtiler mevcutsa öykü o yönde derinleştirilir. Hastada kanıtlanmış HIV enfeksiyonu mevcutsa; tanı aldığı tarih, bulaşa neden olabilecek yüksek riskli (uyuşturucu kullanım öyküsü, ortak enjektör kullanımı, korunmasız cinsel temas, birden fazla cinsel partner vb.) davranış zamanı, akut retroviral sendrom belirti ve bulgularının varlığı sorgulanmalı ve kaydedilmelidir. Edinilen bilgilere göre tahmini bulaş tarihi kaydedilmelidir. Cinsel öyküde; hastanın cinsel yönelimi, partner sayısı ve partnerlerinin sağlık durumu, partnerine hastalığı hakkında bilgi verip vermediği, cinsel yolla bulaşan infeksiyonlardan (CYBE) korunmak için bariyer yöntemlerini kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır.

Cinsel yolla bulaşan infeksiyon semptomlarının (üretal akıntı, ülser) varlığı ve jinekolojik problemler sorgulanmalıdır. Bu sırada HIV ile diğer CYBH'lerden korunmaya yönelik danışmanlık verilmelidir. HIV ile ilişkili komplikasyonlar (fırsatçı infeksiyon, AIDS) ve komorbid hastalıklar (kronik iskemik kalp hastalığı, diyabet, hiperlipidemi, maligniteler) sorgulanmalıdır. Kadın hastada gebelik durumunda uygun ART'ye hızlıca başlanıp bebeğe bulaş riski mümkün olabildiğince azaltılmalıdır. Daha önce ART kullanım öyküsü olan hastada, kullanılan tedavi rejimleri, tedavi süresi, tedavi süresince tespit edilen en düşük CD4 T lenfosit sayısı, en yüksek viral yük, tedaviyle elde edilen immün ve viral yanıt, tedavi değişiklikleri ve nedenleri, temin edilebilirse daha önce yapılmış direnç testi sonuçları, tedaviye uyumu, tedavi uyumsuzluğuna neden olan durumlar ve ilaç yan etkileri sorgulanmalıdır¹⁰. Tüberkülozlu kişi ile temas, geçirilmiş tüberküloz öyküsü ile su çiçeği veya zona öyküsü varsa kaydedilmelidir. Geçmiş aşılama öyküsü alınarak eksik aşılar gözden geçirilmeli ve aşı şeması planlanmalıdır.

Hastanın şikayeti olmasa da ayrıntılı sistemik muayene yapılmalıdır. HIV infeksiyonuna eşlik edebilecek fungal infeksiyon, psoriasis, kaposi sarkomu belirti ve bulguların varlığına dikkat edilmelidir. CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalara CMV retinitisi açısından göz muayenesi istenmelidir¹⁰. HIV infeksiyonu olan hastadan ilk vizitte tam kan sayımı, biyokimyasal testler, virus yükü (HIV RNA), CD8 ve CD4 T lenfosit sayı ve yüzdeleri, genotipik direnç testi, akciğer grafisi ve HLA-B5701 alel varlığı için gerekli testler istenmelidir. Yapılan ayrıntılı laboratuvar tetkikleriyle hastanın virus yükü, direnç varlığı, organ fonksiyonları ve bağışıklık durumu hakkında bilgi sahibi olunması hedeflenir.

Serumda biyokimyasal parametreler; glukoz, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid (TG), total kolesterol (TK), insülin, sifiliz, CMV, toksoplazma, hepatit A, B ve C, kızamık, kızamıkçık, varisella zoster serolojisi ve tam idrar tetkiki bakılmalıdır⁵¹.

HIV infeksiyonuna özgü testlerden en önemlileri plazma HIV RNA düzeyi ve CD4 T lenfosit sayısı ve yüzdesidir. Plazma HIV RNA düzeyinin tespit edilebilen alt sınır değeri 20-75 kopya/ml arasında değişmektedir. Hastanın viral yükünün sürekli olarak testin

saptama sınırının altında olması viral baskılanma olarak tanımlanır. Virolojik başarısızlık ise altı aylık uygun ART kullanımına rağmen HIV RNA'nın >200 kopya/ml olması durumudur. Viral yük, araya giren hastalık durumu, ilaç etkileşimleri, aşılama durumlarında geçici olarak yükselebilir. Viral yükte yükselme saptandığında bu tetkikleri seri ölçümlerle doğrulamak gereklidir. HIV RNA ölçümü, ART başlanmadan önce veya tedavi değişikliği yapıldığında, viral yük testin saptama düzeyinin altına inene (negatifleşene) kadar her 4-8 haftada bir bakılmalıdır. Viral baskılanma sağlanan stabil hastalarda HIV RNA 3-4 ayda bir bakılabilir. 2-3 yıllık tedavi sürecinde viral yükü baskılanmış, tedavi uyumu iyi, immünolojik ve klinik olarak stabil hastalarda test sıklığı altı ayda bir olacak şekilde yeniden düzenlenebilir. Tedavi başlangıcında bakılan CD4 T hücre sayısı ve yüzdesi, fırsatçı infeksiyonlara karşı profilaksi ihtiyacını, hastalığın evresini belirlemede, ART seçiminde ve ART'ye yanıtı öngörmede önemlidir. Ayrıca, ART kullanımı sonrası immünolojik düzelmenin izlenmesini sağlamaktadır. CD4 T hücre sayısı ve yüzdesi 3-6 ayda bir yapılan rutin tetkiklerle takip edilmelidir. Viral baskılanma sağlanmış, tedavi uyumu iyi olan hastalarda, CD4 T hücre sayısı >300 hücre/mm³ saptanmışsa, klinik durum stabilse her 6-12 ayda bir bakılması yeterli olmaktadır^{10,12}.

ART başlanmadan önce ve başlandıktan 1-3 ay sonra açlık kan glukozu, hemogloblin A1c ve açlık lipid seviyeleri tetkik edilmelidir. Postmenopozal kadınlar ve ≥ 50 yaş erkeklerde bazal kemik dansitometresi ile osteoporoz taraması yapılmalıdır¹².

DSÖ, hastanın tedaviye uyumunun her görüşmede değerlendirilmesini önermektedir. Klinisyen görüşme sırasında hastayı yargılamadan yapıcı bir tavır takınmalıdır. Kılavuzlar, viral yükün 3-6 ay aralıklarla izlenerek tedavi yanıtının değerlendirilmesini ve tedavi başarısızlığının saptanmasını önermektedir. Son poliklinik başvurusundan sonra kaç doz ilaç atlandığını sormak veya eczane kayıtlarını incelemek de tedaviye uyumu değerlendirmek açısından ek bilgi sağlayabilmektedir³⁸.

2.8. Antiretroviral Tedavi

Aseptomatik veya semptomatik HIV infeksiyonu tanısı doğrulanmış tüm hastalara olabildiğince erken ART başlanmalıdır. Etkin ART ile viral baskılanma, immünolojik düzelme, beklenen yaşam süresi ve kalitesinde artış sağlanırken, fırsatçı infeksiyon ve malignite gelişimi ile toplumda HIV infeksiyonunun bulaş riski azalır¹². Uluslararası

rehberlerde CD4 sayısına bakılmaksızın herkese mümkün olduğunca erken ART başlanması önerilmektedir. ART'nin erken başlanması yan etki insidansında artışa neden olmadığı belirtilmektedir⁵². ART, hastanın yaşam boyu, doz atlamadan her gün kullanacağı bir tedavi olduğu için, hasta ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildikten sonra tedaviye başlama kararı hastayla birlikte alınmalıdır. Bazı klinik ve/veya psikososyal faktörler (madde kullanımı, mental problemler vb) ART'ye başlangıcın ertelenmesine neden olabilir. ART başlangıcında gecikmeye neden olan klinik durumlar elit kontrol sağlayanlar ve İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu (İRİS) gelişme riski taşıyan hastalardır. Elit kontrol sağlayanlar, ART kullanmamasına rağmen HIV RNA <50 kopya/ml ve uzun süreli takiplerinde CD4 T hücre sayısı >500 hücre/mm³ olan hasta grubundan oluşmaktadır. Bu hastalar tedavi başlanmaksızın bir süre yakın takip edilebilir¹⁰. İRİS, fırsatçı enfeksiyonu olan HYB'nin klinik durumunda, ART başlanmasını takip eden günlerde, paradoksal kötüleşmeyle sonuçlanan inflamatuvar bozukluk olarak tanımlanır. Hastanın ART'ye başlamadan önce tespit edilen CD4 sayısı <100 hücre/mm³ ise İRİS açısından riskli kabul edilerek yakından takip edilmelidir⁵³. 13.000 HYB'in incelendiği bir metaanalizde %13 oranında İRİS geliştiği saptanmıştır⁵⁴. 1987 yılında ART ajanı olarak ilk ruhsatlandırılan ilaç zidovudin (ZDV)'dir⁵³. 1989 yılında ise didanozin (DDI) bulunmuştur. 1993 yılında ZDV'ye karşı direnç geliştiği bildirilmiştir⁵⁵. 1999 yılında ise etki mekanizmaları farklı olan üç veya daha fazla ilacın tedavide birlikte kullanımından oluşan HAART (yüksek etkili antiretroviral tedavi) rejimi geliştirilmiştir⁵⁶.

Hastaların tedaviye uyumunu artırmak amacıyla ART'de tek tablet rejimi 2006 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. 2007 yılında ise integras sarmal transfer inhibitörleri ve CCR5 inhibitörü ART'de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde aşı ve yeni ilaç çalışmaları hız kesmeden devam etmektedir⁵⁷. ART seçiminde kullanılabilecek 30'dan fazla antiretroviral ilaç bulunmakta olup bu ilaçlar yedi ana grupta toplanmaktadır. Güncel rehberlerde ART'de kullanılması önerilen ilaçlar ise bu ajanların içinde kısıtlı bir gruptan oluşmaktadır.

Önerilen temel ilaç grupları şu şekildedir:

- Nükleozit / Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)
- Non nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

- Proteaz İnhibitörleri (PI)
- İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri (INSTI)
- Füzyon inhibitörleri (FI)
- CCR5 reseptör antagonistleri
- CD4 T lenfosit bağlanma inhibitörü

2.8.1. Nükleozit/Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

NRTI grubu ilaçlar, HIV yapısında bulunan RT enzimi ile etkileşen, hücre içinde iki veya üç kez fosforile olarak aktif hale gelen ön ilaçlardır. Bu ilaç grubunu doğal nükleotidlerden ayıran özellik, riboz halkalarının 3' -hidroksil grubunun eksik olmasıdır. Bu ilaçlar, RT enzimine alternatif bir substrat gibi davranarak proviral DNA'ya entegre olur. Doğal nükleotidlerin proviral DNA'ya bağlanmasını engelleyerek DNA sentezini durdurur⁵⁸. Ana molekülünde bir fosfat grubu içerdiği için nükleotid olan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) dışındaki tüm NRTI'lar nükleozid yapıdadır. NRTI'lar klinik kullanıma giren ilk ilaçlar olup başlangıçta monoterapi olarak, daha sonrasında 2-NRTI kombinasyonu şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde iki NRTI ile kombine şekilde bir NNRTI, bir INSTI, bir güçlendirilmiş PI veya bir CCR5 antagonisti kullanılmaktadır. Bu şekilde oluşturulan ART rejimi "**omurga tedavisi**" olarak adlandırılmıştır⁵⁹. Güncel rehberlerde ise bir NRTI ile bir INSTI kombinasyonundan oluşan "ikili tedavi" önerilmektedir. İkili tedavi, beklenen yaşam süresi uzayan HYB'lerin ilaç yükünü, dolayısıyla uzun dönem yan etkilerini azaltmak amacıyla ortaya çıkmıştır. İkili tedaviyi oluşturan ilaçlar iki farklı mekanizmayla etki edecek şekilde seçilmelidir³⁸.

HIV enfeksiyonu tedavisi için onaylı olan dokuz adet NRTI grubu ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar: Zidovudin (ZDV), stavudin (d4T), didanozin (ddl), zalcitabin (ddC), lamivudin (3TC), abakavir (ABC), emtrisitabin (FTC), tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve tenofovir alafenamid fumarat (TAF)'dir. Günümüzde kombine tedavilerde en sık kullanılan NRTI'lar: TDF, TAF, FTC, 3TC ve ABC'dir. Eski NRTI grubu ilaçların hücresel mitokondriyal DNA'yı inhibe etmesi sonucu ciddi toksik yan etkiler görülmüştür⁶⁰. ZDV'nin kemik iliği toksisitesi ve miyopati, ddl'nin pankreatit ve periferik nöropati, ZDV ve d4T'nin lipoatrofi yan etkileriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hepatik

steatoz ve yaşamsal tehlike arz eden laktik asidoz gibi ciddi toksisiteler de görülebilmektedir. Daha yeni NRTI'lerden olan TDF, TAF, FTC, 3TC, ABC'nin mitokondriyal hasar riski daha düşük olduğu için daha az toksisiteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir⁶¹. NRTI grubu ilaçlar sitokrom P450 enzimleriyle metabolize edilmez, bu yüzden ilaç-ilaç etkileşimleri düşüktür. ABC dışındaki NRTI'ların çoğu böbrekten elimine edildiği için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektirir⁵⁹. Uygun ART kombinasyonu kullanılmazsa, virusta herhangi bir NRTI'ya karşı direnç mutasyonları gelişebilir. Genel olarak; TDF, ABC, 3TC ve FTC'ye karşı dirence tek bir mutasyon yol açabiliyorken, d4T ve ZDV'ye karşı direnç genellikle çoklu mutasyonlar gerektirir⁶². Günümüzde sıklıkla kullanılan beş NRTI aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.8.1.1. Zidovudin

ZDV, HIV enfeksiyonu tedavisi için onay alan ilk NRTI grubu ilaçtır. Aktif trifosfat formuna hücre içinde dönüştürüldükten sonra RT'nin DNA polimerazı üzerinden etki gösteren bir timidin analogudur. 1994 yılında, gebelerde kullanılan zidovudin monoterapisi, perinatal bulaşma oranlarında dramatik bir azalma sağlamıştır⁶³. ZDV'nin oral biyoyararlanımı iyi olup karaciğerde glukuronidasyona uğrar ve böbreklerden atılır. ZDV'nin biyoyararlanımı yiyeceklerden etkilenmediği için günde iki kez tok veya aç karna alınabilir. Günümüzde ZDV'nin ciddi yan etkileri olması sebebiyle, perinatal bulaşı engelleme dışında kullanım endikasyonu yoktur. Geçmişte ABC ve 3TC ile kombine edilerek kullanılmıştır. ZDV'nin sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, kemik iliği baskılanmasına sekonder gelişen nötropeni ve makrositer anemi ile tırnak pigmentasyonudur. Laktik asidoz ve miyopati gibi ciddi yan etkilerin daha nadir olduğu belirtilmiştir⁵⁹.

2.8.2.2. Abakavir

ABC, bir guanozin analogudur. Aktif metaboliti olan karbovir trifosfata dönüştükten sonra RT enzimini inhibe ederek etki gösterir⁶⁴. Oral emilimi iyidir. Karaciğerde elimine edildiği için renal doz ayarına gerek yoktur. Geçmişte üç NRTI kombinasyonundan oluşan ABC/3TC/ZDV tedavisi başlangıç tedavi rejimi olarak kullanılmıştır; ancak düşük etkinlik nedeniyle günümüzde kullanımı önerilmemektedir⁶⁵. ABC, iki NRTI omurga tedavisinin bir bileşeni olarak 3TC ile beraber kullanılır. Günde bir kez yiyeceklerden

bağımsız olarak kullanılır. ABC başlanan hastalarda ilk birkaç hafta içerisinde yüksek ateş, yaygın deri döküntüsü, solunum yetmezliği, gastrointestinal bozukluklar ve grip benzeri semptomlarla baş gösteren ve bazen ölüme sebebiyet verebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Bu nedenle ABC başlanması planlanan hastalara tedavi öncesinde HLA-B5701 gen analizleri yapılmalı ve test sonucu pozitif çıkan hastalara alternatif tedavi rejimleri planlanmalıdır^{66,67}. ABC, özgeçmişinde kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda akut miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler yan etkilerle ilişkilendirilmişken, güncel çalışma ve meta-analizlerde böyle bir ilişki saptanmamıştır³⁸. INSTI grubundan Dolutegravir (DTG), ABC/3TC ile kombine edilerek, HLA-B5701 gen analiz sonucu negatif olan ve eşlik eden kronik hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu olmayan tedavi deneyimsiz hastalarda ön planda önerilmektedir. Ancak; DTG ile kullanımı dışında, ABC/3TC kombinasyonu başlangıç HIV RNA'sı >100.000 kopya/mL olan HYB'lerde yeterli virolojik baskılanmanın sağlanamaması endişesi nedeniyle önerilmemektedir⁶⁸.

2.8.1.3. Emtrisitabin ve Lamivudin

Emtrisitabin (FTC) ve lamivudin (3TC)'nin her ikisi de sitozin analogu olup yapı ve aktiviteleri benzerdir. Her ikisi de HBV'ye karşı etkili olup en sık görülen direnç mutasyonu ikisinde de M184V'dir. Oral emilimleri iyidir. Her ikisi de renal eliminasyona uğradığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılması gerekir. 3TC ve FTC genellikle iyi tolere edilir. En sık bildirilen yan etkileri ciltte renk değişikliği oluşturmalarıdır. Her iki ajan da TDF, TAF, ZDV ve ABC ile kombine edilerek iki NRTI omurga tedavisinin bir bileşenini oluşturmaktadır. Etki mekanizmaları ve yapısal benzerlikleri nedeniyle bu iki ilacın birlikte kullanımı önerilmemektedir⁵⁹.

2.8.1.4. Tenofovir Disoproksil Fumarat

TDF bir adenozin nükleotid analogu olup hem HBV hem de HIV'in RT enzimini inhibe etmektedir. Bu nedenle HIV ve HBV koinfeksiyonu tedavisinde kullanım endikasyonu ve onayı bulunmaktadır. TDF/FTC, HIV bulaşma riski açısından yüksek riskli kişilerde temas öncesi profilaksi amaçlı kullanımı için de onaylanmıştır⁶⁹. TDF'nin oral emilimi iyi olup yiyeceklerden etkilenmez. Günde bir kez kullanılır. Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile elimine edilen TDF, böbrek yetmezliği olan hastalarda

doz ayarı yapılarak kullanılmalıdır. TDF kullanan hastalarda gelişen proksimal renal tübülopatiye bağlı olarak serum kreatinin düzeyinde artış, proteinüri, glikozüri ve hipofosfatemi görülebilmektedir⁶⁹. Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü (PI) ile kombine kullanıldığında renal toksisite riski artabilir⁷⁰. Bu nedenle TDF kullanan hastalarda serum kreatinin düzeyi düzenli aralıklarla (üç-altı ay) kontrol edilmelidir. Albuminüri varlığı açısından yılda bir kez tam idrar tetkiki yapılması önerilir¹⁰. TDF kullanımı, kemik mineral dansitesini azaltıp kemik metabolizması ile ilişkili biyobelirteçleri artırarak kırık riskini de artırmaktadır^{71,72}. Kemik ve böbrek metabolizmasına negatif etkileri sonucu hastalarda osteomalazi ve hipofosfatemi görülmekte, miyalji ve artalji semptomları gelişebilmektedir^{73,74}. TDF/FTC ikilisinin üçüncü bir ajan (bir NNRTI, bir INSTI veya güçlendirilmiş PI) ile kombine kullanımıyla kalıcı viral baskılanma elde edildiği saptanmıştır. TDF etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle, tedaviye yeni başlanacak hastalarda en çok tercih edilen kombine antiretroviral rejimlerin önemli bir bileşenidir⁵⁹.

2.8.1.5. Tenofovir alafenamid fumarat (TAF)

TAF, adenosin 5-monofosfatın sentetik bir nükleotid analogu olup TDF'nin lipofilik fosfonamidat ön ilacı formundadır⁷⁵. Etkileri, TDF'ye benzediği için HIV ve HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanımı 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. TAF, karaciğerde hidrolize edilir ve karboksilesteraz 1 ile tenofovire dönüştürülür. Aktif formu olan tenofovir difosfata dönüşümü hücre içinde fosforillenmesi sonucu gerçekleşir. Aktif forma dönüştükten sonra RT enzimini inhibe ederek etki gösterir. TAF, metabolize edildikten sonra safra ve böbrek yoluyla atılmaktadır. TAF, TDF ile kıyaslandığında, düşük plazma konsantrasyonuna rağmen hücre içi yüksek konsantrasyon göstermektedir. Bu nedenle, TDF'den on kat daha düşük dozlarda bile daha yüksek antiviral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir⁷⁶. Böylece uzun süreli kararlı plazma düzeyi sağlanabilmekte ve aktif metaboliti hücre içinde daha fazla birikmektedir. Bu nedenle böbrek ve kemik toksik etkilerinin daha az olması beklenir⁷⁷. Klinik çalışmalarda, TDF'den TAF tedavisine geçilen hastalarda lipid profili değerlendirildiğinde, TK/HDL oranında belirgin bir değişiklik gözlenmezken, TK ve LDL düzeyinde artış saptanmıştır⁷⁸. Ayrıca, bazı çalışmalarda TAF kullanan hastalarda TDF kullananlara göre daha fazla kilo artışı olduğu belirtilmiştir⁷⁹. TAF, TDF ile kıyaslandığında daha fazla ilaç etkileşimine neden olmaktadır⁸⁰.

2.8.2. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

NNRTI grubu ilaçlar hücre içi fosforilasyona uğramaz. RT enziminin aktif bölgesinden uzak bir noktası ile etkileşerek yarışmasız inhibisyona neden olur. Böylece enzimin yapısında değişikliğe yol açar ve etkisini azaltır⁵⁸. Yarılanma ömürleri uzun olan bu ilaçların HIV-1'e karşı etkin oldukları kanıtlanmıştır. Diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında NNRTI'lar düşük genetik bariyere sahiptir. RT enziminde gelişen Y181C ve K103N nokta mutasyonları bu grupta yer alan etravirin dışındaki tüm ilaçlara karşı direnç gelişimine sebep olmaktadır⁸¹. Rilpivirin dışındaki NNRTI'ların metabolizması, yüksek oranda sitokrom P450 enzimleriyle gerçekleştirildiği için ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. İlaç etkileşimleri değerlendirilirken klinisyenler kılavuzlardan faydalanmalıdır⁵⁹. HIV-1 tedavisi için FDA tarafından onaylanan altı NNRTI mevcuttur. Bu antiviral ilaçlar: nevirapin (NVP, 1996), delavirdin (DLV, 1997), efavirenz (EFV, 1998), etravirin (ETR, 2008), rilpivirin (RPV, 2011) ve doravirin (DOR, 2018)'dir⁸². RPV ve EFV tedavi deneyimsiz hastalarda en sık tercih edilen NNRTI'lardır. DLV günde üç tablet kullanılması gerektiği için günümüzde tercih edilmemektedir³⁸.

2.8.2.1. Efavirenz

EFV oral emilimi hızlı olup emilim yağlı besinlerle birlikte artmaktadır. Oral emilimde artış ciddi yan etkilerin de artmasına neden olabileceği için ilacın aç karnına alınması önerilir. EFV'nin yemekten 2 saat sonra, yatmadan önce alınması önerilir çünkü hastanın baş dönmesi, halüsinasyon, rüyada düşme hissi gibi merkezi sinir sistemi (MSS) yan etkilerini uykuda geçirmesi hedeflenir. Yarılanma süresi uzun olan ilaç, günde bir kez 600 mg oral yolla kullanılmalıdır⁸³. Karaciğerde okside edilerek metabolize edilir, bu nedenle renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmemektedir. Diğer ART ajanları gibi ilaç etkileşimlerine karşı dikkatli olunmalıdır. MSS yan etkilerine hastaların %50'sinde rastlanmıştır. Tedavinin ilk dört haftasında daha sık görülebilen uykusuzluk, intihar eğilimi, depresyon ve mani gibi psikotik bozukluklar, genellikle tedavinin devamında düzelir⁸². Ayrıca, EFV kullanan hastalarda, lipid profilinde bozulma, karaciğer enzimlerinde artış ve döküntü gibi şikayetler görülebilir. İlacın gebelik kategorisi D olup ilk trimesterde nöral tüp defektleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple, doğurganlık

çağındaki kadınlarda alternatif tedaviler tercih edilmelidir³⁸. EFV, tedavi deneyimsiz hastalarda TDF/FTC ile kombine olarak uzun bir süre kullanılmıştır. Güncel rehberlerde EFV'nin ciddi yan etkileri nedeniyle tedaviye daha yüksek uyum avantajı sağlayan yeni INSTI'lerin kullanımı, alternatif rejimler içerisinde önerilmektedir¹⁰.

2.8.2.2. Nevirapin

NVP, genetik direnç bariyeri düşük bir ajan olduğu için direnç gelişiminde ve CD4 sayısına bağlı oluşan ciddi yan etki sıklığındaki artış nedeniyle günümüzde tedavide önerilen NNRTI'lardan değildir. Gelişmekte olan ülkelerde, HIV ile yaşayan gebeler ve bebeklerinde antiretroviral profilakside kullanılabilir. NVP kullanan, CD4 sayısı ≥ 400 hücre/mm³ olan erkeklerde ve CD4 sayısı ≥ 250 hücre/mm³ olan kadınlarda ve hepatotoksisiteye daha sık rastlanmıştır. Ayrıca eozinofili, ilaç döküntüsü, stevens-johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz olguları bildirilmiştir¹⁰.

