

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

*Comparison of Antiretroviral Therapy Regimens in Terms of Virological Response, Immunological Response and Adverse Effects in Treatment-Naive HIV-Positive Patients*

Aysun Benli<sup>1</sup>, Seniha Başaran<sup>2</sup>, Serap Şimşek-Yavuz<sup>2</sup>, Atahan Çağatay<sup>2</sup>, Oral Öncül<sup>2</sup>, Halit Özsüt<sup>2</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muş Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muş, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Fakültemizde izlenen HIV-pozitif hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu hastalara uygulanan antiretroviral tedavi (ART) rejimleri arasında virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından ne gibi farklar olduğunun ortaya konulması amaçlandı.

**Yöntemler:** 2003-2015 yıllarında polikliniğimizde izlenen, HIV enfeksiyonu nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi görmemiş ve ilk kez başlanan ART'nin en az altı aydır düzenli olarak sürdürüldüğü 18 yaşından büyük 175 hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri retrospektif olarak toplandı. Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

**Bulgular:** Hastalarda en çok kullanılan rejimler, tenofovir/emtricitabin (TDF/FTC)'nin ritonavirle güçlendirilmiş lopinavir (LPV/r) (n=102) ya da efavirenz (EFV) (n=39) ile kombine edildiği rejimlerdi. LPV/r uygulananların arasında daha ileri evrelerdeki hastalar ağır basmaktaydı; bu hastalarda eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar ve profilaktik ilaç kullanımı da daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Virolojik yanıt elde etme oranı, EFV alan grupta %59; LPV/r alan grupta %53.9'du. Tedavinin 6. ayında CD4+ T lenfositisi sayısındaki ortalama artış, LPV/r grubunda  $258\pm 222/\mu\text{l}$ , EFV grubunda  $189\pm 197/\mu\text{l}$  olarak bulundu. CD4+ T lenfositisi artış oranı da LPV/r alan grup lehineydi ( $p=0.017$ ). EFV alanlarda ilaç dozunda atlama ( $p=0.211$ ), istenmeyen klinik etki ( $p=0.276$ ) ve tedavi değişikliği ( $p=0.044$ ) daha fazla görüldü. Kolesterol artışı, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artışı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

## Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to determine the demographic and clinical characteristics of HIV-positive patients seen in our faculty; and to put forward the differences in virological response, immunological response and adverse effects of administered antiretroviral therapy (ART) regimens in these patients.

**Methods:** Medical records of 175 HIV-positive patients over 18 between 2003 and 2015 who have not been treated before, and regularly monitored for six months from the beginning of the therapy were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of patients were collected retrospectively. IBM SPSS Statistics for Windows. Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used in statistical analysis of the study data.

**Results:** Mostly used ART regimens in our outpatient clinic were ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) (n=102) and efavirenz (EFV) (n=39) combined with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC). Patients who used LPV/r were in a more advanced disease stage. Acquisition rate of virological response was 59% in the group receiving EFV and 53.9% in the group receiving LPV/r. The average increase in CD4+ T lymphocyte count at the sixth month of therapy was  $258\pm 222/\mu\text{l}$  in LPV/r group,  $189\pm 197/\mu\text{l}$  in EFV group. The rate of increase in CD4+ T lymphocyte count was in favor of LPV/r group ( $p=0.017$ ). Skipped drug doses ( $p=0.211$ ), clinical adverse effects ( $p=0.276$ ) and modification in ART regimen ( $p=0.044$ ) were more common in EFV group. Increased cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) level and decreased high-density lipoprotein (HDL) level were seen

**Cite this article as:** Benli A, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt H, Eraksoy H. [Comparison of antiretroviral therapy regimens in terms of virological response, immunological response and adverse effects in treatment-naive HIV-positive patients]. *Klinik Derg.* 2018; 31(2): xx-xx. Turkish.

*Antimikrobiyal Yönetim Simpozyumu, (6-8 Ekim 2016, İstanbul)'nda bildirilmiştir.*

*Presented at the Symposium on Antimicrobial Stewardship (6-8 October 2016, İstanbul)*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Aysun Benli, Muş Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Muş, Türkiye

E-posta/E-mail: aysunsb@gmail.com

(Geliş / Received: 9 Ağustos / August 2017; Kabul / Accepted: 14 Ağustos / August 2017)

DOI: 10.5152/kd.2018.24



düşüşü, LPV/r alanlarda daha fazla izlendi. Trigliserid artışı, EFV kullananlardaki %30.4'e karşılık, LPV/r kullananların %68.3'ünde izlendi ( $p=0.005$ ). Hastaların 5 (%2.9)'ünde mortalite izlendi.

**Sonuçlar:** Virolojik yanıt elde edilmesi açısından TDF/FTC+LPV/r ve TDF/FTC+EFV rejimleri alan hastalar arasında bir fark bulunmamış; buna karşılık LPV/r alan grupta daha iyi bir immünojik yanıt elde edilmiştir. EFV alan hastalarda daha sık tedavi değişikliğine gidilmesi, LPV/r alanlarda trigliserid artışının daha fazla görülmesi dikkati çekmiştir.

*Klimik Dergisi 2018; 31(2): xx.*

**Anahtar Sözcükler:** HIV, antiretroviral tedavi, virolojik yanıt, immünojik yanıt, istenmeyen etki.

mostly in LPV/r group. Increase in triglyceride level in EFV group and LPV/r group were 30.4% and 68.3%, respectively ( $p=0.005$ ). Mortality was seen in 5 (2.9%) patients during follow-up.

**Conclusions:** In terms of obtaining virological response, there was no difference between TDF/FTC+LPV/r group and TDF/FTC+EFV group; whereas LPV/r group had obtained a better immunological response. Modification in ART regimen was done more frequently in patients with EFV, while triglyceride levels were increased more in patients with LPV/r.

*Klimik Dergisi 2018; 31(2): xx.*

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

## Giriş

Etyolojisinde "human immunodeficiency virus" (HIV)'un rol aldığı "acquired immune deficiency syndrome (AIDS)" ilk defa 1981'de Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde tanımlanmıştır (1). İlk antiretroviral ilaç olan zidovudin (AZT) 1987 yılında tedavi onayı almış, ilerleyen yıllarda yeni antiretroviral-lerin keşfi devam etmiştir (2). Antiretroviral tedavi (ART)'