2.8.2.3. Etravirin

ETR, ikinci kuşak NNRTI seçeneği olup EFV ve NVP'ye karşı direnç gelişen hastalarda kullanılabilir. Yemeklerle beraber alınması oral biyoyararlanımını artırdığı için günde iki kez 200 mg tok karna kullanılması önerilir. Karaciğerde metabolize edilir. ETR, MSS yan etkilerine neden olmaması nedeniyle EFV'ye üstündür. Ancak EFV'ye göre hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve döküntü gibi yan etkilere daha sık neden olmaktadır⁵⁹. Yalnızca tedavi deneyimli HYB'lerde kullanım onayı alan ETR, diğer NNRTI'lara direnç gelişen vakalarda tek başına 2-NRTI ile birlikte kullanılmamalıdır. Bu kombinasyon yerine INSTI, güçlendirilmiş PI veya enfuvirtid ile kullanımı önerilmektedir⁸⁴. Daha önce RPV tedavisiyle virolojik yanıt sağlanamayan hastalarda ETR kullanılması önerilmemektedir⁸⁴.

2.8.2.4. Rilpivirin

RPV, oral biyoyararlanımı mide asit pH'ına bağlı olarak artmaktadır, bu nedenle proton pompası inhibitörü (PPI) ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. İlacın yiyeceklerle birlikte, günde 1 kez 25 mg alınması önerilmektedir. RPV, lipid profilini olumsuz etkilememesi, hap boyutunun küçük olması ve genellikle iyi tolere edilmesi tercih sebebidir. RPV, tedaviye başlangıç HIV RNA'sı < 100.000 kopya/mL ve CD4 sayısı > 200

hücre/mm³ olan hastalarda kullanılması önerilen alternatif bir NNRTI'dır⁸⁵. Virus yükü > 100.000 kopya/mL olan HYB'lerde ise virolojik yanıt oranları EFV'ye göre daha düşük olup kullanımı önerilmemektedir⁸⁴. RPV kullanan hastalarda döküntü diğer NNRTI'lara göre çok daha nadir bildirilmiştir. Transaminaz yüksekliğine neden olabilmektedir. RPV'nin EFV ile kıyaslandığında depresyon dahil MSS yan etki riski de daha düşük olup %9 civarında saptanmıştır⁸⁴.

2.8.2.5. Doravirin

2018 yılında FDA tarafından kullanım onayı alan DOR, en yeni NNRTI'dır. Klinik çalışmalarda, DOR etkinliğinin EFV ve Darunavir (DRV) bazlı tedavilerle benzer olduğu bildirilmiştir. MSS yan etkileri EFV'ye göre daha az, lipid profili üzerine etkisi açısından EFV ve DRV'ye üstündür. İlaç etkileşimleri açısından da diğer NNRTI'lara göre daha güvenlidir⁸⁶. Güncel çalışma verilerine göre DRV'ye göre daha etkili bir tedavi ajanıdır⁸⁷.

2.8.3. Proteaz İnhibitörleri (PI)

PI'lar, HIV'in proteaz enzim inhibisyonunu gerçekleştirerek infekte etme kabiliyetine sahip olan olgun HIV virusunun oluşumunu engeller. Ritonavir (RTV) destekli iki NRTI ile bir PI içeren kombine rejimlerin, tedavi deneyimi olsun olmasın tüm hastalarda etkili olduğu saptanmıştır. FDA tarafından onaylanmış olan 10 PI'dan üçü (indinavir, nelfinavir ve amprenavir) ciddi yan etkileri nedeniyle artık kullanılmadığından burada bahsedilmeyecektir. Günümüzde kullanımda olan yedi adet PI ise şunlardır: ritonavir (RTV, 1996), sakinavir (SKV, 1997), lopinavir/ritonavir (LPV/r, 2000), fosamprenavir (FPV, 2003), atazanavir (ATV, 2003), tipranavir (TPV, 2005) ve darunavir (DRV, 2006)⁸⁶.

Tüm PI'lar, CYP3A4 enzimiyle metabolize edilir. CYP3A4 sitokrom P450 enzim sisteminin bir bileşeni olduğu için tedavi planı, ilaç-ilaç etkileşimleri açısından güncel kılavuzlar baz alınarak dikkatle yapılmalıdır. PI grubu ilaçlara direnç gelişimi çoklu direnç mutasyonlarının birikmesini gerektirmekte olup bu durum, PI'ların yüksek genetik bariyere sahip olmasını sağlar⁵⁹. PI grubu ilaçların, dislipidemi (özellikle TG), lipodistrofi/lipoatrofi, hiperglisemi, insülin direnci gibi metabolik anormallikler, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi yan etkileri bulunmaktadır^{88,89,90,91}.

RTV'nin aktif proteaz inhibisyonu sağlayabilmesi için yüksek dozlarda kullanılması önerilmektedir. Bu durumun getirdiği olumsuz sonuçlar, lipid profilinde bozulma ve ciddi gastrointestinal yan etkilerdir. Bu nedenle yüksek dozlarda kullanım yerine, düşük doz RTV, diğer PI'ların farmakokinetik etkisini desteklemek ve güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. RTV, CYP3A4 enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek etkisini gösterdiği için, RTV ile güçlendirilmiş PI'lar daha yüksek plazma konsantrasyonu ve daha uzun yarı ömre sahiptir. RTV'nin bu kullanımı sayesinde aktif PI'lar daha az sıklıkta ve daha düşük dozda kullanılabilir. PI'ların çoğunlukla düşük doz RTV (günlük 100-400 mg) ile güçlendirilmiş formda kullanımı önerilir⁵⁹.

2.8.3.1. Atazanavir

ATV, oral emilimi hızlı olup biyoyararlanımı mide asit pH'sına bağlı olarak artmaktadır, bu nedenle proton pompası inhibitörleri ve antiasitlerle kullanımı kontrendikedir. Düşük doz (100 mg) RTV ile güçlendirilmiş kullanımı önerilmektedir. ATV'nin metabolik etkileri daha az sıklıkla görüldüğü için LPV, EFV ve FPV'ye göre daha iyi tolere edilir. Hastalarda en sık görülen yan etkiler; döküntü, bulantı, kolelitiazis, indirekt hiperbilirubinemi ve nefrolitiazistir^{92,59,93}. ATV'nin nadiren rastlanan ancak en önemli yan etkisi, EKG'de PR aralığının uzamasına neden olmasıdır. Bu sebeple kardiyak ileti bozukluğu olan hastaların tedavisinde tercih edilmemelidir. ATV/r, güçlü virolojik etkinlik, yüksek direnç bariyeri ve günde iki tablet alınabilmesi sayesinde tedavi deneyimli veya naif hastada kullanılabilir⁹³.

2.8.3.2. Lopinavir

LPV, tedavide RTV ile güçlendirilmiş formu olan LPV/r şeklinde kullanılabilen bir PI'dır. RTV ile güçlendirilmesi LPV'nin antiviral etkinliğini oldukça yükseltir ancak, ilaç etkileşimleri açısından da daha riskli hale gelmesine neden olur. Oral emilimi hızlı ve yiyeceklerden bağımsızdır. Tedavi deneyimsiz hastalarda günde iki kez LPV 400 mg/RTV 100 mg kullanımı önerilir. TDF/FTC ile kombine kullanımı, en yaygın kullanım şeklidir. EFV, NVP ile kombine edilerek kullanılırsa, ilaç etkileşimleri nedeniyle LPV/r dozu arttırılmalıdır. LPV/r'in en sık görülen yan etkileri; hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik anormallikler yer alır. LPV/r kullanan hastalarda hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi yan etkileri diğer

PI'lara göre daha sık görülmektedir. Hipertrigliserideminin neden olduğu pankreatit vakaları bildirilmiştir. Birçok hastada mide bulantısı ve ishal görülebilmektedir. Tedavi takibinde PR ve QT uzaması, tam atrioventriküler blok, torsades de pointes, kardiyomiyopati ve hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir⁵⁹. Bu nedenle konjenital veya yapısal kalp hastalığı olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. LPV/r, yeni PI'lara göre, neden olduğu metabolik bozukluklardan dolayı hasta uyumunun zor olması ve daha yüksek ilaç yükü oluşturması nedeniyle artık tercih edilen PI'lar arasında değildir⁸⁵.

2.8.3.3. Darunavir

DRV, PI'lar arasında tedavide kullanımı en son onaylanan ajandır. RTV ile güçlendirilerek kullanıldığında oral emilimi 14 kat artar ve eliminasyonu yavaşladığı için yarı ömrü 15 saate kadar uzar. Bu nedenle RTV ile desteklenerek kullanılması önerilir. Ancak tedaviyi RTV ile desteklemenin ilaç etkileşimini artırma olasılığı yüksektir. DRV, FDA tarafından önce tedavi deneyimli hastaların tedavisinde günde iki kez 600 mg DRV/100 mg RTV olarak kullanılmak üzere onaylandı. Daha sonra tedavi deneyimsiz ve DRV ilişkili ilaç direnci gösterilmeyen tedavi deneyimli hastalarda günde bir kez 800 mg DRV/100 mg RTV onaylanmıştır¹². DRV'nin en sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, döküntü, ishal ve hepatotoksisitedir. FPV'ye benzer şekilde DRV de yapısında bir sülfonamid bileşeni içerdiği için sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. DRV/r de diğer PI'lara benzer şekilde hiperglisemi ve dislipidemiye neden olabilir; ancak bu yan etkilere LPV/r kullanan hastalara göre daha nadir rastlanmaktadır. Bununla birlikte DRV/r, virolojik etkinlik açısından da LPV/r'ye üstündür⁹⁴. PI grubu ilaçlar arasında direnç bariyeri en yüksek olan ajan olması, hasta uyumunun iyi, günlük hap yükünün düşük olması nedeniyle DRV/r tercih edilen tedaviler arasındadır¹².

2.8.3.4. Fosamprenavir

FPV, amprenavirin fosforile ön ilacı olup RTV ile desteklenmeden kullanımı onaylanmıştır. Fakat, etkin virolojik yanıt için, RTV ile güçlendirilmiş formu olan FPV 1400 mg/RTV 100-200 mg günde bir kez veya FPV 700 mg/RTV 100 mg'ın günde iki kez kullanılması önerilir. RTV ile desteklenerek kullanılması, diğer PI'lar gibi, ilaç etkileşim potansiyelini yükseltmektedir. FPV kullanımı sırasında ortaya çıkan en sık yan etkiler döküntü, bulantı, kusma, ishal ve TG yüksekliğidir. FPV, yapısında bir sülfonamid

bileşeni içerdiği için sülfonamid alerjisi olan HYB'lerde kullanımından kaçınılmalıdır. Daha yüksek ilaç yüküne neden olması ve diğer PI rejimlerine göre daha düşük virolojik yanıt alınması nedeniyle FPV günümüzde nadiren tercih edilen tedavi ajanları arasındadır⁵⁹.

2.8.3.5. Sakinavir

SKV, ilk onaylanan PI'dır. Oral emilimi kötü, virolojik etkinliği düşük olduğu için yemeklerle birlikte ve RTV ile güçlendirilmiş formda kullanılmalıdır. SKV kullanan hastalarda sıklıkla karşılaşılan yan etkiler; bulantı, ishal, doza bağımlı olarak PR ve QT aralığında uzamadır⁹⁵. Tedavi takibinde bildirilen torsades de pointes vakaları mevcuttur. Bu sebeple SKV başlanması planlanan hastalara öncelikle EKG çekilerek değerlendirilmelidir. Kardiyak ileti bozukluğu ve yapısal kalp hastalığı olan hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir. Kardiyak toksisite riski SKV'nin kullanımını büyük ölçüde azaltmıştır⁹⁵.

2.8.3.6. Tipranavir

TPV, kurtarma tedavisi için kullanılan bir ajan olup birden fazla PI'ya karşı direnç tespit edilen tedavi deneyimli hastalarda tercih edilir. TPV'nin oral emilimi çok kötü olduğu için günde sekiz tablet şeklinde kullanım gerektirmesi ve günlük 400 mg RTV ile desteklenmesi yüksek ilaç yüküne neden olur. Bu olumsuz özelliklere sahip olan tek PI'dır. En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ateş, döküntü ve miyaljidir. Aynı zamanda nadir görülen ancak ölümcül olabilen intrakranial hemoraji ve karaciğer yetmezliği yan etkileri de bildirilmiştir⁹⁶. Yüksek ilaç yükünün tolere edilebilirliği azaltması ve yan etki profilinin kötü olması nedeniyle günümüzde tercih edilen tedaviler arasında değildir⁹⁶.

2.8.4. İntegraz Sarmal Transfer İnhibitörleri

INSTI grubu ajanlar, lineer yapıdaki viral DNA'nın konak hücre genomuna entegre olmasını engelleyerek etki gösterir. Virolojik etkinlikleri oldukça yüksek ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. 1990 yılı itibariyle devam eden çalışmalar sonucunda bulunan ilk INSTI grubunda yer alan Raltegravir (RAL) 2007 yılında FDA onayı almıştır⁹⁷. Takip eden yıllarda FDA, 2012 yılında elvitegravir (EVG), 2013'te dolutegravir (DTG) ve

2018’de biktegravir (BIC) olmak üzere üç INSTI’ye ruhsat vermiştir^{98,99}. Beşinci INSTI olan kabotegravir (KAB) ilk olarak Kanada’da kullanım onayı almıştır^{100,101}. Tedavi deneyimsiz hastalarda, bir veya iki NRTI ile kombine edilen INSTI grubunda yer alan ajanlar güvenle tercih edilebilir. INSTI’ler yapısal özellikleri nedeniyle antiasitlerle etkileşime girmektedir. Bu nedenle antiasitler ile birlikte kullanılmamaları, kullanılacaksa da etkileşimi azaltmak adına aralarında birkaç saat olması önerilmektedir. EVG’nin metabolizması diğer INSTI’lerden farklı olduğu için ilaç etkileşimi potansiyeli oldukça azdır⁵⁹. Güncel çalışmalarda NNRTI ve PI bazlı rejimlerle kıyaslandığında INSTI bazlı rejimlerin daha fazla kilo artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁰². INSTI tedavisiyle izlenen hastalarda görülen diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi ve diabetes mellitus olguları nedeniyle hasta takibinin dikkatle yapılması gereklidir¹⁰².

2.8.4.1. Raltegravir

RAL, altı yaş ve üzeri tedavi naif veya deneyimli hastalarda kullanım onayı alan INSTI grubuna ait olan bir ajandır. İlacın günde iki kez kullanımı önerilen 400 mg’lık tablet formu mevcuttur¹⁰³. RAL, üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) enzim ailesine mensup olan UGT1A1 enzimi aracılığı ile metabolize edilir. Bu sebeple, antiasitler ve rifampisin dışında ilaç etkileşim potansiyeli taşımaz. Gebelik kategorisi C’dir¹⁰³.

RAL, hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir ajandır. Yan etkileri olarak karın ağrısı, mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve döküntü görülebilir. Tedavi takibinde miyopati, rabdomiyoliz ve kreatinin kinaz (CK) yüksekliği görülen olgular bildirilmiştir^{103,104}. RAL direnci, Y143, Q148 ve N155 aminoasit yolağında meydana gelmektedir¹⁰⁵. RAL, birinci kuşak INSTI olduğu için direnç bariyeri daha düşüktür ancak, virolojik etkinlik ve hastalar tarafında tolere edilebilirliği açısından kıyaslandığında diğer birçok ilaçtan daha iyi bir seçenektir¹⁰⁵.

2.8.4.2. Elvitegravir

EVG, birinci kuşak INSTI olup RAL ile benzer direnç bariyerine sahiptir¹⁰⁶. Kinolon grubu antibiyotiklerin modifikasyonu sonucu geliştirilen ve antiviral etkinliği keşfedilen bir ilaçtır⁹⁸. Oral Emilimi besinlerle birlikte artar ve günde bir kez alınması tavsiye edilir. Daha önce INSTI grubundan bir ilaç kullanımı olan tedavi deneyimli hastalar direnç

gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir¹⁰⁷. 2012 yılında FDA onayı aldıktan sonra tek tablet formu bulunan TDF/FTC/EVG/kobisistat kombinasyonu, stribild ticari ismiyle uzun yıllar kullanılmıştır¹⁰⁸. TDF'nin uzun dönem kullanımına bağlı kemik ve böbrek metabolizma bozuklukları gelişebilmektedir. Bu nedenle, TDF yerine TAF içeren tek tablet formu olan TAF/FTC/EVG/kobisistat genvoya ticari ismiyle 2015 yılında FDA tarafından 12 yaş üstü bireylerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Tedavi başarısı oldukça iyi olan TAF/FTC/EVG/kobisistat, osteotoksik ve nefrotoksik yan etkilerinin düşük olması nedeniyle güvenilir bir profile sahiptir. Baş ağrısı, bulantı ve ishal gibi yan etkileri olabilmektedir¹⁰⁹. Retrospektif olarak yapılan bir kohort çalışmasında, INSTI grubundan ilaç içermeyen ART rejimlerinden TAF/FTC/EVG/kobisistat tedavisine geçildikten sonra gelişen kilo artışı ve lipid metabolizması bozuklukları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur¹¹⁰. EVG, CYP3A4 ve UGT1A1 enzimleri ile metabolize edilirken, kobisistat güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Kombinasyonda bulunan ve güçlendirici etkiye sahip olan kobisistat, mekanizması gereği metabolizmada birçok yolağı inhibe etmektedir, bu durum da ilaç etkileşimi açısından riski oldukça artırmaktadır. Kobisistat ek olarak tübüler sekresyonu inhibe etmekte ve bu nedenle kreatinini artırabilmektedir⁵⁹.

2.8.4.3. Dolutegravir

DTG, FDA tarafından 2013 yılında 12 yaş ve üzerindeki tedavi naif ve deneyimli hastalarda kullanım onayı almıştır. Günde bir kez kullanılması önerilen 50 mg'lık tablet formu bulunmaktadır¹¹¹. Oral Emilimi yiyeceklerden bağımsızdır ancak yağlı bir yemekle alındığında Emilimi artar. DTG, büyük oranda UGT1A1 enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle EFV, FPV, TPV ve rifampisin gibi UGT1A1 ve CYP3A4 indükleyicisi olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, DTG dozunun günde iki kez 50 mg olacak şekilde artırılması önerilir⁵⁹. INSTI direncinden şüphelenilen, RAL veya EVG ile ilişkili direnç mutasyonu tespit edilen hastalarda da yüksek dozda kullanılması tavsiye edilir¹¹². DTG, iyi tolere edilen bir ajandır, ancak; klinik çalışmalarda nadir görülmekle birlikte baş ağrısı ve uykusuzluk gibi yan etkiler bildirilmiştir. DTG, tedavinin genellikle ilk dört haftasında, glomerüler filtrasyonu etkilemeksizin kreatinin atılımını azaltarak serum kreatinin düzeyinin artmasına neden olur⁵⁹. INSTI tedavisi alan hastalarda kilo artışı saptanmıştır. Retrospektif kohort çalışmalarında DTG ve BIC bazlı rejim kullanan

hastalarda, EVG/c kullananlara göre daha fazla kilo artışı olduğu bildirilmiştir¹⁰². DTG, ilaç etkileşimleri açısından en düşük riskli olan ART ajanlarından biridir. Yüksek virolojik yanıt ile birlikte düşünüldüğünde güncel rehberlerde ilk sırada önerilen seçeneklerdendir. TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3TC gibi iki NRTI ile kombine edilen DTG kılavuzlarda ilk tercih olarak önerilmiştir. Son yıllarda ikili tedavi olarak DTG/3TC kombinasyonu, HIV RNA <500.000 kopya/ml ve HBV koinfeksiyonu olmayan hastalarda ilk seçenek tedavilerdendir¹¹³. DTG'nin yüksek direnç bariyeri sayesinde ikili tedavinin kilit noktasıdır. Geçmişte gebelerde DTG kullanımının nöral tüp defekti riskini artırabilmesi nedeniyle ilk trimesterde kullanımından kaçınılmakta iken, son yıllarda bu riskin çok düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hastanın bu konuda bilgilendirilerek kullanılması önerilmektedir¹¹⁴.

2.8.4.4. Biktegravir

FDA tarafından onaylanmış en son INSTI grubu ilaç olan BIC yapısal olarak DTG'nin geliştirilmesiyle bulunmuştur¹⁰⁵. BIC, oral yolla hızla emildikten sonra CYP3A4 oksidasyonu ve UGT1A1 glukuronidasyonu yoluyla elimine edilir. Yaklaşık %1'i idrarla değişmeden atılır. Bu sebeple, kreatinin klirensi <30 olan hastalarda BIC kullanılması önerilmemektedir¹¹⁵. FDA tarafından 2018 yılında, 18 yaş üstü için hastaların tedavisi için onaylanmış olan BIC/FTC/TAF kombinasyon rejimi, bictarvy ticari adıyla kullanıma girmiştir. Günde bir kez tek tablet alınması önerilmiştir. Tedavi deneyimsiz hastalarda veya daha önce TAF, FTC ve BIC tedavisi almış ve bu tedavi ile virolojik başarı sağlanmış hastalarda kullanılması endikedir. BIC/FTC/TAF kombinasyonu güncel rehberlerde ilk sırada önerilen ART seçeneklerindendir¹¹³. BIC'in de direnç bariyeri DTG'ye benzer şekilde yüksektir, bu nedenle günümüze dek direnç varlığını gösteren herhangi bir olgu bildirilmemiştir¹¹⁶. Dofetilide ve rifampisin ile birlikte kullanılması önerilmez. Tedavi takibinde hastalar tarafından iyi tolere edildiği görülmüş olup en sık karşılaşılan yan etkileri mide bulantısı, baş ağrısı ve ishaldir. Gebelikte kullanımıyla ilgili henüz yeterli veri olmadığı için alternatif tedavi planı yapılması uygun görülmektedir¹¹⁷. Retrospektif kohort çalışmalarında BIC'in, DTG ile benzer şekilde kilo artışına neden olduğu belirtilmiştir¹⁰².

2.8.4.5. Kabotegravir

KAB, ilk olarak Kanada'da daha sonra da ABD'de kullanım onayı almıştır^{118,119}. KAB yapısı, DTG ve BIC'e benzer. Ancak, KAB, DTG ve BIC'in yapısında bulunan "A" halkaları farklıdır. KAB'nin suda çözünürlüğü düşük olduğu için yarı ömrü uzundur. DTG'nin yarı ömrü 12 saat iken KAB'nin yarı ömrü yaklaşık 40 gündür. KAB, UGT1A1 enzimi tarafından metabolize edilmektedir^{119,105}. Bir INSTI ve bir NNRTI'dan oluşan KAB/RPV kombinasyonunun virolojik baskılanma sağlanmış HIV hastalarında kullanımı endikedir. Hastaların KAB/RPV tedavisini tolere edip edemeyeceğinin değerlendirilmesi amacıyla ilk bir ay başlangıç dozu oral yolla KAB 30 mg/RPV 25 mg şeklinde başlanmaktadır. Oral tedavinin son gününde ise intramüsküler (gluteal) tedavi KAB 600 mg/RPV 900 mg dozunda başlanır. Daha sonra aylık KAB 400 mg/RPV 600 mg'lık i.m. formları ile tedaviye devam edilir. Sistemik deksametazon, rifampisin ve antikonvülzan tedavi alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir¹¹⁷. 96 haftalık tedavi süresince KAB/RPV tedavisi, viral baskılanmayı sürdürebilmesi açısından ABC/DTG/3TC rejimi ile karşılaştırıldığında etkinlikleri benzer bulunmuştur. Yan etki insidansının uzun etkili tedavi gruplarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. HBV koinfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir¹²⁰. Sıklıkla karşılaşılan yan etkiler; ateş, baş ağrısı, bulantı, uyku bozuklukları, baş dönmesi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, kas-iskelet ağrısıdır. Özellikle RPV'ye bağlı hepatotoksisite ve hipersensitivite reaksiyonları açısından da dikkatli olunmalıdır¹²¹. KAB uzun etkili olması nedeniyle DTG ve BIC'e üstündür ancak direnç bariyeri diğer ajanlardan daha düşüktür¹⁰⁵.

2.8.5. Füzyon İnhibitörleri

Enfuvirtid, virus zarf glikoproteini olan gp41'e bağlanarak, HIV'in konak hücre zarına füzyonunu önler. Enfuvirtid subkutan enjeksiyon olarak günde iki kez kullanılır. Hastalarda enjeksiyon bölgesinde eritem, ekimoz, kaşıntı, ağrı ve nodül şeklinde kendini gösterebilen reaksiyonlar görülebilmektedir. Alerjik reaksiyonlar açısından dikkatle izlenmelidir. Enfuvirtid tedavisi kullanan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda pnömoni insidansında artış olduğu saptanmıştır¹²². Enfuvirtid günde iki kez enjeksiyon yoluyla kullanımı nedeniyle, tedavide diğer ART ajanlarının kullanılmadığı çoklu ilaca dirençli

virusla infekte hastalar için saklanabilir⁵⁹.

Fostemsavir (ticari adı: rukobia), 2020 yılında FDA onayı alan bir füzyon inhibitörüdür. Fostemsavir, temsavir'in ön ilacı olup gp120'ye bağlanarak virusun CD4 reseptörlerine bağlanmasını, hücreye girişini ve çoğalmasını inhibe eder. Fostemsavir, enfuvirtid gibi çok ilaca dirençli HYB'lerin tedavisi için ART kombinasyonlarında kullanım onayı almıştır. Önerilen doz günlük iki kez 600 mg tablettir. Bulantı, en sık bildirilen yan etkisidir¹²³.

2.8.6. CCR5 Reseptör Antagonistleri

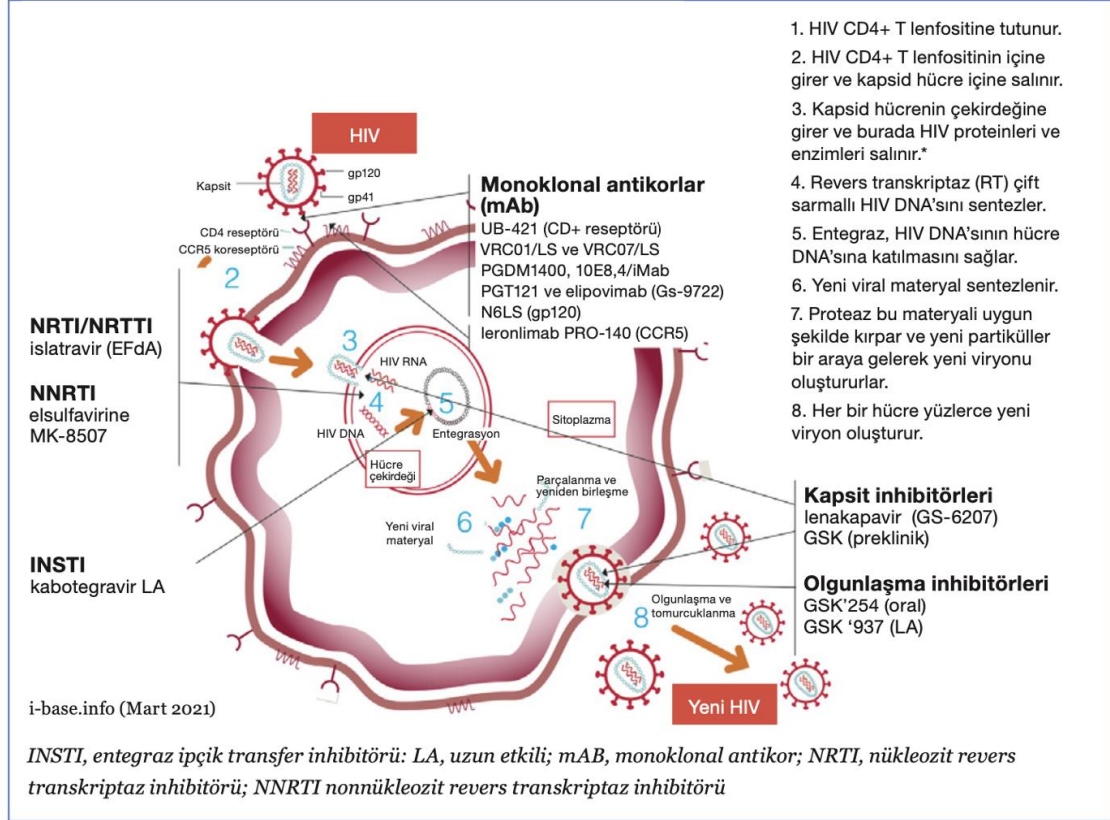
Maraviroc, bir CCR5 ko-reseptör antagonistidir. Sadece CCR5-tropizmi gösteren HIV enfeksiyonunun tedavisi için iki yaş ve üzeri hastalarda kullanım onayı almıştır. Diğer ART ajanlarıyla kombine olarak kullanılır. Maraviroc, hücre zarı üzerinde bulunan CCR5 reseptörüne selektif olarak bağlanır, böylece CCR5-tropizmi gösteren HIV'in hücre içine girişini engeller. Bu ajanın, hücre içine giriş için CCR5 ve CXCR4'ün her ikisini de kullanan veya CXCR4 tropizmi gösteren HIV ile infekte hastaların tedavisinde etkisiz olduğu bildirilmiştir⁵⁹. Maraviroc (selzentry), 2007 yılında tedavide kullanılmak üzere FDA onayı almıştır¹²². Hastalara tedavi başlanmadan önce, viral tropizm testi yapılarak virusun sadece CCR5 ko-reseptörünü kullandığının kanıtlanması gerekmektedir¹²⁴. Viral tropizm testiyle virusun CCR5 ko-reseptörü kullandığı belirlenen ve maraviroc tedavisi başlanan hastalarda virolojik yanıt alınamazsa tropizmin zamanla değişebileceği dikkate alınarak testin tekrarlanması önerilir. Önerilen doz, günlük iki kez 300 mg tablettir, ancak; CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden bir ajan ile birlikte kullanılırsa, doz değişimine gidilmesi gerekmektedir⁵⁹.

2.8.7. CD4 T Lenfosit Bağlanma İnhibitörleri

İbalizumab (trogarzo), tedavide kullanılmak üzere FDA tarafından 2018 yılında onaylanan bir IgG4 monoklonal antikorudur. Etkisini T hücrelerinin CD4 reseptörlerine bağlanarak normal immünolojik işlevleri bozmadan, hücreye HIV girişini ve virusun çoğalmasını önleyerek gösterir. Bu ajan, çoklu ilaç direnci olan HIV-1 ile infekte hastaların tedavisinde ART kombinasyonlarının bir bileşeni olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır. İbalizumab, intravenöz yolla, 2000 mg yükleme dozunun ardından 14

günde bir 800 mg idame dozunda kullanılır¹²⁵.

2021’de geliştirilmekte olan HIV ilaçlarının HIV yaşam döngüsündeki hedefleri Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. 2021’de geliştirilmekte olan HIV ilaçlarının HIV yaşam döngüsündeki hedefleri

2.9. Güncel Rehberler Eşliğinde Antiretroviral Tedavi

Uygun ART rejimi seçilebilmesi için hastanın detaylı anamnezinin alınması önemlidir. Meslek, gebelik planı olup olmaması, fırsatçı enfeksiyon varlığı, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli, tedavi maliyeti ART seçiminde dikkate alınması gereken durumlardır. Tedaviye başlamadan önce istenmiş olan HIV ilaç direnç test sonuçları değerlendirilerek planlanan ART rejimindeki hap sayısı, potansiyel yan etkileri ve dozlama sıklığı anlatıldıktan sonra tedaviye hastayla beraber karar verilmelidir. HYB’de fırsatçı enfeksiyon (PJP, CMV, oral kandidiyazis, tüberküloz, kriptokok

menenjit, serebral toksoplazmoz) saptanırsa tedavi başlanmadan önce fırsatçı enfeksiyon tedaviyle kontrol altına alınmalıdır. ART'ye, çoğu fırsatçı enfeksiyon (kriptokok ve tüberküloz menenjit hariç) tedavisinin başlanmasından sonraki ilk 14 gün içinde başlanabilir¹²⁴. Güncel kılavuzlarda yüksek virolojik yanıt oranı, düşük toksisite riski, düşük ilaç-ilac etkileşimi potansiyeli ve düşük hap yükü gibi özelliklere sahip olmaları nedeniyle tedavi deneyimsiz HYB'de aşağıdaki rejimler öncelikle tercih edilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir^{12,126}.

- BIC & FTC & TAF
- (FTC/3TC) & (TAF/TDF) & DTG
- DTG & 3TC (HIV RNA'sı <500.000 kopya/ml olup HBV koinfeksiyonu olmadığı gösterilen hastalarda)
- ABC & 3TC & DTG (sadece HLA-B5701 negatif olan ve HBV koinfeksiyonu olmadığı gösterilen hastalarda)

Farklı ART rejimleri, hastaların birçoğunda HIV RNA düzeyini baskılamakta ve tolere edilebilmektedir. Klinik özellikleri bakımından farklılık gösteren hastalarda aşağıda belirtilen rejimler de güvenli bir şekilde kullanılabilir¹⁰.

- 2 NRTI & INSTI:

(TAF/TDF) & FTC & EVG/c

(TAF/TDF) & (FTC/3TC) & RAL

- 2 NRTI & Güçlendirilmiş PI:

(TAF/TDF) & (FTC/3TC) & (DRV/c veya DRV/r)

(TAF/TDF) & (FTC/3TC) & (ATV/c veya ATV/r)

ABC & 3TC & (DRV/c veya DRV/r) (HLA-B5701 negatifse)

** Çoğunlukla DRV, ATV'ye tercih edilir.

- 2 NRTI + NNRTI:

TDF & 3TC & DOR veya TAF & FTC & DOR

(TAF/TDF) & (FTC/3TC) & EFV

(TAF/TDF) & FTC & RPV (HIV RNA <100.000 kopya/ml ve CD4 sayısı >200 hücre/mm³)

- ABC, TAF ve TDF kullanılmadığında önerilen alternatif rejimler:

3TC & DTG (HIV RNA <500.000 kopya/ml olan, HBV koinfeksiyonu olmadığı gösterilen hastalar için)

DRV/r & RAL (HIV RNA <100.000 kopya/ml ve CD4 sayısı>200 hücre/mm³)

DRV/r & 3TC

HIV RNA>100.000 kopya/ml olduğu durumlarda, RPV bazlı rejimler ile DRV/r & RAL tedavilerinin kullanılması önerilir. 3TC & DTG tedavisinin ise HIV RNA> 500.000 kopya/ml ve HBV koinfeksiyonu olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Gebelerde önerilen rejimler arasında RAL, DTG, ATV/r, DRV/r veya EFV bulunur ve belirtilen bu ajanların TDF/FTC veya TDF/3TC ile kombine edilerek kullanılması önerilir¹²⁶. Eşlik eden hastalıkları olan HYB’de tedavi alternatiflerini değerlendirirken dikkate alınması gereken önemli hususlar özetlenmiştir. Kronik böbrek hasarını engellemek için TDF içeren rejimlerden, DTG/3TC, DRV/r & RAL veya TAF içeren bir rejime (GFR> 30 ml/dk ise) geçilebilir. Kardiyovasküler hastalık riski taşıyan HYB’lerde, PI grubu ilaç içeren rejimler (ATV hariç) ve ABC kullanımı önerilmemektedir. Tüm ART rejimleri osteotoksik özellik göstermektedir. Günümüze dek izlenen hastalarda kemik kaybına en fazla neden olan rejimlerin PI ve TDF içeren rejimler olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle hastada osteopeni veya osteoporoz tespit edildiğinde, PI ve TDF içeren ART rejimlerinden kaçınılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulduğunda, DTG/3TC en avantajlı rejimdir. ART rejiminin başarısı, tedavi izleminde HIV replikasyonunun tamamen baskılanması ile değerlendirilmektedir. Tedavide INSTI bazlı rejimler tercih edildiğinde HIV RNA’nın saptanamayan düzeylere indirilmesi daha hızlı gerçekleşebilmekle birlikte, bu duruma genellikle 24 haftalık tedavi sonrası ulaşılabilmektedir¹²⁷. ART başlanan HYB’de altı aylık tedaviye rağmen HIV

replikasyonunun kontrol altına alınamaması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir¹⁰.

Tedavi başarısızlığın güncel tanımları aşağıda özetlenmiştir:

Virolojik baskılanma: HIV RNA düzeyinin, testin saptama eşiğinin altında kalması nedeniyle saptanmaması.

Virolojik yanıtızsızlık: Virus yükünün <200 kopya/ml seviyesine indirilememesi veya bu seviyede tutulamaması.

Tam olmayan virolojik yanıt: HIV RNA düzeyinin 24 haftalık ART sonrasında belirgin azalmış olmasına rağmen, ardışık iki ölçümde > 200 kopya/ml olmasıdır.

Virolojik geri tepme (“rebound”): Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA düzeyinin > 200 kopya/ml olarak ölçülmesidir.

Virolojik sıçrama (“blip”): HIV RNA düzeyinin baskılanmayı izleyen süreçte geçici olarak pozitifleşmesi, daha sonraki kontrollerde negatif saptanmasıdır.

Düşük düzeyli viremi: Viral yükün iki ve daha fazla ölçümde saptanabilir düzeyde olması, fakat <200 kopya/ml düzeyinde seyretmesidir¹²⁸.

Virolojik başarısızlık durumunda öncelikle hastanın tedaviye uyumu sorgulanmalıdır. Tedaviye uyumundan şüphelenilen hastalarda mutlaka ilaç direnç testi istenmelidir. Direnç testi sonuçlarıyla hastanın tedavisi gözden geçirilerek yeniden planlanmalıdır¹⁰.

HIV tedavisinde kullanılan ilaçların tedavinin kesilmesine neden olabilecek önemli yan etkileri görülebilmektedir. Ancak, yeni geliştirilen ilaçlarla tedaviye bağlı yan etkilerin azaldığı bildirilmektedir. İkili ilaç rejimlerinin geliştirilmesiyle, etkili bir ART rejimi oluşturulması, üç ilaçlı ART ile benzer etkinliğin elde edilmesi, kullanılan ajan sayısının azaltılmasıyla yan etki ve ilaç etkileşim oranlarının azaltılması hedeflenmiştir. Proteaz inhibitörü bazlı ikili ART’nin etkinliği iyi olmakla beraber uzun süreli kullanıldıklarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik yan etkilere neden oldukları bildirilmiştir. Aynı zamanda, bu kombinasyonlar güçlendirici ajan gerektirdiği için, artmış ilaç etkileşimlerine neden olacağı

düşünülmüştür. Bu nedenle, iyi tolere edilebilen, güçlendirici ajan gerektirmeyen ve güçlü bir ikili ART rejimine ihtiyaç duyulmuş ve integras inhibitörü bazlı iki ilaçlı ART rejimi geliştirilmiştir. İntegraz inhibitörü içeren rejimler ile proteaz inhibitörü içeren rejimlerin karşılaştırıldığı çok az sayıdaki çalışmada; integras inhibitörü bazlı rejimlerin daha iyi tolere edildiği ve daha az tedavi bırakılmasına neden olduğu bildirilmiştir. İki randomize çalışmada DTG/3TC tedavisinin virolojik etkinliğinin, üç ilaçlı DTG/FTC/TDF rejiminden daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca; DTG/3TC tedavisinin, böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilememesi, lipid profili ve kemik mineral dansitesi üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle uzun dönemde kullanımı güvenli olan ve daha iyi hasta uyumu sağlanabilen bir tedavi rejimi olacağı bildirilmiştir³⁸.

Ülkemizde tedavi naif hastalarda Biktegravir, Emtrisitabin, Tenofovir alafenamid fumarat üçlü tek tablet rejim ART ile Dolutegravir, Lamivudin ikili ART'nin etkinliğini gerçek yaşam verileri ile karşılaştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde takip ve tedavisi yapılan HIV ile infekte hastalardan ikili (DTG/3TC) ve üçlü (BIC/FTC/TAF) antiretroviral ilaç kombinasyonu kullanan hastaların virolojik ve immünolojik yanıt ve yan etki profili açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır³⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarımı:

Çalışma retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. 2019 ile 2021 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı kalma kriterlerini karşılayan hastalar çalışma kapsamına alındı.

3. 1. a. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzeri hastalar
- HIV tanısı almış hastalar
- Naif hastalar (daha önce ART almamış hastalar)
- İkili (Dolutegravir / Lamivudin) veya üçlü Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid antiretroviral tedavi (ART) başlanan hastalar
- Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinden takipli hastalar

3. 1. b. Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

- 18 yaş altı olanlar
- Fırsatçı enfeksiyonu olan hastalar

3. 2. Veri toplama:

Hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları, laboratuvar ve klinik bilgileri olgu rapor formlarına kaydedildi. Hastaların kullandığı ART rejimleri ve virolojik yanıtı değerlendirmek için başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki HIV RNA düzeyleri not edildi. İmmünolojik yanıtı karşılaştırmak için ise başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayıları kaydedildi. Ayrıca, hastaların ilk HIV pozitifliği, ART'ye ilk başlangıç tarihleri, takipleri sırasında AKŞ, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol (TK), trigliserid (TG), LDL, HDL, HbA1c, insülin direnci, ilaç düzenli kullanımı ve yan etki gelişip gelişmediği olgu rapor formuna kaydedildi. Hastalara ait veriler hastane otomasyon sistemindeki bilgilerden ve Enfeksiyon Hastalıkları

polikliniğindeki hasta takip kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Tüm veriler oluşturulan olgu rapor formuna kaydedildi.

3. 3. Tanımlar:

Tedavi başlanmasını takip eden ilk yılda beklenen CD4 lenfosit sayısı artışı 50-150 hücre/mm³'tür³⁸. Çalışmamızda CD4 lenfosit sayısı incelenirken erken yanıt, başlangıçtaki ve 24. haftadaki CD4 T lenfosit sayıları arasındaki farkın ≥ 100 hücre/mm³ olması; beklenen yanıt, başlangıçtaki ve 48. haftadaki CD4 T lenfosit sayıları arasındaki farkın ≥ 100 hücre/mm³ olması olarak tanımlandı. HIV RNA değerlerinin 4. haftada bir log azalması, diğer haftalarda ise <50 kopya/ml olması virolojik başarı olarak değerlendirildi³⁸.

3. 4. Etik Kurul Onayı

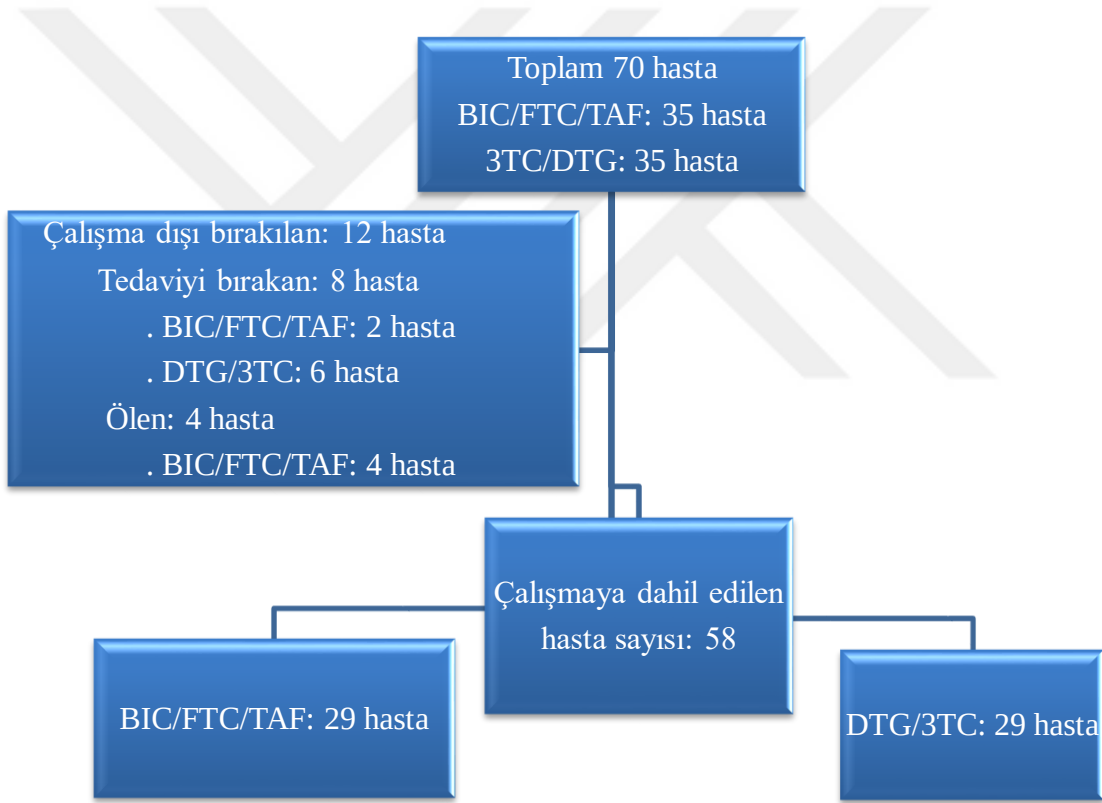
Araştırma İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü. Çalışmanın etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'ndan (GOKAEK-2021/22.16, 2021/352) alındı. Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için hastalardan aydınlatılmış onam alınmadı.

3. 5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact testi ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluğuna göre Student t testi veya Mann Whitney U Testi kullanıldı. Bağımlı grup karşılaştırmalarında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA), Friedman iki-yönlü varyans analizi ve Wilcoxon signed rank testi kullanıldı. İki kategorili değişkenler için bağımlı örneklem karşılaştırmaları McNemar testi ile yapıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 2019 ile 2021 yılları arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 70 hasta saptandı. Bu hastalardan sekizi tedaviyi bıraktığı için, dördü öldüğü için toplam 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmadan tedaviyi bıraktığı için çalışma dışı kalan sekiz hastanın altısı DTG/3TC grubunda iken ikisi BIC/FTC/TAF grubundaydı. Ölen dört hastanın tamamı BIC/FTC/TAF grubundaydı. Çalışma, en az 12 ay tedavi almış olan toplam 58 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya alınan 58 hastanın 29'u (%50) BIC/FTC/TAF kullanan grupta iken diğer 29'u (%50) DTG/3TC kullanan gruptaydı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Çalışmaya dahil edilen hastalar

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 37.5 ± 10.976 (yaş aralığı: 18-72 yıl) idi. BIC/FTC/TAF kullanan grupta ortalama yaş 39.07 ± 11.659 (yaş aralığı: 18-72 yıl) iken DTG/3TC grubunda ise ortalama yaş 35.93 ± 10.208 (yaş aralığı: 20-62 yıl) idi. Her iki ilaç grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

($p=0.280$). Sekiz hasta (%13.7) 50 yaş ve üzerinde idi. Tüm hastaların 56'sı (%96.6) erkek, ikisi (%3.4) kadındı. BIC/FTC/TAF grubundaki hastaların 27'si (%93.1) erkek, ikisi (6.9)'u kadın olup DTG/3TC grubundaki hastaların tümü erkekti. Cinsiyet açısından her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.491$). Çalışmadaki hastaların 48'inde (%82.8) herhangi bir altta yatan hastalık bulunmamaktaydı. Altta yatan hastalığı olan 10 (%17.2) hastanın yedisi (%24.1) BIC/FTC/TAF grubunda iken üçü (%10.3) DTG/3TC grubunda yer almaktaydı. Altta yatan hastalıkları olan bu 10 (%17.2) hasta altta yatan hastalıkları nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. BIC/FTC/TAF grubundaki 7 (%24.1) hasta, DTG/3TC grubundaki 3 (%10.3) hastada ilaç kullanımı mevcuttu. Her iki grup arasında altta yatan hastalıkları ve altta yatan hastalıkları nedeniyle ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.164$). Hastalara ait demografik veriler ve altta yatan hastalık durumları Tablo 4.6'da özetlendi.

Tablo 4.6. Hastalara ait demografik veriler ve altta yatan hastalık oranları

	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	<i>p</i>
Yaş, ortalama $\pm$ SD	39.07 $\pm$ 11.6	35.93 $\pm$ 10.208	37.5 $\pm$ 10.976	0.280
Cinsiyet				
Erkek, n (%)	27 (93.1)	29 (100)	56 (96.6)	0.491
Kadın, n (%)	2 (6.9)	0	2 (6.9)	
Altta yatan hastalık varlığı, n (%)	7 (24.1)	3 (10.3)	10 (34.4)	0.164
Altta yatan hastalık için ilaç kullanımı, n (%)	7 (24.1)	3 (10.3)	10 (34.4)	0.164

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

HIV enfeksiyonu tanısı konulduktan ART başlangıcına kadar geçen süre ortalama 10 gün (25.-75. çeyrekler arası aralık: 7-18.25 gün, aralık: 0-322 gün) idi. HIV enfeksiyonu tanısı konulduktan sonra BIC/FTC/TAF başlangıcına kadar geçen süre ortalama 14 gün (25.-75. çeyrekler arası aralık: 8.5-32 gün, aralık: 0-322 gün) ve DTG/3TC başlangıcına kadar geçen süre ortalama 9 gün (çeyrekler arası aralık: 7-12 gün, aralık: 1-54 gün) idi. HIV enfeksiyonu tanısı konulduktan ART başlangıcına kadar geçen ortalama süre BIC/FTC/TAF grubunda daha uzun olup iki ilaç grubu arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.031$).

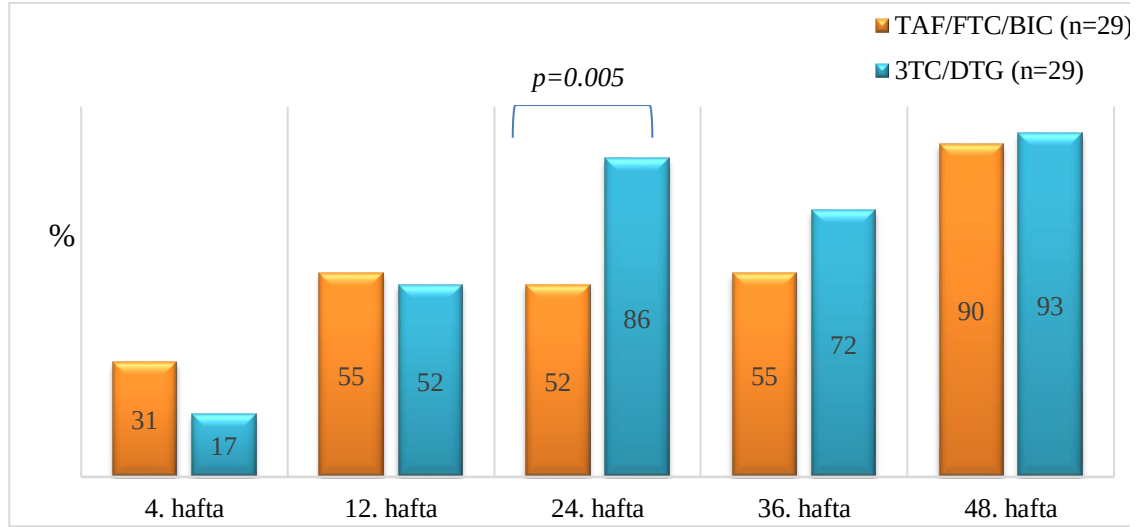
Hastaların ART başlangıcındaki hepatit serolojileri değerlendirildiğinde; BIC/FTC/TAF grubundaki bir hastada (%3.4) HbsAg pozitifliği ve bir hastada (%3.4) anti HCV pozitifliği mevcuttu. DTG/3TC grubundaki hastalardan bir hastada (%3.4) HbsAg pozitifliği ve iki (%6.9) hastada anti HCV pozitifliği saptandı. BIC/FTC/TAF grubundaki 14 (%48.3) hastada ve DTG/3TC grubundaki 22 (%75.9) hastada olmak üzere toplam 36 (%62.1) hastada Anti Hbs pozitifliği mevcuttu. Anti-HbcIgG pozitifliği BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grublarında sırasıyla altı (%20.7) ve sekiz (27.6) hastada tespit edildi. Anti-HAV IgG her iki ilaç grubunda da 10 (%34.5) hastada pozitif. BIC/FTC/TAF grubundaki beş (%17.2) hastada ve DTG/3TC grubundaki 11 (%37.9) hastada olarak toplam 16 (%27.6) hastada tedavi sürecinde sifiliz geliştiği belirlendi. Sifilizin DTG/3TC grubundaki hastalarda daha fazla geliştiği görülmesine rağmen her iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.078$). Tedavi gruplarına göre hastaların hepatit belirteçleri ve sifiliz varlığı Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7. Hastaların hepatit belirteçleri ve sifiliz varlığı

Belirteç	Sayı (%)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
HbsAg pozitifliği	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (3.4)	1.000
Anti Hbs pozitifliği	14 (48.3)	22 (75.9)	36 (62.1)	0.030
Anti-Hbc IgG pozitifliği	6 (20.7)	8 (27.6)	14 (24.1)	0.539
Anti-HAV IgG pozitifliği	10 (34.5)	10 (34.5)	20 (34.5)	1.00
Anti HCV pozitifliği	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (5.2)	0.553
Sifiliz varlığı	5 (17.2)	11 (37.9)	16 (27.6)	0.078

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin

Hastaların tedaviye virolojik yanıtları değerlendirildiğinde; BIC/FTC/TAF grubunda başarı oranı 4. haftada %31, 12. haftada %55, 24. haftada %52, 36. haftada %55 ve 48. haftada %90 iken DTG/3TC grubunda başarı oranı 4. haftada %17, 12. haftada %52, 24. haftada %86, 36. haftada %72 ve 48. haftada %93 olarak bulundu (Şekil 4.10). İki ilaç grubu arasında 4., 12., 36. ve 48. haftalardaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$) 24. haftada DTG/3TC grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan ($p=0.005$) daha yüksek virolojik yanıt elde edildiği görüldü (Tablo 4.8)



Şekil 4.10. Antiretroviral tedavi rejimleriyle elde edilen virolojik başarı oranları

Tablo 4.8. Antiretroviral tedavi rejimleriyle elde edilen virolojik başarının değerlendirilmesi

Virolojik yanıt		Sayı (%)		p
		BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	
4. hafta	Başarılı	9 (31)	5 (17)	0.220
	Başarısız	20 (69)	24 (83)	
12. hafta	Başarılı	16 (55)	15 (52)	0.792
	Başarısız	13 (45)	14 (48)	
24. hafta	Başarılı	15 (52)	25 (86)	0.005
	Başarısız	14 (48)	4 (14)	
36. hafta	Başarılı	16 (55)	21 (72)	0.172
	Başarısız	13 (45)	8 (28)	
48. hafta	Başarılı	26 (90)	27 (93)	0.640
	Başarısız	3 (10)	2 (7)	

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

BIC/FTC/TAF tedavi grubunda tedavi başlangıcında ortalama HIV RNA düzeyleri DTG/3TC grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte başlangıç HIV RNA düzeyleri arasında iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.331$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC kullanan hastaların 24. haftadaki HIV RNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p=0.005$). Her iki ilaç grubu için başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki HIV RNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, her iki ilaç grubu için de başlangıçtaki HIV RNA

düzeylerine göre 4. hafta ($p<0.001$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, 4. haftadaki HIV RNA düzeylerine göre 24. hafta ($p=0.004$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, 4. haftadaki HIV RNA düzeylerine göre 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hem BIC/FTC/TAF hem de DTG/3TC grubunda tedavinin 12. haftasındaki HIV RNA düzeylerine göre 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.011$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, BIC/FTC/TAF grubunda 24. haftadaki HIV RNA düzeylerine göre 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler ($p=0.002$) ve 36. haftadaki HIV RNA düzeylerine göre 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki düşüşler ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde HIV RNA düzeyleri

HIV RNA düzeyi	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	305.000 (53.800-1.755.000, 300-17.100.000)	184.000 (17.850-925.500, 110-5.470.000)	236.500 (28.850-1.250.000, 110-17.100.000)	0.331
4. hafta	190 (0-1240, 0-1.370.000)	280 (44.5-852.5, 0-3490)	265 (24-922.25-, 0-1.370.000)	0.790
12. hafta	0 (0-167, 0-2.040.000)	0 (0-137.5, 0-277)	0 (0-144.5, 0-2.040.000)	0.663
24. hafta	0 (0-235.75, 0-1.000.000)	0 (0-0, 0-300)	0 (0-86, range:0-1.000.000)	0.005
36. hafta	0 (0-160.25, 0-437.000)	0 (48.5, 0-620)	0 (0-93.5, range:0-437.000)	0.181
48. hafta	0 (0-0, range:0-932)	0 (IQR:0-0, range:0-803)	0 (0-0, range:0-80.300)	0.637

BIC/FTC/TAF, Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat; DTG/3TC, Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların antiretroviral tedavilerini düzenli kullanımı sorgulandığında BIC/FTC/TAF grubunda 13 (%45) hastanın ve DTG/3TC grubunda 6 (%21) hastanın tedavilerini düzenli kullanmadığı belirlendi (Tablo 4.10). BIC/FTC/TAF grubunda düzensiz ilaç kullanan

hasta sayısının daha fazla olmasına rağmen iki ilaç grubu arasında düzensiz ilaç kullanan hasta sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.05$).

Tablo 4.10. Antiretroviral tedavi rejimlerinin düzensiz kullanımının değerlendirilmesi

	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	<i>p</i>
Düzensiz ilaç kullanımı, sayı (%)	13 (44.8)	6 (20.7)	19 (32.8)	0.05

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takipleri sırasında lenfosit sayıları Tablo 4.11’de gösterildi. Tedavi başlangıcında ortanca (25.–75. çeyrekler arası aralık) lenfosit sayısı BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 1860 (1567-2266) ve DTG/3TC grubunda 2060 (1430-2976) olup başlangıç lenfosit sayıları için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.489$). Tedavinin 4. ve 36. haftasında ise hastaların lenfosit sayılarında iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4.11. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde lenfosit sayıları

Lenfosit sayısı	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	1860 (1567-2266, 600-6947)	2060 (1430-2976, 850-5070)	1982 (1549-2628, 600-6947)	0.489
4. hafta	2092 (1584-2580, 900-4473)	2580 (1949-3095, 1170-4124)	2313 (1698-2833, 900-4473)	0.034
12. hafta	2092 (1763-3000, 80-4272)	2580 (1742-3185, 1110-3760)	2340 (1786-3117, 80-4272)	0.355
24. hafta	2250 (1723-2865, 80-4100)	2490 (1825-2955, 1290-4170)	2313 (1768-2943, 80-4170)	0.504
36. hafta	2190 (1855-2495, 460-3890)	2630 (2245-2995, 1460-4190)	2330 (2038-2973, 460-4190)	0.018
48. hafta	2390 (1935-2805, 250-3830)	2590 (1960-3065, 1720-4050)	2490 (1970-2998, 250-4050)	0.228

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki lenfosit sayılarına göre 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. hafta lenfosit sayılarındaki artışlar

($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BIC/FTC/TAF grubunda hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.050$). DTG/3TC grubunda hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.050$). DTG/3TC grubunda ise hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.018$).

DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki lenfosit sayılarına göre 4. hafta ($p=0.037$), 36. hafta ($p=0.009$) ve 48. haftalardaki lenfosit sayılarındaki artış ($p=0.017$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, DTG/3TC grubunda 24.haftadaki lenfosit sayılarına göre 36. haftadaki lenfosit sayılarındaki artış ($p=0.045$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında ortalama $\pm$ SD CD4 T lenfosit sayısı BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 379.24 ± 248.819 ve DTG/3TC grubunda 450.93 ± 267.439 olup başlangıç CD4 T lenfosit sayıları için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.295$) (Tablo 4.12). Hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD4 T lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 4. hafta ($p<0.001$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

4. haftadaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 12. hafta ($p=0.036$), 24. hafta ($p=0.002$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 12. haftadaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 36. hafta ($p=0.010$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD4 T lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 4. hafta ($p=0.002$), 12.hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 24. hafta ($p=0.032$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 4. hafta ($p=0.024$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 36. hafta ($p=0.002$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p=0.005$); 12. haftadaki CD4 T lenfosit sayılarına göre 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit sayılarındaki artış ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.12. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde CD4 T lenfosit sayıları

CD4 ⁺ T lenfosit sayısı/mm ³	Ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	379.24 $\pm$ 248.819 (3-931)	450.93 $\pm$ 267.439 (25-1702)	415.09 $\pm$ 258.562 (3-1202)	0.295
4. hafta	498.04 $\pm$ 272.769 (108-1382)	576.45 $\pm$ 295.759 (1-1298)	537.24 $\pm$ 284.750 (1-1382)	0.298
12. hafta	635.34 $\pm$ 387.189 (36-1813)	637.38 $\pm$ 228.824 (178-1298)	636.36 $\pm$ 315.221 (36-1813)	0.981
24. hafta	660.21 $\pm$ 408.385 (1-1599)	720.72 $\pm$ 307.378 (180-1360)	690.47 $\pm$ 359.541 (1-1599)	0.526
36. hafta	688.41 $\pm$ 336.431 (50-1741)	802.41 $\pm$ 274.441 (180-1257)	745.41 $\pm$ 309.684 (50-1741)	0.163
48. hafta	698.93 $\pm$ 336.122 (22-1723)	808.52 $\pm$ 281.264 (226-1326)	753.72 $\pm$ 312.112 (22-1723)	0.184

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Tedavi başlangıcında ortalama $\pm$ SD CD4 T lenfosit yüzdeleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 17.28 ± 9.849 ve DTG/3TC grubunda 20.38 ± 9.660 olup başlangıç CD4 T lenfosit yüzdeleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.232$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde CD4 T lenfosit yüzdeleri

CD4 ⁺ T lenfosit (%)	Ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	17.28 $\pm$ 9.849 (0.12-36)	20.38 $\pm$ 9.660 (3-38)	18.83 $\pm$ 9.794 (0.12-38)	0.232
4. hafta	23.33 $\pm$ 9.314 (8.7-39)	24.07 $\pm$ 8.652 (3-41)	23.70 $\pm$ 8.918 (3-41)	0.757
12. hafta	28.05 $\pm$ 10.579 (6-45)	26.66 $\pm$ 9.488 (7-48)	27.35 $\pm$ 9.985 (6-48)	0.600
24. hafta	29.4 $\pm$ 9.638 (45-46)	29.59 $\pm$ 8.471 (10-45)	29.49 $\pm$ 8.993 (5-46)	0.938
36. hafta	29.86 $\pm$ 10.052 (5-48)	30.52 $\pm$ 8.412 (9-46)	30.19 $\pm$ 9.193 (5-48)	0.789
48. hafta	30.62 $\pm$ 10.034 (8-55)	31.21 $\pm$ 9.454 (13-47)	30.91 $\pm$ 9.667 (8-55)	0.820

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD4 T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 4. hafta ($p<0.001$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. Hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 4. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 12. hafta ($p=0.002$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 12. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 48. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD4 T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 4. hafta ($p=0.002$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 24. hafta ($p=0.032$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4 T lenfosit yüzdelere göre 4. hafta ($p=0.024$), 12.

hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelerine göre 36. hafta ($p=0.002$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p=0.005$); 12. haftadaki CD4 T lenfosit yüzdelerine göre 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. haftalardaki CD4 T lenfosit yüzdelerindeki artış ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında ortanca (çeyrekler arası aralık) CD8 T lenfosit sayısı BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 986 (843-1239) ve DTG/3TC grubunda 1125 (705-1676) olup başlangıç CD8 T lenfosit sayıları için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.840$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde CD8 T lenfosit sayıları

CD8 ⁺ T lenfosit sayısı	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	986 (843-1239, 480-4446)	1125 (705-1676, 294-3701)	1015 (816-1570, 294-4446)	0.840
4. hafta	980 (670-1330, 494-3220)	1208 (850-1663, 491-2761)	1114 (784-1496, 491-3220)	0.150
12. hafta	1109 (717-1354, 32-2548)	1077 (734-1843 386-2201)	1105(742-1794, 32-2548)	0.592
24. hafta	1137(844-1351, 37-2428)	983 (696-1263, 328-2627)	1060 (702-1320, 37-2627)	0.446
36. hafta	841 (703-1300, 276-2003)	1092 (803-1482, 204-1955)	980 (746-1326, 204-2003)	0.129
48. hafta	979 (663-1350, 132-1900)	932 (771-1299, 324-2394)	973 (693-1319, 132-2394)	0.944

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD8 T lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.251$). Ayrıca, BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD8 T lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla, $p=0.245$, $p=0.416$).

Tedavi başlangıcında ortanca (25.-75.çeyrekler arası aralık) CD8 T lenfosit yüzdeleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 57 (49-68.5) ve DTG/3TC grubunda 50 (45-67.5) olup

başlangıç CD8 T lenfosit yüzdeleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.383$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde CD8 T lenfosit yüzdeleri

CD8 ⁺ T lenfosit (%)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			P
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	57 (49-68.5, 37-80)	50 (45-67.5, 30-80)	55 (47.75-65.75, 30-80)	0.383
4. hafta	52 (40.5-58.5, 32-82)	49 (41-56.5, 31-80)	49 (40.75-58, 31-82)	0.279
12. hafta	50 (40-58, 27-76)	48 (38.5-59, 24-72)	50 (40-58, 24-76)	0.944
24. hafta	49 (41.5-59.5, 29-78)	43 (34-52, 24-65)	47 (38-52.5, 24-78)	0.076
36. hasta	47 (36-53.5, 27.76)	43 (34.5-51, 14-67)	46 (35.5-52.25, 14-76)	0.339
48. hafta	44 (37.5-53, 25-76)	40 (32-46, 18-63)	42 (32.75-50.25, 18-76)	0.109

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD8 T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 4. hafta ($p<0.001$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdelerindeki azalma ($p<0.001$); 4. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 24. hafta ($p=0.006$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdelerindeki azalma ($p<0.001$); 12. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 24. hafta ($p=0.048$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerindeki azalma ($p<0.001$); 24. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 36. hafta ($p=0.015$) ve 48. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdesindeki azalma ($p<0.001$); 36. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 48. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdesindeki azalma ($p=0.013$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama CD8 T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre 4. hafta ($p=0.005$), 12. hafta ($p=0.001$), 24. hafta ($p=0.002$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdelerindeki azalma ($p<0.001$); 4. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdelerine göre

36. hafta ($p=0.003$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p<0.001$); 12. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 48. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p=0.011$); 24. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 36. hafta ($p=0.024$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 4. hafta ($p=0.002$), 12. hafta ($p=0.013$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p<0.001$); 4. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 24. hafta ($p=0.011$), 36. hafta ($p=0.002$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p<0.001$); 12. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 24. hafta ($p=0.007$), 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. haftalardaki CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p<0.001$); 24. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 48. hafta CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p=0.003$); 36. haftadaki CD8 T lenfosit yüzdeleriine göre 48. hafta CD8 T lenfosit yüzdeleriindeki azalma ($p=0.044$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında ortanca (25.-75.çeyrekler arası aralık) CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranı BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 0,31 (0,16-0,60) ve DTG/3TC grubunda 0,36 (0,27-0,57) olup CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranı için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.646$) (Tablo 4.16). Ancak, tedavinin 48.haftasında ortanca (25.-75.çeyrekler arası aralık) CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranı BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 0,67 (0,40-0,98) ve DTG/3TC grubunda 0,89 (0,65-1,26) iki ilaç grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,039$) bulundu.

Her iki ilaç grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranına göre 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ($p<0.001$) CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranındaki artış ve 4. haftadaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleriinin oranına göre 12. haftada ($p=0.034$), 24.

haftada (p=0.017), 36. haftada (p=0.015), 48. haftada (0.004) CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranına göre 4. haftada (p=0.010), 12. haftada (p=0.003), 24. haftada (p<0.001), 36. haftada (p<0.001), 48. haftada (p<0.001) CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranındaki artış, 4. haftadaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranına göre 12. haftada (p=0.031), 24.haftada (p=0.001), 36. haftada (p<0.001), 48.haftada (p<0.001) CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranındaki artış, 4. haftadaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranına göre 12. haftada (p=0.031), 12. haftadaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranına göre 24.haftada (p=0.030), 36. haftada (p<0.001), 48. haftada (p<0.001) CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranındaki artış ve 24. haftadaki CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranına göre 48. haftadaki (p=0.003) CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.16. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranı

CD4/CD8 T lenfosit (%)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			P
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	0,31 (0,16-0,60)	0,36 (0,27-0,57)	0,34 (017-0,58)	0,646
4. hafta	0,50 (0,28-0,79)	0,46 (0,31-0,67)	0,48 (0,31-0,75)	0,680
12. hafta	0,68 (0,37-0,88)	0,51 (0,33-0,92)	0,58 (0,36-0,90)	0,675
24. hafta	0,64 (0,43-0,89)	0,71 (0,51-1,06)	0,69 (0,47-0,93)	0,197
36. hasta	0,63 (0,48-0,90)	0,80 (0,49-1,26)	0,69 (0,49-1,00)	0,253
48. hafta	0,67 (0,40-0,98)	0,89 (0,65-1,26)	0,74 (0,49-1,12)	0,039

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Tedavi başlangıcında hastaların ortalama $\pm$ SD beden kitle indeksleri (BKİ) BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 24.93 ± 2.83 kg/m² ve DTG/3TC grubunda 24.59 ± 3.647 kg/m² olup başlangıç BKİ için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.677) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde beden kitle indeksleri (BKİ)

BKİ (kg/m ²)	Ortalama $\pm$ SD (minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	24.93 $\pm$ 2.83 (19.28-30.56)	24.59 $\pm$ 3.647 (17.36-33.87)	24.76 $\pm$ 3.097 (17.36-33.87)	0.677
4. hafta	24.87 $\pm$ 2.434 (19.28-30.56)	24.64 $\pm$ 3.678 (17.67-33.87)	24.75 $\pm$ 3.093 (17.67-33.87)	0.785
12. hafta	25.33 $\pm$ 2.605 (18.99-30.56)	24.80 $\pm$ 3.540 (17.67-33.87)	25.06 $\pm$ 3.092 (17.67-33.87)	0.521
24. hafta	25.34 $\pm$ 2.790 (18.21-30.56)	24.64 $\pm$ 3.614 (17.67-33.87)	24.99 $\pm$ 3.220 (17.67-33.87)	0.412
36. hafta	25.779 $\pm$ 2.817 (18.99-29.99)	24.87 $\pm$ 3.637 (17.99-33.87)	25.33 $\pm$ 3.258 (17.99-33.87)	0.287
48. hafta	25.86 $\pm$ 2.942 (18.99-30.30)	25.24 $\pm$ 3.832 (17.99-35.19)	25.55 $\pm$ 3.401 (17.99-35.19)	0.486

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki BKİ göre 36. hafta ($p = 0.040$) ve 48. haftadaki BKİ'deki artış ($p = 0.009$); 4. haftadaki BKİ göre 48. haftadaki BKİ'deki artış ($p = 0.014$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BIC/FTC/TAF grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p = 0.004$). DTG/3TC grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama BKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.120$).

BIC/FTC/TAF grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki ortalama BKİ'ye göre 24. haftada ($p = 0.013$), 36. haftada ($p = 0.001$) ve 48. haftalardaki ($p = 0.007$) BKİ'de artış ve 4. haftadaki ortalama BKİ'ye göre 12. haftada ($p = 0.048$), 24. haftada ($p = 0.008$), 36. haftada ($p = 0.001$), 48. haftada ($p = 0.005$) BKİ'de artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların 24. haftadaki BKİ'ye göre 36. haftadaki ($p = 0.046$) BKİ'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında hastaların ortanca (25.-75. çeyrekler arası aralık) açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 90 mg/dl (82-103 mg/dl) ve DTG/3TC

grubunda 290 mg/dl (84-100.5 mg/dl) olup başlangıç AKŞ düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.852$) (Tablo 4.18).

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.953$).

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki kan şekeri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.951$ ve $p=0.983$).

Tablo 4.18. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyleri

AKŞ düzeyi (mg/dl)	Ortalama (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	95 (83.5-105; 74-175)	91 (80.5-107.5; 73-209)	93.5 (82.75-105.5; 73-209)	0.852
4. hafta	90 (82-103, 62-378)	90 (84-100.5, 65-185)	90 (83.75-103, 62-378)	0.750
12. hafta	89 (79.5-110.5, 61-367)	90 (81.5-102, 70-213)	90 (80-102.25, 61-367)	0.791
24. hafta	91 (83.5-108.5, 78-337)	93 (81.5-100, 69-133)	93 (82-101.25, 69-337)	0.635
36. hafta	89 (84.5-97.5, 74-330)	89 (83-103.5, 60-131)	89 (84.75-99.5, 60-330)	0.756
48. hafta	91 (83.5-96, 63-270)	89 (80-100.5, 67-171)	90 (82-98.25, 63-270)	0.913

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Başlangıç ve 48. haftada iki ilaç grubundaki hastaların hemoglobin A1c düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.19). Ayrıca, hastaların başlangıç ve 48. haftada tekrarlanan hemoglobin A1c düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.402$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç ve 48. hafta hemoglobin A1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0.141$ ve $p=0.891$).

Tedavi öncesi hastaların 27 (%46.6)'sinde insülin direnci varken, tedavinin 12. ayında 20 (%34.5) hastada insülin direnci saptandı. BIC/FTC/TAF grubunda tedavi öncesi 12 (%41.4) hastada ve tedavinin 12. ayında 8 (%27.6) hastada insülin direnci mevcuttu. DTG/3TC grubunda ise tedavi öncesi 15 (%52.7) hastada, tedavinin 12. ayında 12 hastada (%41.4) insülin direnci mevcuttu.

Tablo 4.19. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavinin 48. haftasında hemogloblin A1c düzeyleri

Hemogloblin A1c düzeyi (%)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	5.4 (5.3-5.65, 4.8-11.6)	5.3 (5.25-5.6, 4.3-8.3)	5.4 (5.3-5.6, 4.3-11.6)	0.529
48. hafta	5.3 (5.2-5.6, 4.8-10.4)	5.5 (5.2-5.75, 4.8-7.1)	5.4 (5.2-5.7, 4.8-10.4)	0.634

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC ilaçlarını kullanan iki hasta grubu arasında tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayında insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.430$ ve $p=0.269$). Tüm hastaların başlangıç ve 48.hafta insülin dirençleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.118$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç ve 48.hafta insülin direnç oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0.289$ ve $p=0.453$). Hastaların başlangıçta ve antiretroviral tedavinin 48. haftasındaki insülin direnci varlığı Tablo 4.20’de gösterildi.

Tablo 4.20. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavinin 48. haftasında insülin direnci

İnsülin direnci	Sayı (%)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	12 (41.4)	15 (52.7)	27 (46.6)	0.430
48. hafta	8 (27.6)	12 (41.4)	20 (34.5)	0.269

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Tedavi başlangıcında hastaların ortanca (25.-75. çeyrekler arası aralık) kreatinin düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 0.78 mg/dl (0.69-0.91 mg/dl) ve DTG/3TC grubunda 0.8 mg/dl (0.75-0.9 mg/dl) olup başlangıç kreatinin düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.346$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde kreatinin düzeyleri

Kreatinin düzeyi (mg/dl)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	0.78 (0.69-0.91, 0.4-1.59)	0.8 (0.75-0.9, 0.7-1.24)	0.8 (0.74-0.9, 0.4-1.59)	0.346
4. hafta	0.88 (0.75-1, 0.59-1.57)	0.89 (0.87-0.95, 0.73-1.22)	0.89 (0.8-0.97, 0.59-1.57)	0.498
12. hafta	0.9 (0.78-1.03, 0.49-1.41)	0.9 (0.85-1.03, 0.71-1.25)	0.9 (0.81-1.02, 0.49-1.41)	0.498
24. hafta	0.92 (0.82-1.02, 0.61-1.42)	0.94 (0.86-1.03, 0.66-1.26)	0.94 (0.84-1.02, 0.61-1.42)	0.523
36. hasta	0.94 (0.84-1.06, 0.48-1.92)	0.96 (0.87-1.1, 0.67-1.29)	0.94 (0.85-1.08, 0.48-1.92)	0.744
48. hafta	0.89 (0.82-1.05, 0.58-2.05)	0.93 (0.87-1.03, 0.78-1.32)	0.93 (0.85-1.02, 0.58-2.05)	0.150

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki kreatinin düzeylerine göre 4. hafta ($p=0.004$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p<0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftada kreatinin düzeylerindeki artış ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 4. haftadaki kreatinin düzeylerine göre 36. hafta ($p=0.004$) kreatinin düzeylerindeki artış ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

BIC/FTC/TAF grubundaki hastalarda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki kreatinin düzeylerine göre 4. hafta ($p=0.022$), 12. hafta ($p=0.005$), 24. hafta ($p=0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftada kreatinin düzeylerindeki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki kreatinin düzeylerine göre 36. hafta kreatinin düzeyindeki artış ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubundaki hastalarda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki kreatinin düzeylerine göre 4. hafta ($p=0.004$), 12. hafta ($p<0.001$), 24. hafta ($p=0.001$), 36. hafta ($p<0.001$) ve 48. haftada kreatinin düzeylerindeki artış ($p<0.001$); 4. haftadaki kreatinin düzeylerine göre 36. hafta

(p=0.015) ve 48. hafta kreatinin düzeyindeki artış (p=0.022); 12. haftadaki kreatinin düzeylerine göre 36. hafta kreatinin düzeyindeki artış (p=0.013) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında hastaların ortanca (25.-75. çeyrekler arası aralık) AST düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 23 U/L (19-35 U/L) ve DTG/3TC grubunda 22 U/L (17.5-31.5 U/L) olup başlangıç AST düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.436) (Tablo 4.22).

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortanca AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki AST düzeylerine göre 24. hafta (p=0.002), 36. hafta (p<0.0001) ve 48. hafta AST düzeylerindeki azalma (p<0.0001); 4. haftadaki AST düzeylerine göre 36. hafta (p=0.044) ve 48. hafta AST düzeylerindeki azalma (p=0.001); 12. haftadaki AST düzeylerine göre 48. hafta AST düzeylerindeki azalma (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.22. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde AST düzeyleri

AST düzeyi (U/L)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	23 (19-35, 12-277)	22 (17.5-31.5, 12-106)	23 (18-33.25, 12-277)	0.436
4. hafta	21 (18-26, 13-41)	19 (17-26, 12-55)	21 (17.75-26 12-55)	0.395
12. hafta	21 (17-25, 13-146)	19 (15.5-23.5, 13-44)	19 (17-25, 13-146)	0.242
24. hafta	20 (17-27.5, 13-139)	18 (14-21, 8-63)	18 (15-25, 8-139)	0.071
36. hasta	19 (15.5-21, 12-45)	17 (15-19, 10-57)	18 (15-21 10-57)	0.251
48. hafta	17 (14.5-21.5, 12-33)	17 (14-19.5, 10-49)	17 (14-21, 10-49)	0.640

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

BIC/FTC/TAF grubunda hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki AST düzeylerine göre 4. hafta (p=0.018), 36. hafta (p=0.002) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma (p=0.001); 4. haftadaki AST düzeylerine göre 36. hafta (p=0.009) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma (p=0.014); 12. haftadaki AST düzeylerine göre 36. hafta (p=0.019) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma (p=0.029); 24.

haftadaki AST düzeylerine göre 48. haftadaki AST düzeylerindeki azalma ($p=0.012$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

DTG/3TC grubunda da hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki AST düzeylerine göre 4. hafta ($p=0.021$), 12. hafta ($p=0.003$), 24. hafta ($p=0.002$), 36. hafta ($p=0.001$) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma ($p<0.001$); 4. haftadaki AST düzeylerine göre 24. hafta ($p=0.032$), 36. hafta ($p=0.003$) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma ($p=0.002$); 12. haftadaki AST düzeylerine göre 36. hafta ($p=0.033$) ve 48. haftalardaki AST düzeylerindeki azalma ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi başlangıcında hastaların ortanca (25.-75. çeyrekler arası aralık) ALT düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 27 U/L (16.5-40 U/L) ve DTG/3TC grubunda 22 U/L (13-39.5 U/L) olup başlangıç ALT düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.304$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde ALT düzeyleri

ALT düzeyi (U/L)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	27 (16.5-40, 11-133)	22 (13-39.5, 5-78)	23.5 (14-39.5, 5-133)	0.304
4. hafta	21 (14.5-27.5, 9-54)	19 (14-29, 7-55)	20.5 (14.75-29, 7-55)	0.797
12. hafta	18 (14-27.5, 8-120)	17 (15-26, 5-78)	18 (15-26.25, 5-120)	0.714
24. hafta	19 (14-32.5, 10-72)	15 (11.5-28, 5-157)	17 (13-29.5, 5-157)	0.315
36. hafta	17 (14.5-18.5, 9-71)	17 (13-28.5, 6-140)	17 (13.75-23.25, 6-140)	0.833
48. hafta	16 (13-25.5, 10-49)	16 (12.5-23, 5-60)	16 (13-24.25, 5-60)	0.767

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtricitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortanca ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.018$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki ALT düzeylerine göre 48. hafta ALT düzeylerindeki azalma ($p=0.016$), istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48.

haftalardaki ortalama ALT düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.059$ ve $p=0.122$).

Tedavi başlangıcında hastaların ortalama (25.-75. çeyrekler arası aralık) LDL düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 100 mg/dl (84.5-130 mg/dl) ve DTG/3TC grubunda 100 mg/dl (81-119 mg/dl) olup başlangıç LDL düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.803$) (Tablo 4.24). Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.069$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.402$ ve $p=0.319$).

Tablo 4.24. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde LDL düzeyleri

LDL düzeyi (mg/dl)	Ortalama (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	100 (84.5-130, 18-194)	100 (81-119, 29-170)	100 (82.25-120, 18-194)	0.803
4. hafta	98 (79-142, 50-205)	102 (81.5-123.5, 29-174)	100 (80.75-128.5, 29-205)	0.658
12. hafta	112 (83-132, 60-186)	105 (71.5-121, 14-167)	105 (78.75-127.25, 14-186)	0.351
24. hafta	110 (83.5-132, 50-219)	105 (83-120, 54-153)	58 (83.5-127.25, 50-219)	0.410
36. hafta	102 (85-116.5, 38-188)	88 (76.5-111, 45-169)	100 (80-112.25, 38-188)	0.957
48. hafta	97 (70-117, 39-160)	91 (75-115, 45-184)	94 (73.25-116.5, 39-184)	0.384

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Tedavi başlangıcında hastaların ortalama (25.-75. çeyrekler arası aralık) HDL düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 41 mg/dl (31-50 mg/dl) ve DTG/3TC grubunda 39 mg/dl (33.5-50 mg/dl) olup başlangıç HDL düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.957$) (Tablo 4.25). Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki HDL düzeylerine göre 24. hafta ($p=0.031$) ve 36. hafta HDL düzeylerindeki artış ($p=0.044$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BIC/FTC/TAF

tedavi grubunda başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.085$) DTG/3TC grubunda başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0.011$) tespit edildi. DTG/3TC grubunda farklılık oluşturan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki HDL düzeylerine göre 12. hafta ($p=0.011$), 24. hafta ($p=0.024$), 36. hafta ($p=0.037$) ve 48. hafta HDL düzeylerindeki artış ($p=0.026$); 4.haftadaki HDL düzeylerine göre 12. hafta ($p=0.004$), 24. hafta ($p=0.026$) ve 48. hafta HDL düzeylerindeki artış ($p=0.035$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.25. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde HDL düzeyleri

HDL düzeyi (mg/dl)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			p
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	41 (31-50, 15-70)	39 (33.5-50, 19-83)	40 (33.75-50, 15-83)	0.957
4. hafta	45 (35.5-49, 26-66)	39 (32.5-50, 19-82)	42 (34-50, 19-82)	0.591
12. hafta	44 (37.5-53, 29-73)	46 (38-53, 18-84)	45 (38-52.5, 18-84)	0.744
24. hafta	42 (36-52.5, 26-72)	46 (39-53, 30-70)	45 (37.75-52.25, 26-72)	0.286
36. hafta	42 (37-55, 28-80)	44 (40.5-48.5, 32-80)	43 (39.5-50, 28-80)	0.528
48. hafta	42 (35-50, 30-80)	43 (40-48, 29-79)	42.5 (37-49.25, 29-80)	0.269

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin

Tedavi başlangıcında hastaların ortalama (25.-75. çeyrekler arası aralık) trigliserid düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 175 mg/dl (117-315.5 mg/dl) ve DTG/3TC grubunda 112 mg/dl (73.75-227 mg/dl) olup başlangıç trigliserid düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına ($p=0.040$) rağmen 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalarda trigliserid düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.26). Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.246$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.212$ ve $p=0.837$).

Tablo 4.26. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde trigliserid düzeyleri

Trigliserid düzeyi (mg/dl)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	175 (117-315.5, 49-615)	112 (73.75-227, 30-317)	160 (83.25-248, 30-615)	0.040
4. hafta	160 (99.5-219, 50-508)	112 (5.5-253, 32-523)	138.5 (85-240.5, 32-523)	0.455
12. hafta	121 (78.5-238.5, 46-525)	112 (75.5-218.5, 32-432)	119 (76-224.25, 32-525)	0.560
24. hafta	140 (91-197.5, 48-265)	112 (82-212.5, 36-489)	123.5 (87.5-202.25, 36-489)	0.524
36. hasta	159 (106-244, 50-455)	135 (97-195.5, 33-391)	136 (101.5-228.25, 33-455)	0.474
48. hafta	124 (89-211, 43-887)	104 (84-157.5, 55-389)	118 (87.25-180.75, 43-887)	0.479

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

Tedavi başlangıcında hastaların ortanca (25.-75. çeyrekler arası aralık) total kolesterol düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 172 mg/dl (133-217 mg/dl) ve DTG/3TC grubunda 177 mg/dl (146.5-188 mg/dl) olup başlangıç total kolesterol düzeyleri için iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.344$) (Tablo 4.27). Hastaların başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortanca total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.114$). BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların da başlangıçtaki, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortanca kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.219$ ve $p=0.631$).

Tablo 4.27. Hastaların başlangıçtaki ve antiretroviral tedavi altındaki takiplerinde total kolesterol düzeyleri

Total kolesterol düzeyi (mg/dl)	Ortanca (çeyrekler arası aralık, minimum-maksimum)			<i>p</i>
	BIC/FTC/TAF (n=29)	DTG/3TC (n=29)	Toplam (n=58)	
Başlangıç	172 (133-217, 71-491)	177 (146.5-188, 113-278)	173.5 (143.75-194, 71-491)	0.907
4. hafta	180 (150-230.5, 95-288)	172 (148.5-200, 100-302)	178 (150.25-212.25, 95-302)	0.312
12. hafta	182 (145.5-224.5, 115-280)	181 (144.5-200, 52-253)	181.5 (144.75-210-75, 52-280)	0.371
24. hafta	184 (161-216.5, 92-318)	178 (149-200, 52-301)	180.5 (153.75-202.25, 52-318)	0.228
36. hasta	178 (160.5-200.5, 95-293)	173 (138-191, 115-288)	177.5 (145-194, 95-293)	0.963
48. hafta	164 (134.5-192.5, 106-344)	166 (140.5-188, 115-265)	165 (140-189.25, 106-344)	0.280

BIC/FTC/TAF: Biktegravir / Emtrisitabin / Tenofovir alafenamid fumarat, DTG/3TC: Dolutegravir / Lamivudin)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, yeni tanı almış, tedavi naif olup Dolutegravir + Lamivudin (DTG/3TC) içeren ikili ART rejimi ile Biktegravir + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamid fumarat (BIC/FTC/TAF) içeren üçlü ART rejimi başlanan HIV ile yaşayan bireyler (HYB) virolojik ve immünolojik başarı ile ilaç yan etkileri açısından değerlendirildi.

Çalışmadaki toplam 58 hastanın ortalama yaşı 37.5 ± 10.976 (yaş aralığı: 18-72 yıl) idi. BIC/FTC/TAF kullanan grupta ortalama yaş 39.07 ± 11.659 (yaş aralığı: 18-72 yıl) iken DTG/3TC grubunda ise ortalama yaş 35.93 ± 10.208 (yaş aralığı: 20-62 yıl) idi. Her iki ilaç grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.280$). Sekiz hasta (%13,7) 50 yaş ve üzerinde idi. Ankara’da 239 HYB’nin verilerinin incelenmesiyle yapılan bir araştırmada, hastaların %59.2’sinin 19-39 yaş aralığında ve hastaların başvuru anındaki yaş ortalamasının 38.2 ± 11.63 olduğu bildirilmiştir¹²⁹. Eskişehir’de 2010-2018 yılları arasında takip edilen 137 HYB’nin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 112 (%74) hastanın 20-49 yaş arası, 30 (%23) hastanın 50 yaş üstü iken 5 (%3) hastanın ise 0-19 yaş arasında olduğu görülmüştür¹³⁰. Diğer merkezlerde yapılan benzer çalışmalara bakıldığında; Ankara’da yapılan ve 42 HYB’nin verilerinin tarandığı bir çalışmada yaş ortalaması 46, İstanbul’da 136 HYB’nin verilerinin incelendiği bir çalışmada yaş ortalaması 36 olarak bulunmuştur^{131,132}. Bu veriler ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki verilerin ülke genelini yansıttığı söylenebilir.

Çalışmaya alınan 58 hastadan 29’u (%50) BIC/FTC/TAF ve 29’u (%50) DTG/3TC ilaç grubunda yer almaktaydı. Hastaların 56’sı (%96.6) erkek olup iki ilaç grubu arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu. Türkiye’de HIV epidemiyolojisini araştıran bir derlemede, değerlendirilen tüm çalışmalarda erkek hastaların kadınlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir¹³³. Türkiye’de yapılan çalışmalarda, HYB’lerin %76-%93’ünün erkek olduğu bildirilmiştir¹³⁴⁻¹³⁷. Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılan ulusal istatistiksel analizlere göre HYB’lerin 23.739’unu (%81) erkekler ve 5.545’ini (%19) kadınlar oluşturmaktadır²⁶. Ülkemizde yapılan çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da erkek hasta sayısının ağırlıklı olması hasta grubumuzun ülke geneliyle benzer olduğunu göstermektedir.

HYB’de ART kullanımının başlamasıyla, HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitede dramatik düzeyde azalma meydana gelmiştir. Beklenen yaşam ömründe önemli artışlar olmasına rağmen, mortalitenin HYB’de genel popülasyona göre 3-15 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir¹³⁸. HIV-1 ile infekte bireylerde, genel popülasyona oranla, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kanser ve osteoporoz sıklığı daha yüksektir¹³⁹. HIV enfeksiyonunda görülen düşük dereceli inflamasyon ve devamlı immün aktivasyonun neden olduğu immün yaşlanmanın yanı sıra, uzun süreli ART’ye maruz kalmanın da kronik hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir^{139,140}. 2022 yılında yapılan bir araştırmada, yaş ortalaması 39 olan 222 katılımcının en az üç yıllık ART kullanımı sonrası $\geq$ %50 HYB’de hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, anemi ve periferik nöropati gibi kronik hastalıklara sahip olduğu gösterilmiş¹⁴¹. İtalya’da yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması 46 olan 2854 hastanın sonuçları 8562 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, HIV ile infekte kişilerde özellikle daha genç yaşlarda, enfeksiyöz olmayan komorbidite riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiş¹⁴⁰. Çalışmamızdaki hastaların 48’inde (%82.8) altta yatan herhangi bir hastalık bulunmamaktaydı. Altta yatan hastalığı olan 10 (%17.2) hastanın yedisi (%24.1) BIC/FTC/TAF grubunda iken üçü (%10.3) DTG/3TC grubunda yer almaktaydı. Altta yatan hastalıkları olan bu 10 (%17.2) hasta kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. BIC/FTC/TAF grubundaki 7 (%24.1) hasta, DTG/3TC grubundaki 3 (%10.3) hastada ilaç kullanımı mevcuttu. Çalışmamıza alınan hasta yaş ortalamasının 37.5 ± 10 olduğu düşünülecek olursa eşlik eden kronik hastalık oranının %17.2 olması, kronik hastalıkların HYB’de benzer yaşlardaki normal popülasyona göre yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir. Her iki grup arasında altta yatan hastalıkları ve bu nedenle ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.164$).

Çalışmamızda literatür verilerine benzer olarak BIC/FTC/TAF grubunda bir hastada (% 3.4) ve DTG/3TC grubunda bir hastada (% 3.4) olmak üzere toplam iki hastada (% 3.4) HBsAg pozitifliği mevcuttu. Ulusal HIV Tanı ve Tedavi Kılavuzu’nda HbsAg pozitifliği saptanan hastalara, hepatit B enfeksiyon nüksü gelişme riski nedeniyle DTG/3TC tedavisi verilmesi önerilmemektedir¹⁰. Ancak çalışmamızda HbsAg pozitif olan bir hastaya DTG/3TC tedavisi verilmesiyle hastada HBV ile ilişkili herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Ankara’da 239 hastanın verilerinin taranmasıyla yapılan bir çalışmada

HIV pozitif hastalarda HBsAg pozitifliği 4 hastada (%1.6) saptanmıştır¹⁴². Gaziantep'te yapılan, 113 HYB verisinin incelendiği bir çalışmada HBsAg pozitiflik oranı %7 olarak bildirilmiştir¹⁴³. Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), 2008-2011 yılları arasında, Sağlık Bakanlığı ile birlikte, birçok ili kapsamı içine alan “Hepatit Epidemiyolojisinde Değişimi Belirleme” isimli bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışma kapsamında genel popülasyonda en yüksek HBsAg pozitiflik oranının 2010 yılında %3 olduğu belirlenmiştir¹⁴⁴. ABD’de yapılan bir araştırmada HYB’de HBsAg pozitiflik oranı %4,6 olarak bildirilmiştir¹⁴⁵. İran’da 251 HYB’nin katıldığı bir çalışmada HbsAg pozitif katılımcıların sayısı 16 (%6,4) olarak bulunmuştur¹⁴⁶. HYB’de ART tedavisine başlanmadan önce, aktif HBV enfeksiyonu varlığı mutlaka araştırılmalıdır ve aktif HBV enfeksiyonu olanlara ART başlanırken tedavide mutlaka HBV’ye de etki eden bir ilacın (örneğin: tenofovir) kombinasyonda bulunması gereklidir. Aksi takdirde, HBV belirteçleri bilinmeden başlanacak bir tedavide hastada HBV enfeksiyonu nüksü gelişebilir. ART ilaçları arasında bulunan TDF, TAF, 3TC ve FTC HBV’ye karşı aktiviteye sahiptir. Entekavir (ETV), HBV tedavisinde kullanılan bir nükleozid analogu olup zayıf HIV aktivitesine de sahiptir. TAF, bir tenofovir ön ilacı olup HBV aktivitesine ve potansiyel olarak TDF’ye göre daha az kemik ve böbrek toksisitesine sahiptir. Hepatit B ve HIV enfeksiyonu benzer yollarla bulaştığı için, HBsAg pozitifliği HYB’de normal popülasyona göre daha yüksek oranda gözlenmektedir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu tanısı alan hastalarda hepatit serolojisi bakılması, hepatit A ve B ile karşılaşmamış kişilerin aşılاناتarak bağışıklık kazandırılması önerilmektedir. Ayrıca kronik HBV’li hastalara alkolden uzak kalmaları tavsiye edilmeli ve hem HBV hem de HIV enfeksiyonu bulaşına karşı koruma sağlayan korunma yöntemleri konusunda danışmanlık verilmelidir¹⁴⁷.

Ankara’da yapılan bir çalışmada, 239 HYB’li hastada Anti-Hbs pozitifliği %17,6 olarak bulunmuştur¹⁴². Gaziantep’te yapılan bir diğer çalışmada 47 (%41.5) HYB’nin anti-Hbs’si pozitif bulunmuştur¹⁴³. İran’da yapılan 251 katılımcının araştırıldığı bir çalışmada da anti-Hbs pozitiflik oranı 117 (%46,6) olarak bildirilmiştir¹⁴⁶. Genel olarak değerlendirildiğine anti-Hbs pozitiflik oranının bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik gösterdiği söylenebilir. Çalışmamızda BIC/FTC/TAF grubundaki 14 (%48.3) hastada ve DTG/3TC grubundaki 22 (%75.9) hastada olmak üzere toplam 36 (%62.1) hastada Anti-

Hbs pozitifliği mevcuttu. Araştırmamızdaki HYB'lerde Anti-Hbs pozitiflik oranlarının yüksek olduğu söylenebilir.

Ülkemizde Ankara'da ve Gaziantep'te yapılan iki çalışmada, Anti-HbcIgG pozitiflik oranları sırasıyla %23 ve %27,4 olarak bildirilmiştir^{142,148}. Anti-HbcIgG pozitifliği BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC gruplarında sırasıyla altı (%20.7) ve sekiz (27.6) hastada tespit edildi. Çalışmamızda BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC gruplarında sırasıyla altı (%20.7) ve sekiz (27.6) hastada olarak toplam 14 (%24.1) hastada Anti-HbcIgG pozitifliği mevcuttu. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda bulduğumuz Anti-HbcIgG pozitiflik oranları ülke genelinde yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir.

Ankara'da anti-HIV pozitif olan 233 hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların anti-HAV IgG pozitiflik oranı %82,3 olarak bildirilmiştir¹⁴². Ankara'da yapılan farklı bir çalışmada 4606 genel popülasyonun iki yıllık taraması sırasında bakılan anti-HAV IgG pozitifliği %80,8 olarak bulunmuştur¹⁴⁹. İstanbul'da 788 HYB'nin sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 590 (%74.8) hastada anti-HAV IgG pozitifliği tespit edilmiştir¹⁵⁰. Teksas'ta yapılan, HIV ile infekte 3000 kişinin katıldığı bir kohort çalışmasında, iki yıllık takip süresi içerisinde hastaların sadece %10'unun hepatit A aşısı yaptırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, takip süresi içerisinde birçok hepatit A salgını ortaya çıktığı, erkeklerle seks yapan erkeklerden (ESE) hepatit A infeksiyonu gelişenlerin çoğunluğunun (%60) hepatit A aşısı yaptırmayanlardan oluştuğu bildirilmiştir¹⁵¹. Çalışmamızda, her iki ilaç grubunda da 10 (%34.5) hastada Anti-HAV IgG pozitifliği. Çalışmamızdaki HYB'lerin %65,5'inin Hepatit A ile hiç karşılaşmadığı ve/veya aşılanmadığı anlaşılmaktadır. HYB'lerdeki Anti-HAV IgG pozitifliği bölgelere göre değişen sıklıkta olmakla birlikte ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre araştırmamızdaki Anti-HAV IgG pozitiflik oranlarının daha düşük olduğu söylenebilir. Bu veriler, HIV ile infekte hastaların tanı alır almaz hepatit A serolojilerinin bakılması ve anti-HAV IgG negatif olan hastaların, özellikle hepatit A yönünden daha riskli grupta yer alan ESE'lerin aşılanması gerekliliğini göstermektedir.

HIV ve Hepatit C (HCV) infeksiyonu, bulaş yollarının benzer olması, özellikle ESE'lerde HCV infeksiyonu bulaşının yaygın olması nedenleriyle sık birliktelik göstermektedir.

Araştırmamızda BIC/FTC/TAF grubundaki bir hastada (%3.4) anti HCV pozitifliği mevcuttu ve Anti-HCV'si pozitif olan bu hastanın HCV RNA'sı negatifti. DTG/3TC grubundaki hastalarda ise iki hastada (%6.9) anti-HCV pozitifliği saptandı. Çalışmamızdaki tüm hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı %5.2 idi. İstanbul'da 175 hastanın verilerinin taranarak yapıldığı bir araştırmada iki hastada (%1.14) anti-HCV pozitifliğine rastlanmıştır¹³⁶. İstanbul'da yapılan bir başka araştırmada 71 HYB taranmış ve %6'sında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır¹⁵². Ankara'da yapılan bir araştırmada 227 hastanın verileri taranmış ve anti-HCV pozitiflik oranı %3 olarak bulunmuştur¹⁴². 2007 yılında Asya-Pasifik bölgesinde yapılan 1379 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmaya göre HIV ile yaşayan bireylerde %10.4 oranında anti-HCV pozitifliğine rastlanmıştır¹⁵³. ABD'de yapılan bir çalışmada incelenen 650 hastada anti-HCV pozitifliği %13.5 oranında saptanmıştır¹⁴⁵. Çalışmamızda Anti-HCV pozitiflik oranı %5.2 olup literatürde yer alan ülkemiz verilere göre benzer olduğu söylenebilir. Günümüzde HCV infeksiyonunun bulaşı için bilinen en yaygın risk faktörü damar içi madde kullanımıdır. Sağlıklı popülasyonda HCV'nin cinsel yolla bulaş riski düşük olmasına rağmen, HYB'de HCV infeksiyonunun bulaş riski ve kronikleşme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir¹⁵⁴. Bu nedenle, HYB'de tanı sonrası mutlaka HCV taranmalı ve tedavi düzenlenirken aktif HCV varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. HYB'de aktif HCV infeksiyonu varlığında, hızla kötüleşen karaciğer hastalığı ve bunun sonucunda siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom riski mevcuttur. HIV-HCV ko-infeksiyonu olan bireyler, yüksek oranda aktif antiretroviral tedaviye (HAART) karşı değişen immünolojik yanıtlara sahip olmakla birlikte HAART ile ilişkili hepatotoksiste riski altındadır. Bu nedenle HIV infeksiyonu tespit edilen hastalar HCV varlığı yönünden taranmalı ve ART rejimi planı bu sonuçlar dahilinde gerçekleştirilmelidir¹⁵⁴.

Sifiliz ve HIV infeksiyonu benzer bulaş yollarına sahiptir, bu nedenle koinfeksiyon sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda HIV ve sifiliz insidanslarının ilişkili olduğu saptanmıştır. İstanbul'da 2014-2019 yılları arasında incelenen HIV ile infekte 195 hastanın 21'inde (%10,7) sifiliz testi pozitif bulunmuştur¹⁵⁵. Antalya'da yapılan ve 384 HYB'nin verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 97 (%25) hastada sifiliz koinfeksiyonu tespit edilmiştir¹⁵⁶. Benzer bir şekilde araştırmamızda BIC/FTC/TAF grubundaki beş (%17,2) hastada ve DTG/3TC grubundaki 11 (%37,9)

hastada olmak üzere toplam 16 (%27,6) hastada tedavi sürecinde sifiliz geliştiği ve tedavi edildiği belirlendi. Diğer yandan sifiliz varlığı hastalarda, HIV bulaş riskinde 2,5 kat artışla ilişkilidir¹⁵⁷. Bu güçlü ilişki nedeniyle, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), sifiliz ile başvuran tüm bireylerin HIV enfeksiyonu için, HIV pozitif bireylerin de sifiliz için test edilmesini önermektedir¹⁵⁸. HIV/sifiliz ko-enfeksiyonunda özellikle homoseksüel ilişki bir risk faktörüdür. İleri yaşlarda da sifiliz görülme riski yüksek olduğundan, erken tanı konulması ve bulaşmanın engellenebilmesi için, HIV ve sifiliz taramaları tüm yaş gruplarında artırılmalıdır.

Bilindiği üzere ART başarısını gösteren en önemli iki parametre HIV RNA düzeyindeki azalma ve CD4 T lenfosit sayısındaki artıştır. BIC/FTC/TAF grubunda tedavi başlangıcında ortanca HIV RNA düzeyleri, DTG/3TC grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte başlangıç HIV RNA düzeyleri arasında iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Benzer olarak, beş hastanede 829 tedavi naif hastanın verilerinin incelendiği İstanbul merkezli bir çalışmada, en sık kullanılan iki tedavi grubu arasında, hastaların tedavi öncesinde bakılan HIV RNA düzeyleri arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Araştırmamızda her iki tedavi grubundaki hastaların başlangıçtaki HIV RNA düzeylerine göre 4. hafta, 12. hafta, 24. hafta, 36. hafta ve 48. hafta HIV RNA düzeylerindeki anlamlı düşüşler saptandı. Hem BIC/FTC/TAF hem de DTG/3TC grubunda, tedavinin 12. haftasındaki HIV RNA düzeylerine göre 48. hafta HIV RNA düzeylerinde anlamlı düşüşler vardı. Ayrıca, 24. haftada BIC/FTC/TAF grubunda ortanca HIV RNA düzeyleri DTG/3TC grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların tedaviye virolojik yanıtları değerlendirildiğinde; iki ilaç grubu arasında 4., 12., 36. ve 48. haftalardaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$) 24. haftada DTG/3TC grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.005$) olarak daha yüksek virolojik yanıt elde edildiği görüldü. Tedavinin 24.haftasında DTG/3TC tedavisi alan hastaların 25'inde (%86) virolojik yanıt alınırken, BIC/FTC/TAF grubundaki hastaların 15'inde (%52) virolojik başarı elde edildiği görüldü. BIC/FTC/TAF grubunda başarı oranı tedavinin 48. haftasında %90 iken DTG/3TC grubunda %93 olarak bulundu. ABD'de 2019 yılında yapılan, DTG/3TC tedavisi alan 120 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, 48. haftada tedavi başarısı %85 olarak bulunmuştur¹⁵⁹. 2021 yılında beş çalışmanın sonuçlarının entegre edildiği bir

derlemede, BIC/FTC/TAF tedavisine başlanan 70 tedavi naif HYB'nin tedavinin 48. haftasında bakılan sonuçlarında tedavi başarısının $\geq$ %87 olduğu görülmüştür¹⁶⁰. 2022 yılında, tedavi naif olup 48 hafta BIC/FTC/TAF kullanan 213 hastanın sonuçlarının incelendiği bir araştırmada tedavi başarısının %92 olduğu belirtilmiştir¹⁶¹. Çalışmamızda elde ettiğimiz virolojik yanıt oranları daha önce yapılan araştırmalarla benzerdi. Ayrıca, iki ilaçlı DTG/3TC rejimi ile üç ilaçlı BIC/FTC/TAF rejiminin 48 haftalık kullanımı sonrası virolojik yanıt oranlarının benzer olması, DTG/3TC rejiminin tedavide tercih edilebilecek güçlü rejimlerden biri olduğunu desteklemektedir. 2021 yılında iki ilaçlı ve üç ilaçlı rejimlerin klinik sonuçlarını karşılaştırmak için yapılan, 9791 hastanın sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 1088 (%11.1) hasta çoğunluğu DTG/3TC'den oluşan iki ilaçlı, 8703 (%88.9) hasta ise çoğunluğu DTG/2NRTI'dan oluşan üç ilaçlı tedavi rejimi alırken, virolojik yanıt oranlarının iki ilaçlı rejimle (%85.6) üç ilaçlı rejimde (%83.9) benzer olduğu görülmüştür¹⁶². HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ART'nin viral yükü saptanamayacak düzeylere indirerek fırsatçı enfeksiyon ve ölüm oranlarını azaltmadaki faydaları iyi bilinmektedir¹³⁶⁻¹³⁸. Hastalarda uzun dönemde tedavi başarısı elde edebilmek ve viral baskılanmayı sürdürebilmek için ART seçimi; direnç mutasyonu ve eşlik eden hastalık varlığı, ilaç rejiminin etkinliği, tolere edilebilirliği, ilaç-ilac etkileşimi potansiyeli ve uygunluğu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır¹⁶³. Seçilen tedavi rejimi, bazı hastalarda zayıf virolojik yanıt ve beklenen virolojik baskılanmayı elde etmek için daha uzun süre gereksinimine yol açabilmektedir. Yeni tanı alan HYB'de herhangi bir direnç mutasyonu olmasa bile başlangıç rejiminde tedavi başarısızlığıyla karşılaşılabilir. Bu nedenle, başlangıç viral yükü düşük hastalara birçok rejim kullanılabilir iken, başlangıç viral yükü yüksek olan hastalarda bazı rejimlerin öncelikli tercih edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. HIV/AIDS tedavi kılavuzları, tedavi naif olup tanı konulduğu anda HIV RNA düzeyi >500.000 kopya/ml olan hastalarda başlangıç rejimi olarak DTG/3TC kombinasyonunun kullanılması önermemektedir^{12,113}. Yeni tanı almış olan HYB'de HIV RNA >500.000 kopya/ml ise daha güçlü başlangıç rejimlerinin planlanması gerektiği bildirilmiştir¹³⁵. Çalışmamızda DTG/3TC tedavisi alan 29 hastanın 11'inin (%37.9) tedaviye başlangıç HIV RNA düzeyi > 500.000 kopya/ml olup tedavinin 48. haftasında virolojik yanıt oranı %90.9 olarak bulunmuştur. Araştırmamız, ulusal tedavi rehberinde viral yükü >500.000 kopya/ml olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen DTG/3TC kombinasyonu kullanımıyla viral supresyonun elde edilebildiğini

ve 48 haftalık takip sürecinde sürdürülebildiğini göstermesi açısından önemlidir. Araştırma sonuçlarımız tedavi naif olup HIV RNA'sı >500.000 kopya/ml olan hastaların tedavisinde de etkin ve güvenilir bir tedavi rejimi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, hasta sayımızın kısıtlı oluşu ve 48 haftalık takip süremiz nedeniyle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. 2019 yılında, 14 randomize kontrollü çalışmadan 14 benzersiz rejim içeren, 10.043 hastadan alınan verilere dayanan bir meta analiz gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, DTG/3TC rejiminin, 48. haftada viral baskılama açısından çalışmaya dahil edilen diğer 13 rejimle benzer sonuçlara yol açtığı belirtilmiştir. 48. haftadaki diğer sonuçlara (CD4 T lenfosit sayısı, yan etki, ciddi yan etki, ilaca bağlı yan etkiler) ilişkin olarak, DTG/3TC rejimiyle, analiz edilen tüm rejimlerle genel olarak benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bu meta-analiz, geleneksel üç ilaç içeren kombine ART rejimlerine kıyasla DTG/3TC tedavisi ile 48 hafta boyunca benzer etkinlik ve güvenlik sonuçları elde edildiğini göstermiş¹⁶⁴. Tedavinin 48. haftasının sonunda HIV-1 RNA < 50 kopya/ml olması virolojik yanıt olarak değerlendirildiğinde, ≥ 100 hastanın verilerinin incelendiği çalışmalarda, DTG/3TC tedavisinde virolojik yanıt oranlarının 48. haftada %97 ile %100 arasında, 96.haftada %92 ile %100 arasında değiştiği ve bir çalışmada 144. haftada %97 olduğu görülmüş¹⁶⁵. 48.haftada virolojik başarısızlık oranlarının ise %0 ila %3.3 arasında değiştiği belirtilmiştir¹⁶⁴. Bu bulgular, klinik uygulamada DTG/3TC tedavisinin çok yüksek etkinliğine dair kanıt sağlamaktadır. İki ilaçlı ART rejimleri ile elde edilen tedavi başarısının üç ilaçlı rejimle benzer olması, hayat boyu tedavi almak durumunda olan hastalarda toksisiteyi azaltacak, tolerabiliteyi artıracak ve daha maliyet etkin bir yöntem olma üstünlüğü¹⁶⁶.

Hastalarda uzun dönemde tedavi başarısı elde edebilmek ve sürdürebilmek için uygun ART seçimi kadar hastanın kullandığı rejime uyumu da önemlidir. Virolojik baskılamayı devam ettirebilmek için ART'ye hasta uyumunun %95 oranında sağlanması gerektiği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların %40-60'ının tedaviye %90'dan daha az uyum gösterdiği tespit edilmiştir¹⁶⁷. Hastaların tedavi rejimine uyum oranlarının düşük olması; eşlik eden depresyon, uyuşturucu kullanımı, yetersiz sosyal destek, günlük alınması gereken ilaç sayısı ve sıklığı, ilaç yan etkileri ve tedavinin faydasına yeterince inanmama gibi nedenlere bağlanmıştır. Yetersiz ilaç uyumunun virolojik başarısızlık ve direnç oranlarında artışa neden olacağı bildirilmiş¹⁶⁷. Çalışmamızda, bir veya birkaç doz

ilacın atlanması düzensiz ilaç kullanımı olarak değerlendirilmiş olup düzensiz ilaç kullanımı üç ilaçlı-tek tablet rejimden oluşan BIC/FTC/TAF grubunda 13 (%45) hastada ve iki ilaçlı-üç tableten oluşan DTG/3TC grubunda 6 (%21) hastada tespit edildi. BIC/FTC/TAF grubunda düzensiz ilaç kullanan hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen iki tedavi grubu arasında düzensiz ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuçlardan hareketle günlük alınan tablet sayısının çalışmamızda yer alan hasta gruplarında ilaç düzenini etkilemediği söylenebilir. Literatür verileri incelendiğinde farklı kohort çalışmalarında DTG/3TC tedavisi alan hastalarda düzensiz ilaç kullanım oranlarının %2-20 arasında değiştiği, ≥ 100 HYB'nin sonuçlarının incelendiği beş farklı çalışmada da % 2-8 arasında olduğu belirtilmiştir¹⁶⁵. Çalışmamızda düzensiz ilaç kullanım oranının yüksek bulunmasının, bir veya birkaç ilaç dozunu atlayan hastaların da bu gruba dahil edilmesi nedeniyle olabileceği düşünüldü. Ancak, tedaviye uyum, tedavi başarısı ve viral supresyonun sürdürülebilmesi için en önemli faktörlerden biri olması nedeniyle hekimlerin hastalara yargılayıcı olmayan bir tutumla ilaçları düzenli kullanmanın önemini anlatması, tedavi uyumsuzluğunun nedenlerini irdeleyerek gerekli tedbirlerin alınmasını önermesi ve bu konuda yol gösterici olması hasta uyumunu artıracaktır.

Çalışmamızda ayrıca hastaların düzenli kontrollerinde kaydedilen veriler değerlendirildiğinde, her iki ilaç rejimini kullanan HYB'lerin, ilaçlarını ilk kullanımdan itibaren herhangi bir yan etki bildirmediği görüldü.

Etkin bir ART kullanan hastada CD4 T hücre sayısının bir yıl içinde 50 ila 150 arasında artması beklenmektedir¹². ART kullanımı, CD4 T hücre sayısını doğrudan artırmaz, ancak vücudun CD4 T hücre üretebileceği ortamın oluşmasına yardımcı olur. ART, CD4 T hücre sayısının daha yüksek ve daha güvenli seviyelere çıkmasını sağlar. Bu nedenle HIV enfeksiyonu tanısı konulduğunda ART'ye olabildiğince hızlı başlanmalıdır. CD4 T hücre sayısı artışı, immünolojik yanıt oranlarının değerlendirilmesini olanaklı kılan ve bireysel değişkenlerden oldukça fazla etkilenen yavaş bir süreçtir. DTG/3TC ve BIC/FTC/TAF tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çalışmamızda, hastaların tedavilerinin 24. ve 48. haftasının sonunda yapılan ölçümlerde, CD4 T hücre sayılarının DTG/3TC grubunda 24. haftada ortalama 270 ve 48. haftada 358, BIC/FTC/TAF grubunda 24. haftada 281 ve 48. haftada 319 artış gösterdiği tespit edildi. İstanbul'da üç farklı ART rejimi kullanan 196

hastanın 48 hafta izlendiği bir çalışmada, CD4 T hücre sayısının 24. haftada ortalama 209 arttığı, 48. haftada ise ortalama 264 arttığı belirtilmiştir¹³⁷. 2022 yılında, İspanya’da yapılan bir çalışmada, DTG/3TC kullanan 242 hastanın (%21.9-53 hasta tedavi naif) CD4 T hücre sayısındaki artışın 24. haftada 184, 48. haftada 214 olduğu belirtilmiştir¹⁶⁸. 2023 yılında yayımlanan, ABD merkezli, dünyanın farklı ülkelerindeki verileri değerlendiren bir çalışmada; BIC/FTC/TAF tedavisi alan ve beş yıl takip edilen 415 hastanın 240 haftalık tedavi sonrası ortalama CD4 T hücre sayısının 785 olup tedavi başlangıcındaki CD4 T hücre sayısına göre artışın 338 olduğu bildirilmiştir¹⁶⁹. Çin’de 2022 yılında DTG/3TC kullanan tedavi naif 45 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, CD4 T hücre sayısının 24. haftada ortalama 165, 48. haftada 168 arttığı, CD4 T hücre sayısındaki artışın üç ilaçlı rejim kullanan hastalardaki artışlara benzer olduğu vurgulanmıştır¹⁷⁰. DTG/3TC ve üçlü ilaç rejimlerinin virolojik ve immünolojik etkinliğini karşılaştırmak için yapılan, 9296 hastanın verilerinin tarandığı güncel bir çalışmada, immünolojik yanıt 24. haftanın sonunda tedavi başlangıcındaki CD4 T hücre sayısına göre > 100 hücre/mm³ veya $> \%25$ artış olarak tanımlanmıştır. DTG/3TC’den oluşan iki ilaçlı rejimle üç ilaçlı rejimleri kullanan hastaların immünolojik yanıt oranları sırasıyla $\%27$ ve $\%27.8$ olup benzer bulunmuştur¹⁶². Gemini-1 ve 2 faz III çalışmalarında 1441 hasta 96 hafta boyunca takip edilmiş, DTG/3TC ile sağlanan immünolojik yanıtın üç ilaçlı rejimlerle benzer olduğu belirtilmiştir¹⁷¹. Literatürdeki çalışmalara paralel şekilde araştırmamızda da iki ilaçlı DTG/3TC ve üç ilaçlı BIC/FTC/TAF rejimi kullanan hastalarda benzer immünolojik yanıt oranları tespit edilmiş olup iki ilaçlı rejimin uzun dönem avantajları düşünüldüğünde tercih sebebi olabileceğini destekler niteliktedir. İki ve üç ilaçlı rejimlerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştıran yeni çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda HYB’lerin immünolojik yanıt oranlarının değerlendirilmesinde kullandığımız bir diğer parametre ise CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranlarıydı. Tedavi başlangıcında her iki ART grubunun CD4/CD8 T lenfosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 48 haftalık tedavi sonunda her iki grupta anlamlı farklılık mevcuttu. Hem BIC/FTC/TAF grubunda hem de DTG/3TC grubunda, CD4/CD8 T lenfosit yüzdelерinin oranlarında tedavi başlangıcından 48. haftaya kadar artış saptanırken, DTG/3TC grubunda bu artışın lineer olması dikkat çekiciydi. 2022

yılında İspanya’da BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC tedavisi başlanan naif HYB’lerle yapılan bir çalışmada, 48. tedavi haftasının sonunda CD4/CD8 yüzdelerinin normalleşme oranı benzer bulunmuştur¹⁷². 2015 yılında İtalya’da 3236 HYB ile yapılan bir çalışmada tedavinin beşinci yılının sonunda CD4/CD8 yüzdelerinin normalleşme oranının %29.6 olduğu gösterilmiştir¹⁷¹. 2018 yılında Tayland’da yapılan bir çalışmada ise HYB’lerin virolojik baskılanmadan 2, 5 ve 10 yıl sonra CD4/CD8 normalleşme olasılıklarının sırasıyla %5.1, %18.6 ve %39.1 olduğu gösterilmiştir¹⁷³. Çalışmamızdaki HYB’ler 48 haftalık süreçte takip edilmiş olup CD4/CD8 normalleşme oranlarını karşılaştırabilmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtebiliriz.

ART kullanımı, sıklıkla kilo artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu kilo alımının bir kısmı hastanın sağlığına dönüş belirtisi olmakla beraber aşırı kilo artışı obeziteye yol açabilir¹⁰². HYB’de kilo artışına neden olan demografik nedenler arasında düşük CD4 T hücre sayısı, yüksek HIV RNA, intravenöz uyuşturucu kullanımı, kadın cinsiyet ve siyah ırk sayılabilir¹⁰². Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 48. haftasındaki beden kitle indeksi (BKİ) değerleri kıyaslandığında; tedavi öncesi BKİ, BIC/FTC/TAF tedavi grubunda $24.93 \pm 2.83 \text{ kg/m}^2$ ve DTG/3TC grubunda $24.59 \pm 3.647 \text{ kg/m}^2$ olup başlangıç BKİ açısından iki ilaç grubu abenzerdi. BIC/FTC/TAF grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama BKİ’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken DTG/3TC grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki ortalama BKİ’leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. BIC/FTC/TAF grubunda başlangıçtaki ortalama BKİ’ye göre 36. hafta BKİ’de artış ($p=0.019$) ve 4. haftadaki ortalama BKİ’ye göre 36. hafta BKİ’de artış ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlıydı. ABD’de 5.000’den fazla HYB’nin sonuçlarının analiz edildiği randomize kontrollü bir çalışmada, INSTI grubu ilaçların, PI ve NNRTI’lara göre daha fazla kilo artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kilo artışı INSTI grubu ilaçlardan en çok BIC ve DTG ile ilişkilendirilmiş^{102,174–178}. Ayrıca, BIC/FTC/TAF kombine rejiminin içeriğinde bulunan TAF’ın da kilo artışına neden olduğu belirtilmiştir¹⁰¹. İtalya’da yapılan 713 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında da INSTI grubundan olan DTG’nin dahil olduğu farklı tedavi kombinasyonlarının kilo alımıyla ilişkisi araştırılmış, başlangıç CD4 T hücre sayısı düşük ($\text{CD4} < 200 \text{ hücre/mm}^3$) olanlar hastalarda, DTG’nin TAF/FTC veya TDF/FTC ile kombine edildiğinde daha fazla

kilo artışına neden olduğu gösterilmiş¹⁷⁹. Ancak bazı yayınlarda INSTI'nin kilo artışına etkilerinin net olmadığını iddia eden görüşler de mevcuttur^{110,180}. Bu araştırmalarda siyah ırk, kadın cinsiyet, kullanılan farklı INSTI grubu ilaçlar, tedavi öncesi CD4 T hücre sayısının düşük, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve yaşam tarzı gibi karıştırıcı faktörlerin kilo artışı üzerine etkisi olabileceği vurgulanmıştır¹¹⁰. Bizim araştırmamızda kullanılan ART rejimleri, INSTI grubundan DTG veya BIC içermekte olup BIC/FTC/TAF grubunda 48 haftalık tedavi sürecinde kilo artışı anlamlı bulunurken, DTG/3TC grubunda anlamlı kilo artışı tespit edilmedi. ART kullanımının kilo artışına yol açması ile ilgili teoriler; hastalarda katabolik sürecin sonlanmasıyla kan dolaşımındaki inflamasyon belirteçlerinin azalması, iştah artışı ve gıda emiliminin iyileşmesidir¹⁸¹. Aynı zamanda lipid metabolizmasındaki değişiklikler üzerinden de kilo artışı gerçekleşmektedir¹⁸². ART kullanımıyla ilişkili kilo alımı, kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus (DM) riskini de artırması nedeniyle önemlidir¹⁸². Sonuç olarak; HYB'de uygun ART seçiminde INSTI ve TAF'ın kilo alımı ve kardiyovasküler hastalık açısından risk artışına neden olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği söylenebilir. Günümüzde tek tablet formunda kullanılan kombine ilaç rejimleri tedaviyi kolaylaştırmakla beraber 10 yıllık kullanım sonrası lipid metabolizma bozuklukları ile kardiyovasküler hastalık, DM riskini artırabilir ve polifarmasiye neden olabilir. Bizim çalışmamızda iki grup INSTI sınıfından ajan içermekte iken kilo artışının yalnızca BIC/FTC/TAF grubunda tespit edilmesinin nedeninin kombinasyonda yer alan ve daha önceki çalışmalarda kilo alımıyla ilişkili bulunan BIC ile TAF'ın birlikte kullanılması olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda kullanılan ilaç rejimi dışında meslek, fiziksel inaktivite gibi karıştırıcı faktörlerin de kilo alımında etkisi olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızda sadece iki kadın hasta bulunması ve tüm katılımcıların aynı ırktan olması nedeniyle araştırmamız, kilo artışı için karıştırıcı faktör olarak cinsiyeti ve etnik kökeni ön plana çıkaran çalışmalara da yardımcı olacak niteliktedir.

ART'ye ulaşımın kolaylaşması HYB'de beklenen yaşam süresini dramatik olarak artırmış olmakla birlikte çalışmalar, ART'nin tip 2 diabetes mellitus gibi komorbiditelerin daha sık görülmesine yol açtığını göstermektedir¹⁸³. ART'ye bağlı gelişen DM, tip 2 DM ile uyumlu olup bu hastalarda adacık hücre otoimmünitesi veya beta hücre yıkımına ait belirgin bir kanıt varlığı nadirdir¹⁸⁴. HYB'de tip 2 DM'nin patogenezi, virusa karşı

inflamatuar yanıt, HCV gibi bir koinfeksiyon ve ART kullanımı gibi çeşitli faktörleri içerir¹⁸⁵. HYB’lerde DM patogeneğinde, insülin eksikliğinden ziyade insülin direnci rol oynamaktadır¹⁸⁶. Çok merkezli bir kohort çalışmasında diabetes mellitus prevalansının, HIV ile infekte erkeklerde HIV ile infekte olmayan erkeklere göre dört kat fazla bulunduğu belirtilmiştir¹⁸⁷. 41 gözlemsel çalışmadan 20.178 katılımcıyı içeren bir meta-analizde ART kullanan hastalarda ortalama açlık kan şekeri (AKŞ), diabetes mellitus ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının tedavi naif hastalara göre önemli ölçüde daha fazla olduğu belirtilmiştir¹⁸⁸. ART maruziyeti <18 ay olan HYB’lerde açlık kan şekerinde yükselme tespit edilmezken, >18 ay olanlarda tespit edildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, DM insidansının, kombine ART’ye kümülatif maruziyetle artmakta olduğu belirtilmiştir¹⁸⁸. Araştırmalar, ART’nin sadece DM etiyojisine katkıda bulunmadığını, aynı zamanda ART alan diyabetik hastalarda da kötü glisemik kontrole yol açtığını göstermiştir¹⁸⁹. Araştırmamızda, tedavi başlangıcında hastaların ortanca AKŞ düzeyleri BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 95 mg/dl (83.5-105) ve DTG/3TC grubunda 91 mg/dl (80.5-107.5) olup BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların başlangıç, 4., 12., 24., 36. ve 48. haftalardaki kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İtalya’da yapılan bir çalışmada, ART rejimi DTG içeren 713 katılımcının tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki AKŞ düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır¹⁷⁹. Afrika’da yapılan bir çalışmada bir yıl süreyle farklı ART kombinasyonlarında tenofovir, zidovudin, lamivudin, nevirapin veya efavirenz kullanan 318 hastanın sonuçları incelendiğinde; plazma glukoz düzeylerinin düştüğü, HbA1c’nin değişmediği, plazma insülin seviyesinin ise arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar, araştırma sonuçlarımızı destekler niteliktedir, ancak; 2021 yılında Uganda’da 49 katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, DTG bazlı rejim kullanan hastalarda hipergliseminin daha sık görüldüğü raporlanmıştır¹⁹⁰. Bir çalışmada DTG bazlı ART kullanan iki hastada diyabetik ketoasidoz (DKA), bir hastada DKA olmaksızın hiperglisemi geliştiği bildirilmiştir¹⁹¹. Bizim çalışmamızda hastaları takip süremizin 48 hafta olmasının, ART’ye kümülatif maruziyetin neden olabileceği DM vakalarını ön görmemizi engellemiş olabileceği düşünüldü. Bu bulgular ışığında diyabetik hastalarda DTG bazlı ART kullanımında dikkatli olunması gerektiğini, ancak DTG kullanımının AKŞ yüksekliği ile ilişkisini anlayabilmek için daha uzun süre ART kullanan yüksek hasta sayılarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

İnsülin direnci (IR), tip 2 DM'nin ayırt edici bir özelliğidir. HOMA-IR (insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi), açlık kan glukozu ve serum insülin konsantrasyonlarında insülin direnci tespitini sağlayan bir parametredir¹⁹². HYB'de HIV ile ilişkili faktörlerin yanı sıra demografik ve sosyoekonomik nedenlerin de etkisiyle insülin direnci ve DM sıklığı artmıştır. HIV ile ilişkili kronik inflamasyon ve bazı ART formları, insülin sekresyonunu ve hedef organlardaki insülin sinyalini bozar¹⁹³. Artan DM riskinin ne ölçüde normal yaşlanma süreci, HIV enfeksiyonu, ART veya bunların bir kombinasyonu ile ilişkili olduğunu ayırt etmek güçtür¹⁹⁴. Çalışmalarda NRTI ve PI'ların kullanımı, tedavi naif ve deneyimli fark etmeksizin HYB'lerde yüksek insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir¹⁹⁵. 2018 yılında, INSTI grubu ilaçların birinci basamak ART rejiminde kullanımının önerilmesiyle bu grup ilaçlar, NNRTI ve PI kullanımının önüne geçmiştir¹⁹⁶. INSTI kullanımının artmasıyla çok sayıda çalışmada, yeni nesil integras inhibitörleri ile artmış etkinlik, daha yüksek genetik direnç bariyeri, daha az yan etki ve daha az ilaç ilaç etkileşimi gösterilmiştir¹⁹⁷. Araştırmalarda kilo alımıyla ilişkilendirilen INSTI'lerin bu yan etkilerinin uzun vadede glukoz metabolizma bozukluklarına yol açıp açmadığı konusu henüz çelişkilidir¹⁹⁸. Araştırmamızda BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC ilaçlarını kullanan iki hasta grubu arasında tedavi öncesi ve tedavinin 12. ayında insülin direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki tedavi grubunda INSTI grubu ilaçlar mevcut olup tüm hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 48. haftasındaki HOMA-IR indekslerinde anlamlı artış saptanmadı. Toplam 72.404 HYB'yi içeren 16 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre; INSTI grubu ilaç kullanımının PI ve NNRTI kullanımına göre DM riskini artırmadığı gösterilmiştir¹⁹⁹. Bu sonuçlar araştırma sonuçlarımızı destekler niteliktedir. ABD'de 526 HYB'in sonuçlarının araştırıldığı bir retrospektif kohort çalışmasında INSTI grubu ART kullanımının HOMA-IR'yi artırdığı belirtilmiştir²⁰⁰. İtalya'da 618 hasta üzerinde üç farklı tedavi rejiminin HOMA-IR değerine etkisinin araştırıldığı çalışmada INSTI bazlı rejim kullananların HOMA-IR değerlerindeki artışın NNRTI bazlı rejim kullananlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur¹⁹⁶. Daha önce belirtildiği gibi ART kullanımının glukoz metabolizması üzerine belirgin etkisi ancak ≥ 18 aylık kullanımdan sonra görülebilmektedir²⁰¹. Çalışmamızdaki HYB'lerin rejimleri INSTI grubu ilaç içerip literatürde belirtilen çalışmalardaki HOMA-IR artışının araştırmamızda görülmemiş olmasını, hasta sayımızın azlığı ve izlem süremizin 48 hafta olmasına bağlayabiliriz.

Diğer yandan yapılan çalışmalarda insülin direnciyle en çok ilişkilendirilen PI'ların çalışmamızdaki rejimlerde yer almaması da sebepler arasında sayılabilir.

HYB'lerde ART kullanımı, HIV replikasyonunu baskıarken, kronik inflamasyon ve immün aktivasyon devam eder ve bu durumun, metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir²⁰². Kronik sistemik inflamasyon HIV ile enfekte hastalarda artmış DM riski ile ilişkilidir²⁰³. Hastaların kan şekerinin yüksek seyrettiği ancak henüz DM kriterlerini karşılamadığı için prediyabet olarak nitelendirilen durum, gelecekte diyabet gelişimi için risk oluşturmaktadır²⁰⁴. Prediyabet durumundan DM gelişim riski farklı popülasyonlarda değişkenlik göstermekle birlikte yıllık %5-11 arasında değişmektedir ve bu hastalarda %70 oranında DM geliştiği düşünülmektedir²⁰⁵. Bu nedenle HYB'lerde prediyabetin saptanması, gelecekte DM gelişim riskini azaltmak için önemlidir. Hemogloblin A1c (HbA1c), hastanın son 90 gündeki kan şekeri ortalamasını yüzde olarak gösteren, kan glukoz seviyesinin kontrolünün değerlendirilmesini sağlayan bir testtir²⁰⁶. Prediyabet durumunda HbA1c düzeyi %5.7-% 6.5 arasında değişmekteyken, diyabette ≥ 6.5 'tir²⁰⁷. Çalışmamızda tedavi başlangıcında ve 48. haftada bakılan HbA1c düzeyleri BIC/FTC/TAF grubu için sırasıyla % 5.4 ve % 5.3 iken DTG/3TC grubu için ise % 5.3 ve % 5.5 idi. Her iki gruptaki hastaların başlangıç ve 48. hafta HbA1c düzeyleri arasında anlamlı bir fark gelişmedi. Tayland'da ortalama 10 yıldır ART kullanan 397 HYB'nin sonuçlarının değerlendirildiği bir araştırmada prediyabet oranı %33.5 bulunmuştur²⁰⁴. Yine Tayland'da 199.707 HYB'yle yapılan bir çalışmada 8.383 HYB'ye DM tanısı konulmuş ve insidansın hastaların takip edildiği her yılda progresif olarak arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 4 yıllık takip süresi sonrası yıllık DM insidansının 18-34 yaş arası HYB'lerde % 2, 35-44 yaş arası hastalarda % 4.2, 45-59 yaş arası HYB'lerde % 7 ve ≥ 60 yaş HYB'lerde ise % 9 olduğu bildirilmiştir²⁰⁸. Çalışmamızda HbA1c düzeyleri prediyabet veya diyabet düzeyinde tespit edilmemiş olup bunun nedeninin çalışmaya alınan hastaların en fazla 48 hafta önce tanı almış olan HYB'ler olması ve DM gelişimi için daha uzun süre takip gereksinimi olduğu söylenebilir. Ayrıca araştırmamızdaki HYB'lerin yaş ortalamasının 37.5 ± 10.976 olması da DM gelişim riskini azaltmış olabilir.

Akut ve kronik böbrek hastalıkları genel popülasyona göre HYB'de daha yüksek oranda görülüp kötü klinik gidişe ve mortalitede artışa neden olmaktadır²⁰⁹. HYB'ler, akut

böbrek hastalığı (ABH), HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN), kronik böbrek hastalığı (KBH), trombotik mikroanjiyopati ve ART'ye bağlı renal toksisite dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalıkları için risk altındadır²⁰⁹. Çalışmamızda DTG/3TC ve BIC/FTC/TAF gruplarındaki HYB'lerin tedavi öncesi bakılan kreatinin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Tedavide kullanılan ART rejimlerinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisine bakıldığında, tedavi sırasında ve 48 haftalık tedavi sonrasında DTG/3TC ve BIC/FTC/TAF kullanılan her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı kreatinin artışı saptandı. Japonya'da 2.292 HYB'nin altı yıllık izlemiyle yapılan bir çalışmada, DTG'nin uzun dönem etkileri araştırılmış ve proksimal tübül yüzeyindeki organik katyon taşıyıcısı 2'yi (OCT2) inhibe ederek böbrek fonksiyonlarını bozmadan kreatinin artışı yaptığı gösterilmiştir²¹⁰. İtalya'da 206 hastanın sonuçları incelenerek yapılan bir çalışmada DTG/3TC kombinasyonunun eGFR'yi azalttığı gösterilmiştir²¹¹. NRTI grubu ilaçlar, mitokondriyal toksisiteye neden olarak birçok dokuda hasar oluşturmakta, lipodistrofiden nöropatiye kadar değişen geniş yelpazede yan etkilere yol açabilmektedir²¹². Çalışmamızdaki her iki ART rejimi içerisinde yer alan tenofovir (TAF), lamivudin (3TC) ve emtrisitabin (FTC) NRTI grubunda yer alan ajanlardır. Literatürde HIV tedavisinde kullanılan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve PI'ların (özellikle indinavir ve atazanavir) diğer ajanlara göre daha nefrotoksik olduğu belirtilmiştir²¹². TDF, renal tübülopatiye neden olarak böbrek hasarına neden olmaktadır²¹². Tenofovir alafenamid fumarat (TAF), aktif metabolit olan tenofovirin ön ilacı olup plazma tenofovir konsantrasyonunu %90 oranında azaltarak renal maruziyetin daha az olmasını ve böbrek açısından TDF'ye göre daha güvenli bir profil çizmesini sağlar²¹³. Ancak, nadir de olsa TAF ile ilişkili nefrotoksik vakaları bildirilmiştir²¹⁴. Biktegravir (BIC) ve dolutegravir (DTG) HIV tedavisinde kullanılan INSTI grubu ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar renal yolla elimine edilmediği için böbrek üzerine önemli bir yan etkileri yoktur ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarı gerektirmezler²¹⁵. INSTI grubunda yer alan BIC, nefrotoksik yan etkiye neden olmamakla beraber yalnızca TAF/FTC ile kombine olarak tek tablet rejimde yer aldığı için kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir¹¹⁵. Çalışmamızda hastaların 48 haftalık tedavi sürecinde kreatinin seviyelerinin literatürle uyumlu olarak yükseldiği görüldü. Ancak, çalışmamızda saptanan kreatinin seviyelerindeki yükselme böbrek yetmezliğine yol açacak veya tedavi değişikliği gerektirecek düzeyde değildi. HIV enfeksiyonunun kendisinin ve tedavisinde

kullanılan ART'lerin uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına etkilerinin yakın takip edilmesi önemlidir.

ART'nin karaciğer fonksiyonları üzerine etkisinin takibi de tedavinin devamı açısından önemli ve gereklidir. NRTI grubu ilaçlarla ilişkili hepatotoksisite, mitokondriyal toksisiteye, hipersensitivite veya hepatit alevlenmelerine bağlı olabilir. Mitokondriyal toksisite, NRTI'ların mitokondriyal DNA polimeraz gama (pol γ) inhibisyonu yaparak yağ asidi birikimini ve pirüvatın laktata dönüşümünü artırması yoluyla gerçekleşir²¹⁶. NRTI grubunda yer alan ilaçlardan olan emtrisitabin, lamivudin ve tenofovir çalışmamızda yer alan ART rejimlerinde bulunmaktadır. Emtrisitabin ve lamivudin karaciğerde düşük oranda metabolize edildiği veya kimyasal yapısı nedeniyle mitokondriyal pol γ 'ya güçlü bağlanmadığı için doğrudan hepatotoksik etkisine dair çok az veri mevcuttur²¹⁷. Lamivudinin HBV ile koinfekte HYB vakalarında hepatotoksisiteye yol açtığına dair az sayıda vaka bildirilmiştir^{218,219}. Tenofovir ise tedavi sırasında veya tedavi kesildikten sonra geçici ve hafif AST/ALT yüksekliklerine neden olabilen NRTI grubu ilaçtır²¹⁶. Araştırmamızda DTG/3TC ve BIC/FTC/TAF gruplarında, tedavi öncesi AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki tedavi grubunda tedavi sırasında ve tedavinin 48.haftasının sonunda AST ve ALT düzeylerinde anlamlı azalma tespit edildi. Her iki grubun da tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değerlerinde yükseklik gözlenmedi. İstanbul'da 12 yıl boyunca izlenen, farklı ART kombinasyonları kullanan 175 hastanın tedavi sonuçlarının incelendiği bir çalışmada tedavi grupları arasında AST ve ALT artışı yönünden farklılık saptanmamıştır¹³⁶. Literatürde PI ve INSTI grubu ilaçların ciddi hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmiş iken TDF, 3TC, RAL gibi ilaçlarda doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir¹²⁴. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, literatürle uyumlu olarak BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC rejimlerinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine olumsuz etkilerinin görülmediğini söyleyebiliriz.

ART kullanımı, HIV enfeksiyonunu kontrol altına alır fakat devam eden kronik inflamasyon ve immün aktivasyon endotel hücre disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlar²²⁰. ART kullanımı, vücut yağlarının yeniden dağılımına (periferik lipoatrofi, abdominal obezite) ve hiperlipidemiye yol açar²²⁰. Hastaların tedavi sırasındaki ve tedavinin 48. haftasındaki

kolesterol ve kan lipid değerlerinin değişimi çalışmamızın önemli basamaklarından. Çalışmamızda, BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC grubundaki hastaların başlangıçtaki, tedavi sırasındaki ve tedavinin 48. haftasındaki ortalama total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. BIC/FTC/TAF grubunda tedavi sırasında ve tedavinin 48.haftasının sonunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, DTG/3TC grubunda başlangıçtaki HDL düzeylerine göre 12., 24., 36. ve 48. haftalarda HDL’de anlamlı artış tespit edildi. Tedavi başlangıcında hastaların trigliserid (TG) düzeyleri, BIC/FTC/TAF tedavi grubunda 175 mg/dl ve DTG/3TC grubunda 112 mg/dl olup başlangıç TG düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanırken her iki grupta tedavi sırasında ve tedavinin 48. haftasındaki TG düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ABD’de 1.733 hastanın 96 haftalık takibiyle yapılan bir çalışmada TAF veya TDF ile kombine edilen ART’lerin kardiyovasküler hastalık risk artışı üzerine etkisi araştırılmış ve 10 yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık riski açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir⁸⁰. Japonya’da ≥ 50 yaş olup ART kullanımıyla viral yükü negatif olan 10 HYB’nin tedavisi BIC/FTC/TAF olarak değiştirilmiş ve tedavi değişiminden sonra 48. haftaya kadar hastalar yakın takip edilmiştir. Hastalarda 48. tedavi haftasının sonunda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu veriler, çalışma sonuçlarımızla uyumludur. Başka bir çalışmada ise 1.733 tedavi naif hastanın TDF veya TAF bazlı ART rejimlerine başladıktan 144 hafta sonraki sonuçları incelendiğinde; TAF grubunda TDF grubuna göre TK, HDL, LDL ve TG’de daha fazla artış saptanmış, ancak grupların TK/HDL oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir²²¹. İspanya’da yapılan bir çalışmada, ART rejimi içerisinde TAF bulunan 233 hastanın verileri incelenmiş ve tedavinin 48. haftasında hastaların TK ve LDL değerleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur²²². Bu çalışma sonuçlarına rağmen TAF’ın lipid profili üzerine etkisi fizyopatolojik olarak açıklanamamıştır⁸⁰. Araştırmamızda TAF içeren rejim olan BIC/FTC/TAF tedavisi kullanan hastalarda, tedavi sırasında ve tedavinin 48. haftasının sonunda TK, LDL değerlerinde artış saptanmamış olması, araştırma grubumuzun yaş ortalamasının 37.5 yıl olmasına ve hasta sayımızın kısıtlılığına bağlı olabilir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hiperlipidemi açısından aile öyküsü olan hastalara TAF içeren kombine ART başlandığında lipid profili yakından takip edilmelidir. Bizim çalışmamızda DTG bazlı rejim alan hastalarda 48. haftanın sonunda TK, LDL ve TG oranlarında

istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemesi, HDL oranında artışı DTG/3TC rejiminin lipid profili açısından güvenilebilecek bir tercih olduğunu düşündürmektedir. İtalya’da yapılan SCOLTA projesinde DTG bazlı rejim kullanan hastalarda TG/HDL oranının iyileştiği gösterilmiřtir²²³. Benzer şekilde İtalya’da 94 hastayla yapılan bir araştırmada DTG/3TC ile lipid profilinde iyileşme gösterilmiřtir²²⁴. 556 hastanın sonuçlarının incelendiği bir çalışmada tedavinin 144. haftasında DTG/3TC alanlarda total kolesterol, TG’de belirgin düşüş, HDL belirgin artış gözlenmiřtir²²⁵. Tüm bu sonuçlara göre, DTG/3TC hem lipid profilini olumlu etkilemekte hem de uzun dönem tedaviye bağlı komplikasyonlar konusunda da güvenli veriler sunmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplam 58 HYB'nin bir yıl süreyle izlendiği araştırmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 37.5 ± 10 'dir. Çalışmaya alınan 58 hastanın 29'u (%50) BIC/FTC/TAF tedavi grubunda iken diğer 29'u (%50) DTG/3TC tedavi grubunda idi.

Çalışmamızın en önemli sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

BIC/FTC/TAF üçlü ilaç kombinasyonu ile DTG/3TC ikili ilaç kombinasyonunun 48. haftada virolojik başarı oranları yüksek (sırasıyla, %90, %93) olup iki ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 48 haftalık takip süreci sonunda her iki tedavi grubunda da HIV RNA düzeylerinde anlamlı azalma görüldü.

CD4 T lenfosit sayısının yükselmesi için HYB'lerde ART'ye olabildiğince erken başlanmalıdır. Çalışmamızda HIV enfeksiyonu tanısı konulmasından ART başlangıcına kadar geçen süre ortalama 10 gündü. Çalışmamızda takip süresi içerisinde her iki tedavi grubunda da CD4 T lenfosit sayısında anlamlı artış görüldü.

BIC/FTC/TAF grubunda 13 (%45) hastanın ve DTG/3TC grubunda 6 (%21) hastanın tedavilerini düzenli kullanmadığı belirlendi. BIC/FTC/TAF grubunda düzensiz ilaç kullanan hasta sayısının daha fazla olmasına rağmen her iki grupta ilaçlarını düzenli kullanma açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi. Buradan hareketle günlük alınan tablet miktarının düzenli ilaç kullanımını etkilemediğini söyleyebiliriz.

INSTI grubu ART içeren kombinasyonlar anlamlı derecede kilo artışına neden olmaktadır. HYB'de ART tedavisinde INSTI ve TAF içeren kombinasyonlar tercih edilirken, TAF'ın da kilo artışı ve kardiyovasküler hastalık risk artışı gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızda INSTI grubundan DTG içermesine rağmen DTG/3TC tedavisi alan hastalarda anlamlı kilo artışı saptanmamış olup INSTI grubundan BIC'ye ek olarak NRTI grubundan TAF içeren BIC/FTC/TAF tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı görüldü. Bu nedenle, tek tabletli rejimlerin tedaviyi kolaylaştırmasına rağmen 10 yıllık kullanım sonunda lipid metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri nedeniyle polifarmasiye yol açma olasılıkları konusunda dikkatli olunmalıdır.

48 haftalık tedavi süreci boyunca BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kreatinin artışı saptandı. HIV enfeksiyonunun kendisinin ve tedavisinde kullanılan ART'lerin uzun dönemde böbrek fonksiyonlarına etkilerinin yakın takip edilmesi önemlidir.

48 haftalık tedavi takibinde, BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC rejimlerinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine olumsuz etkisi görülmedi.

BIC/FTC/TAF ve DTG/3TC kullanan hastalarda 48 haftalık tedavi sonuçları incelendiğinde; TK, LDL ve TG düzeylerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiş olup DTG/3TC grubunda HDL'de artış olması kardiyovasküler hastalıklar açısından daha güvenli olduğunu düşündürdü. Lipid profili üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen TAF'ın bu etkilerini görebilmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; ART rejimlerinin geliştirilmesiyle HIV enfeksiyonu kronik hastalık haline gelmiş ve hastaların beklenen yaşam ömrü uzamıştır. Bu durum ileri yaşta ve komorbiditeleri olan HYB sayısını artırmaktadır. İkili ilaç rejimlerinin geliştirilmesiyle, üç ilaçlı ART ile benzer etkinliğin elde edilmesi, kullanılan ajan sayısının azaltılmasıyla yan etki ve ilaç etkileşim oranlarının azaltılması hedeflenmiştir. Literatürde iki ilaçlı DTG/3TC ile üç ilaçlı BIC/FTC/TAF rejimlerinin virolojik ve immünolojik yanıt oranlarını karşılaştıran az sayıda çalışmanın sonuçları, iki rejimin benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. Araştırmadaki amacımız literatürde bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışmaya katkı sağlamak olup verilerimiz önceki araştırmaları destekler niteliktedir. Şüphesiz ki ART rejimlerinin uzun dönem etkilerini inceleyebilmek için çok sayıda HYB içeren uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981;305(24):1425-1431. doi:10.1056/NEJM198112103052401
2. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 30 years of AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1044-1048. doi:10.3201/eid1706.100184
3. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. *HIV/AIDS Surveillance in Europe 2022 : 2021 Data*. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Accessed February 14, 2023. <https://data.europa.eu/doi/10.2900/818446>
4. Gokengin D, Oprea C, Begovac J, et al. HIV care in Central and Eastern Europe: How close are we to the target? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2018;70:121-130. doi:10.1016/j.ijid.2018.03.007
5. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. Accessed February 15, 2023. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm>
6. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-871. doi:10.1126/science.6189183
7. Marx JL. Strong new candidate for AIDS agent. *Science*. 1984;224(4648):475-477. doi:10.1126/science.6324344
8. Miller G, Niederman JC, Andrews LL. Prolonged oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 1973;288(5):229-232. doi:10.1056/NEJM197302012880503
9. Case K. Nomenclature: human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med*. 1986;105(1):133. doi:10.7326/0003-4819-105-1-133

10. HIV-AIDS Tanı-Tedavi Rehberi. Accessed February 15, 2023. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-tani-tedavi-rehberi.html>
11. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res.* 2010;85(1):1-18. doi:10.1016/j.antiviral.2009.10.002
12. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.
13. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013;23(4):221-240. doi:10.1002/rmv.1739
14. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoi B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(1):5-14. doi:10.4415/ANN_10_01_02
15. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Infectious Disease Essentials*. Elsevier; 2017.
16. Entertainment - Home Page. Accessed February 15, 2023. <https://web.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/HIV.html#hiv1>
17. HIV Replication Cycle | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Published June 19, 2018. Accessed June 15, 2023. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>
18. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS Lond Engl.* 2009;23(2):147-160. doi:10.1097/QAD.0b013e3283217f9f
19. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM. Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(1):9-15. doi:10.1097/00001432-200502000-00003
20. Bounou S, Leclerc JE, Tremblay MJ. Presence of Host ICAM-1 in Laboratory and Clinical Strains of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Increases Virus Infectivity and CD4+-T-Cell Depletion in Human Lymphoid Tissue, a Major Site of Replication In Vivo. *J Virol.* 2002;76(3):1004-1014. doi:10.1128/JVI.76.3.1004-1014.2002

21. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2005;34(4):233-244. doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004
22. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat Med*. 2003;22(4):573-593. doi:10.1002/sim.1342
23. Jouvenet N, Simon SM, Bieniasz PD. Visualizing HIV-1 assembly. *J Mol Biol*. 2011;410(4):501-511. doi:10.1016/j.jmb.2011.04.062
24. HIV data and statistics. Accessed February 15, 2023. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
25. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. Accessed June 15, 2023. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
26. HIV-AIDS İstatistik. Accessed February 15, 2023. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>
27. Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, et al. Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey. *Curr HIV Res*. 2020;18(4):258-266. doi:10.2174/1570162X18666200427223823
28. Kalinichenko S, Komkov D, Mazurov D. HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses*. 2022;14(1):152. doi:10.3390/v14010152
29. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaiordanou PMO. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sex Transm Dis*. 2005;32(4):214-219. doi:10.1097/01.olq.0000149785.48574.3e
30. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9562):657-666. doi:10.1016/S0140-6736(07)60313-4
31. De Vincenzi I. A Longitudinal Study of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Heterosexual Partners. *N Engl J Med*. 1994;331(6):341-346. doi:10.1056/NEJM199408113310601

32. Royce RA, Seña A, Cates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1072-1078. doi:10.1056/NEJM199704103361507
33. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med*. 1995;333(26):1721-1725. doi:10.1056/NEJM199512283332601
34. Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9719):1014-1028. doi:10.1016/S0140-6736(10)60232-2
35. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):740-746. doi:10.7326/0003-4819-113-10-740
36. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(9):875-892. doi:10.1086/672271
37. Osório D, Munyangaju I, Nacarapa E, Muhiwa A, Nhangave AV, Ramos JM. *PloS One*. 2021;16(12):e0260941. doi:10.1371/journal.pone.0260941
38. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı - EKMUD. Accessed February 15, 2023. <https://www.ekmud.org.tr/haber/655-hiv-aids-tani-izlem-ve-tedavi-el-kitabi-1>
39. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1785-1792. doi:10.1086/386333
40. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *JAMA*. 1996;276(2):105-110.
41. Lavreys L, Baeten JM, Chohan V, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;42(9):1333-1339. doi:10.1086/503258

42. Murray HW, Godbold JH, Jurica KB, Roberts RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS-related complex: reappraisal of risk and predictive factors. *Am J Med.* 1989;86(5):533-538. doi:10.1016/0002-9343(89)90380-x
43. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA.* 1995;274(7):554-558.
44. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *Arch Intern Med.* 1995;155(14):1537-1542.
45. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society– USA Panel. *JAMA J Am Med Assoc.* 2014;312:390-409. doi:10.1001/jama.2014.7999
46. Zhang Y, Yang H, Yu J, Wei H. Rapid and sensitive detection of HIV-1 p24 antigen by immunomagnetic separation coupled with catalytic fluorescent immunoassay. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(22):6115-6121. doi:10.1007/s00216-016-9722-6
47. Branson B, Owen M, Bennett B, Werner B, Pentella M, Wesolowski L. *Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection : Updated Recommendations.*; 2014.
48. Tang YW, Ou CY. Past, present and future molecular diagnosis and characterization of human immunodeficiency virus infections. *Emerg Microbes Infect.* 2012;1(8):e19. doi:10.1038/emi.2012.15
49. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* 2016;46:292-307. doi:10.1016/j.meegid.2016.08.031
50. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev.* 2011;13(2):77-108.
51. Laboratory Testing for Initial Assessment and Monitoring of People with HIV Receiving Antiretroviral Therapy | NIH. Accessed February 16, 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/tests-initial-assessment-and-follow-full>

52. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa1506816
53. Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Res*. 2018;155:76-88. doi:10.1016/j.antiviral.2018.05.005
54. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251-261. doi:10.1016/S1473-3099(10)70026-8
55. Elhaggar S. Treatment / control of HIV infection. *Arch AIDS Res*. 1993;7(2):120-121.
56. Timeline of The HIV and AIDS Epidemic. HIV.gov. Accessed February 17, 2023. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>
57. History of HIV/AIDS. CANFAR. Accessed February 16, 2023. <https://canfar.com/awareness/about-hiv-aids/history-of-hiv-aids/>
58. De Clercq E. Anti-HIV drugs. *Verh - K Acad Voor Geneeskde Van Belg*. 2007;69(2):81-104.
59. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(3):371-402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001
60. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4180-4185. doi:10.1073/pnas.0307067101
61. Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther*. 2005;10 Suppl 2:M47-52.
62. HIV Drug Resistance Database. Accessed February 16, 2023. <https://hivdb.stanford.edu/>
63. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group

Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-1180.
doi:10.1056/NEJM199411033311801

64. PubChem. Abacavir sulfate. Accessed February 16, 2023.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441384>
65. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS Lond Engl*. 2006;20(16):2051-2064.
doi:10.1097/01.aids.0000247578.08449.ff
66. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):659-671. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03784.x
67. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46(7):1111-1118. doi:10.1086/529382
68. Sabin CA, Ryom L, d'Arminio Monforte A, et al. Abacavir use and risk of recurrent myocardial infarction. *AIDS*. 2018;32(1):79. doi:10.1097/QAD.0000000000001666
69. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2011;57(5):773-780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022
70. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PloS One*. 2013;8(6):e66223. doi:10.1371/journal.pone.0066223
71. Havens PL, Kiser JJ, Stephensen CB, et al. Association of higher plasma vitamin D binding protein and lower free calcitriol levels with tenofovir disoproxil fumarate use and plasma and intracellular tenofovir pharmacokinetics: cause of a functional vitamin D deficiency? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5619-5628. doi:10.1128/AAC.01096-13
72. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. Bone Mineral Density Effects of Randomized Regimen and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) Selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials*. 2013;14(5):224-234. doi:10.1310/hct1405-224

73. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2009;15(2):72-74. doi:10.1097/RHU.0b013e31819c20d8
74. Haverkort ME, van der Spek BW, Lips P, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-infected patients: role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(10):821-826. doi:10.3109/00365548.2011.577805
75. PubChem. Tenofovir alafenamide. Accessed February 16, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9574768>
76. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2016;125:63-70. doi:10.1016/j.antiviral.2015.11.009
77. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(4):449-455. doi:10.1097/QAI.0b013e3182965d45
78. Squillace N, Ricci E, Menzaghi B, et al. The Effect of Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) to Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Enzymes, Glucose, and Lipid Profile. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:5515-5520. doi:10.2147/DDDT.S274307
79. Mallon PW, Brunet L, Hsu RK, et al. Weight gain before and after switch from TDF to TAF in a U.S. cohort study. *J Int AIDS Soc*. 2021;24(4):e25702. doi:10.1002/jia2.25702
80. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220919231. doi:10.1177/2325958220919231
81. Pauwels R. New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(5):437-446. doi:10.1016/j.coph.2004.07.005

82. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):1-10. doi:10.7326/M14-0293
83. Namasivayam V, Vanangamudi M, Kramer VG, et al. The Journey of HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) from Lab to Clinic. *J Med Chem*. 2019;62(10):4851-4883. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00843
84. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. 2013;14(3):81-91. doi:10.1310/hct1403-81
85. What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient | NIH. Published September 21, 2022. Accessed February 17, 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens>
86. Talwani R, Temesgen Z. Doravirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2020;56(2):113-124. doi:10.1358/dot.2020.56.2.3109966
87. Doravirin suppresses HIV more effectively than the combination of darunavir / ritonavir. Accessed February 16, 2023. <https://life4me.plus/en/news/doravirin-suppresses-hiv-more-effectively-than-the-combination-of-darunavir-ritonavir/>
88. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;348(8):702-710. doi:10.1056/NEJMoa022048
89. Bungau S, Behl T, Tit DM, et al. Interactions between leptin and insulin resistance in patients with prediabetes, with and without NAFLD. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):197. doi:10.3892/etm.2020.9327
90. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;49 Suppl 2:S79-85. doi:10.1097/QAI.0b013e318186519c

91. Marin RC, Behl T, Negrut N, Bungau S. Management of Antiretroviral Therapy with Boosted Protease Inhibitors-Darunavir/Ritonavir or Darunavir/Cobicistat. *Biomedicines*. 2021;9(3):313. doi:10.3390/biomedicines9030313
92. Nishijima T, Shimbo T, Komatsu H, et al. Cumulative exposure to ritonavir-boosted atazanavir is associated with cholelithiasis in patients with HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(5):1385-1389. doi:10.1093/jac/dkt514
93. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS Lond Engl*. 2011;25(13):1671-1673. doi:10.1097/QAD.0b013e32834a1cd6
94. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.01060.x
95. Zhang X, Jordan P, Cristea L, et al. Thorough QT/QTc study of ritonavir-boosted saquinavir following multiple-dose administration of therapeutic and supratherapeutic doses in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):520-529. doi:10.1177/0091270011400071
96. Chan-Tack KM, Struble KA, Birnkrant DB. Intracranial hemorrhage and liver-associated deaths associated with tipranavir/ritonavir: review of cases from the FDA's Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22(11):843-850. doi:10.1089/apc.2008.0043
97. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(4):339-354. doi:10.1056/NEJMoa0708975
98. Sato M, Motomura T, Aramaki H, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem*. 2006;49(5):1506-1508. doi:10.1021/jm0600139
99. Ballantyne AD, Perry CM. Dolutegravir: first global approval. *Drugs*. 2013;73(14):1627-1637. doi:10.1007/s40265-013-0121-4
100. Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(10):1145-1155. doi:10.1016/S1473-3099(15)00152-8

101. Yoshinaga T, Kobayashi M, Seki T, et al. Antiviral Characteristics of GSK1265744, an HIV Integrase Inhibitor Dosed Orally or by Long-Acting Injection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):397-406. doi:10.1128/AAC.03909-14
102. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71(6):1379-1389. doi:10.1093/cid/ciz999
103. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(7):931-939. doi:10.1086/597290
104. Lee FJ, Amin J, Bloch M, Pett SL, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2013;62(5):525-533. doi:10.1097/QAI.0b013e3182832578
105. Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR, Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. *Viruses.* 2021;13(2):205. doi:10.3390/v13020205
106. Margot NA, Hluhanich RM, Jones GS, et al. In vitro resistance selections using elvitegravir, raltegravir, and two metabolites of elvitegravir M1 and M4. *Antiviral Res.* 2012;93(2):288-296. doi:10.1016/j.antiviral.2011.12.008
107. Perry CM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Stribild®): a review of its use in the management of HIV-1 infection in adults. *Drugs.* 2014;74(1):75-97. doi:10.1007/s40265-013-0158-4
108. Deeks ED. Elvitegravir: a review of its use in adults with HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74(6):687-697. doi:10.1007/s40265-014-0206-8
109. Angione SA, Cherian SM, Özdener AE. A Review of the Efficacy and Safety of Genvoya® (Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide) in the Management of HIV-1 Infection. *J Pharm Pract.* 2018;31(2):216-221. doi:10.1177/0897190017710519
110. Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, Wu PY, Liu WC, Hung CC. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020;92:71-77. doi:10.1016/j.ijid.2019.12.029

111. TIVICAY(dolutegravir) Tablets for Oral Use.
112. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210(3):354-362. doi:10.1093/infdis/jiu051
113. What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient | NIH. Published September 21, 2022. Accessed February 17, 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/what-start-initial-combination-regimens>
114. What's New in the Guidelines | NIH. Published January 31, 2023. Accessed February 17, 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new>
115. PubChem. Bictegravir. Accessed February 17, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90311989>
116. Acosta RK, Willkom M, Martin R, et al. Resistance Analysis of Bictegravir-Emtricitabine-Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Treatment-Naive Patients through 48 Weeks. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5):e02533-18. doi:10.1128/AAC.02533-18
117. Vocabria (cabotegravir) FDA Approval History. Drugs.com. Accessed February 17, 2023. <https://www.drugs.com/history/vocabria.html>
118. Markham A. Cabotegravir Plus Rilpivirine: First Approval. *Drugs*. 2020;80(9):915-922. doi:10.1007/s40265-020-01326-8
119. Trezza C, Ford SL, Spreen W, Pan R, Piscitelli S. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(4):239-245. doi:10.1097/COH.0000000000000168
120. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV*. 2021;8(4):e185-e196. doi:10.1016/S2352-3018(20)30340-4
121. Cabenuva (cabotegravir and rilpivirine) FDA Approval History - Drugs.com. Accessed February 17, 2023. <https://www.drugs.com/history/cabenuva.html>

122. Fleishaker DL, Meijide JAG, Petrov A, et al. Maraviroc, a chemokine receptor-5 antagonist, fails to demonstrate efficacy in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R11. doi:10.1186/ar3685
123. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1232-1243. doi:10.1056/NEJMoa1902493
124. Ms S, Ca B, Rt G, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4). doi:10.1001/jama.2018.8431
125. Markham A. Ibalizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(7):781-785. doi:10.1007/s40265-018-0907-5
126. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):379-396. doi:10.1001/jama.2018.8431
127. J Z, I R, J D, et al. The potential impact of initiating antiretroviral therapy with integrase inhibitors on HIV transmission risk in British Columbia, Canada. *EClinicalMedicine*. 2019;13. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.001
128. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):707-742. doi:10.1016/j.idc.2019.05.004
129. Çerçi P. 1986-2013 Tarihleri Arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Tarafından Takip Edilmiş HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. Published online 2013. Accessed March 5, 2023. <http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/876>
130. Doğaner İF, Tabak FA, Us T, İB D, Fa T. Eskişehir Bölgesinde Doğrulanmış Gerçek HIV Pozitiflik Görülme Oranı. Published online 2019.
131. Kocagül Celikbas A, Baykam N, Özmen S, et al. The Evaluation of Virological and Immunological Response to Antiretroviral Therapy in HIV/AIDS Cases. *Ankem Derg*. 2012;25(4):215-219. doi:10.5222/ankem.2011.215

132. Profile of HIV/AIDS Patients in a Tertiary Hospital in Istanbul, Turkey. doi:10.1310/hct1202-104
133. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV- Epidemiyoloji. *Türkiye Klin Enfeksiyon Hastalık - Özel Konular*. 2016;9(1):6-11.
134. Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, et al. Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. *Curr HIV Res*. 2014;12(1):60-64. doi:10.2174/1570162x12666140411111803
135. Dokuzoguz B, Korten V, Gökengin D, et al. Transmission route and reasons for HIV testing among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19595. doi:10.7448/IAS.17.4.19595
136. Benli A, Başaran S, Yavuz S, et al. Comparison of Antiretroviral Therapy Regimens in Terms of Virological Response, Immunological Response and Adverse Effects in Treatment-Naive HIV-Positive Patients. *Klimik Derg*. 2018;2. doi:10.5152/kd.2018.24
137. İstanbul Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, Akkaya Isik S, Gunduz A, et al. Comparison of Antiretroviral Therapy Regimens With Regard to Virological and Immunological Response in Treatment-Naive HIV/AIDS Patients. *Klimik DergisiKlimik J*. 2019;32(1):13-18. doi:10.5152/kd.2019.04
138. Cockerham L, Scherzer R, Zolopa A, et al. Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010;53(1):102-106. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b79d22
139. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;53(11):1120-1126. doi:10.1093/cid/cir627
140. Babu H, Ambikan AT, Gabriel EE, et al. Systemic Inflammation and the Increased Risk of Inflamm-Aging and Age-Associated Diseases in People Living With HIV on Long Term Suppressive Antiretroviral Therapy. *Front Immunol*. 2019;10:1965. doi:10.3389/fimmu.2019.01965
141. Kotey M, Alhassan Y, Adomako J, Nunoo-Mensah G, Kapadia F, Sarfo B. Chronic comorbidities in persons living with HIV within three years of exposure to antiretroviral therapy at Pantang

Antiretroviral Center in Ghana: a retrospective study. *Pan Afr Med J.* 2022;42:294.
doi:10.11604/pamj.2022.42.294.35134

142. Çerçi P. 1986-2013 Tarihleri Arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Tarafından Takip Edilmiş HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. Published online 2013. Accessed February 14, 2023.
<http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/876>
143. Sahin A, Şahin S, Namıduru M, Karaoglan I, Boşnak V. Seroprevalence of Hepatitis B and Hepatitis C Virus in HIV/AIDS Patients at Gaziantep University. *Mediterr J Infect Microbes Antimicrob.* 2016;2016. doi:10.4274/mjima.2016.5
144. Tosun S. VİRAL HEPATİTLERİN ÜLKEMİZDEKİ DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ.
145. Shire NJ, Rouster SD, Stanford SD, et al. The prevalence and significance of occult hepatitis B virus in a prospective cohort of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007;44(3):309-314. doi:10.1097/QAI.0b013e31802e29a9
146. Rastegarian M, Zeighami A, Shahriarirad R, et al. Serosurvey of HBV surface antigen and anti-HBV surface antibody among HIV-infected patients in Fars province, southern Iran. *Infez Med.* 2020;28(4):572-575.
147. Hepatitis B Virus/HIV Coinfection | NIH. Published September 21, 2022. Accessed February 18, 2023. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hepatitis-b-virus-hiv-coinfection>
148. (PDF) Seroprevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus and HIV among Health Care Staff in a State Hospital. Accessed February 15, 2023.
https://www.researchgate.net/publication/308000953_Seroprevalence_of_Hepatitis_B_Virus_Hepatitis_C_Virus_and_HIV_among_Health_Care_Staff_in_a_State_Hospital
149. Türker K, Balci E, Bati S, Haşçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde Hepatit A Enfeksiyonunun Değişen Epidemiyolojisi. Published online 2011.
150. Bakırkoy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Arastırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, Senoglu S, Yesilbag Z, Bakırkoy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Arastırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye. Hepatitis A Seroprevalance and Related Risk Factors in HIV/AIDS Patients. *Klimik DergisiKlimik J.* 2020;33(2):128-131. doi:10.5152/kd.2020.27

151. Luetkemeyer AF, Wyles DL. CROI 2021: Viral Hepatitis and Other Forms of Liver Injury Impacting People with HIV. *Top Antivir Med.* 2021;29(3):379-385.
152. Karaosmanoğlu HK, Aydın ÖA, İnce ER, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.*
153. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA, TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1510-1518. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05062.x
154. HIV and hepatitis C coinfection - Matthews - 2008 - Journal of Gastroenterology and Hepatology - Wiley Online Library. Accessed February 18, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2008.05489.x>
155. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasotik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, Dinc HO, Alkan S, et al. Evaluation of Syphilis Coinfection in HIV-Infected Individuals. *Klimik DergisiKlimik J.* 2020;33(3):292-296. doi:10.5152/kd.2020.59
156. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye, Sarıgül F, User U, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye, Öztoprak N, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye. Seroprevalence and Risk Factors in HIV/AIDS Patients Coinfected With Syphilis. *Klimik DergisiKlimik J.* 2019;32(2):161-164. doi:10.5152/kd.2019.35
157. Mh S. HIV and gynaecological infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(2). doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.10.003
158. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2015;64(3):1-137.
159. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM, et al. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1376-1380. doi:10.1093/jac/dky564
160. Orkin C, Ajana F, Kityo C, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Females Living With HIV: An Integrated Analysis of 5 Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2021;88(4):393-398. doi:10.1097/QAI.0000000000002789

161. Ambrosioni J, Rojas Liévano J, Berrocal L, et al. Real-life experience with bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1133-1139. doi:10.1093/jac/dkab481
162. Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B, et al. Clinical Outcomes of 2-Drug Regimens vs 3-Drug Regimens in Antiretroviral Treatment—Experienced People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;73(7):e2323-e2333. doi:10.1093/cid/ciaa1878
163. Deeks ED. Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78(17):1817-1828. doi:10.1007/s40265-018-1010-7
164. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. *AIDS Lond Engl*. 2019;33(11):1739-1749. doi:10.1097/QAD.0000000000002285
165. Patel R, Evitt L, Mariolis I, et al. HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2051-2070. doi:10.1007/s40121-021-00522-7
166. Gibas KM, Kelly SG, Arribas JR, et al. Two-drug regimens for HIV treatment. *Lancet HIV*. 2022;9(12):e868-e883. doi:10.1016/S2352-3018(22)00249-1
167. Battaglioli-DeNero AM. Strategies for Improving Patient Adherence to Therapy and Long-Term Patient Outcomes. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2007;18(1, Supplement):S17-S22. doi:10.1016/j.jana.2006.11.020
168. Mendoza I, Lázaro A, Torralba M. Effectiveness, Durability, and Safety of Dolutegravir and Lamivudine Versus Dolutegravir, Lamivudine, and Abacavir in a Real-Life Cohort of HIV-Infected Adults. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):412-421. doi:10.1177/10600280211034176
169. Sax PE, Arribas JR, Orkin C, et al. Bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *eClinicalMedicine*. 2023;59:101991. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101991
170. Li J, Chen D, Wen Z, et al. Real-world efficacy and safety of dolutegravir plus lamivudine versus tenofovir plus lamivudine and efavirenz in ART-naïve HIV-1-infected adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31100. doi:10.1097/MD.00000000000031100

171. Cento V, Perno CF. Two-drug regimens with dolutegravir plus rilpivirine or lamivudine in HIV-1 treatment-naïve, virologically-suppressed patients: Latest evidence from the literature on their efficacy and safety. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:228-237. doi:10.1016/j.jgar.2019.08.010
172. Martínez-Sanz J, Ron R, Moreno E, et al. Similar CD4/CD8 Ratio Recovery After Initiation of Dolutegravir Plus Lamivudine Versus Dolutegravir or Bictegravir-Based Three-Drug Regimens in Naïve Adults With HIV. *Front Immunol*. 2022;13:873408. doi:10.3389/fimmu.2022.873408
173. Han WM, Apornpong T, Kerr SJ, et al. CD4/CD8 ratio normalization rates and low ratio as prognostic marker for non-AIDS defining events among long-term virologically suppressed people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):13. doi:10.1186/s12981-018-0200-4
174. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, et al. Greater Weight Gain in Treatment-naïve Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;70(7):1267-1274. doi:10.1093/cid/ciz407
175. Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, et al. Weight Gain Associated With Integrase Stand Transfer Inhibitor Use in Women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(3):593-600. doi:10.1093/cid/ciz853
176. Kileel EM, Malvestutto CD, Lo J, et al. Changes in Body Mass Index with Longer-term Integrase Inhibitor Use: a Longitudinal Analysis of REPRIEVE data. *Clin Infect Dis*. Published online February 1, 2023:ciad107. doi:10.1093/cid/ciad107
177. Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, et al. Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect? *AIDS Lond Engl*. 2017;31(10):1499-1500. doi:10.1097/QAD.0000000000001495
178. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803-815. doi:10.1056/NEJMoa1902824
179. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, et al. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa195. doi:10.1093/ofid/ofaa195
180. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad*. 2019;5(1):41-43.

181. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(2):138-150. doi:10.1007/s11904-020-00483-5
182. Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. *AIDS Rev.* 2020;22(3):158-167. doi:10.24875/AIDSRev.M20000036
183. Young F, Critchley JA, Johnstone LK, Unwin NC. A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: TB and Diabetes Mellitus, HIV and Metabolic Syndrome, and the impact of globalization. *Glob Health.* 2009;5(1):9. doi:10.1186/1744-8603-5-9
184. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1999;21(3):209-216. doi:10.1097/00126334-199907010-00005
185. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3(1):2. doi:10.1186/1758-5996-3-2
186. Dagogo-Jack S. HIV therapy and diabetes risk. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1267-1268. doi:10.2337/dc08-0459
187. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1179-1184. doi:10.1001/archinte.165.10.1179
188. Nduka CU, Stranges S, Kimani PK, Sarki AM, Uthman OA. Is there sufficient evidence for a causal association between antiretroviral therapy and diabetes in HIV-infected patients? A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(6). doi:10.1002/dmrr.2902
189. Pillay S, Aldous C, Mahomed F. A deadly combination - HIV and diabetes mellitus: Where are we now? *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde.* 2016;106(4):54. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i4.9950
190. Zakumumpa H, Kitutu FE, Ndagije HB, Diana NK, Ssanyu JN, Kiguba R. Provider perspectives on the acceptability and tolerability of dolutegravir-based anti-retroviral therapy after national roll-out in Uganda: a qualitative study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1222. doi:10.1186/s12879-021-06933-8

191. Hailu W, Tesfaye T, Tadesse A. Hyperglycemia After Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:503-507. doi:10.2147/IMCRJ.S323233
192. Matli B, Schulz A, Koeck T, et al. Distribution of HOMA-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(11):1844-1851. doi:10.1515/cclm-2021-0643
193. Kumar S, Samaras K. The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front Endocrinol*. 2018;9:705. doi:10.3389/fendo.2018.00705
194. Pedro MN, Rocha GZ, Guadagnini D, et al. Insulin Resistance in HIV-Patients: Causes and Consequences. *Front Endocrinol*. 2018;9:514. doi:10.3389/fendo.2018.00514
195. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy - PubMed. Accessed June 7, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097225/>
196. Homeostatic model assessment for insulin resistance index trajectories in HIV-infected patients treated with different first-line antiretroviral regimens - Gianotti - 2019 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library. Accessed February 14, 2023. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25541>
197. Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2017;22(4):295-305. doi:10.3851/IMP3166
198. Ursenbach A, Max V, Maurel M, et al. Incidence of diabetes in HIV-infected patients treated with first-line integrase strand transfer inhibitors: a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(11):3344-3348. doi:10.1093/jac/dkaa330
199. Mulindwa F, Kamal H, Castelnovo B, et al. Association between integrase strand transfer inhibitor use with insulin resistance and incident diabetes mellitus in persons living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(1):e003136. doi:10.1136/bmjdr-2022-003136
200. C M, L G, A P, et al. Changes in Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Index in Treated HIV-1 Infected People on Virological Suppression Who Switched to a

Different Antiretroviral Regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2021;87(1). doi:10.1097/QAI.0000000000002632

201. Sapuła M, Suchacz M, Załęski A, Wiercińska-Drapało A. Impact of Combined Antiretroviral Therapy on Metabolic Syndrome Components in Adult People Living with HIV: A Literature Review. *Viruses*. 2022;14(1):122. doi:10.3390/v14010122
202. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy - PubMed. Accessed June 7, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20446847/>
203. Dooko CBA, De Wit S, Neuhaus J, et al. Interleukin-6, High Sensitivity C-Reactive Protein, and the Development of Type 2 Diabetes among HIV Positive Patients taking Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014;67(5):538-546. doi:10.1097/QAI.0000000000000354
204. Phuphuakrat A, Nimitphong H, Reutrakul S, Sungkanuparph S. Prediabetes among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: prevalence, diagnostic tests, and associated factors. *AIDS Res Ther*. 2020;17(1):25. doi:10.1186/s12981-020-00284-1
205. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9702):1677-1686. doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
206. Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed June 7, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>
207. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. Use of HbA1c for Diagnoses of Diabetes and Prediabetes: Comparison with Diagnoses Based on Fasting and 2-Hr Glucose Values and Effects of Gender, Race, and Age. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(5):258-268. doi:10.1089/met.2013.0128
208. Paengsai N, Jourdain G, Chaiwarith R, et al. Incidence and clinical outcomes of diabetes mellitus in HIV-infected adults in Thailand: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18:1079. doi:10.1186/s12889-018-5967-7
209. HIV-Associated Nephropathy and Other HIV-Related Renal Disorders: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Published online March 30, 2023. Accessed June 8, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/246031-overview>

210. Hongo H, Nagao T, Nakamura K, et al. Safety and Effectiveness Analysis of Dolutegravir in Patients with HIV-1: Interim Report of Post-Marketing Surveillance in Japan. *Adv Ther.* 2021;38(8):4480-4504. doi:10.1007/s12325-021-01842-3
211. Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med.* Published online March 24, 2018. doi:10.1111/hiv.12611
212. Gardner K, Hall PA, Chinnery PF, Payne BAI. HIV treatment and associated mitochondrial pathology: review of 25 years of in vitro, animal, and human studies. *Toxicol Pathol.* 2014;42(5):811-822. doi:10.1177/0192623313503519
213. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9987):2606-2615. doi:10.1016/S0140-6736(15)60616-X
214. Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Avihingsanon A, et al. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. *AIDS Res Ther.* 2021;18:53. doi:10.1186/s12981-021-00380-w
215. Podany AT, Scarsi KK, Pham MM, Fletcher CV. Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(9):1085-1107. doi:10.1007/s40262-020-00898-8
216. Otto AO, Rivera CG, Zeuli JD, Temesgen Z. Hepatotoxicity of Contemporary Antiretroviral Drugs: A Review and Evaluation of Published Clinical Data. *Cells.* 2021;10(5):1263. doi:10.3390/cells10051263
217. Jain MK. Drug-induced liver injury associated with HIV medications. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):615-639, vii-viii. doi:10.1016/j.cld.2007.06.008
218. Schiano TD, Lissos TW, Ahmed A, et al. Lamivudine-stavudine-induced liver failure in hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(9):1563-1564.
219. Ormseth EJ, Holtzmuller KC, Goodman ZD, Colonna JO, Batty DS, Sjogren MH. Hepatic decompensation associated with lamivudine: A case report and review of lamivudine-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1619-1622. doi:10.1016/S0002-9270(01)02369-3

220. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*. 2013;382(9903):1525-1533. doi:10.1016/S0140-6736(13)61809-7
221. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211. doi:10.1097/QAI.0000000000001350
222. Kanda N, Okamoto K, Okumura H, et al. Outcomes associated with treatment change from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-1-infected patients: a real-world study in Japan. *HIV Med*. 2021;22(6):457-466. doi:10.1111/hiv.13061
223. Bagella P, Squillace N, Ricci E, et al. Lipid profile improvement in virologically suppressed HIV-1-infected patients switched to dolutegravir/abacavir/lamivudine: data from the SCOLTA project. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1385-1391. doi:10.2147/IDR.S203813
224. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):215. doi:10.1186/s12879-017-2311-2
225. Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, et al. Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(6):728-734. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.09.002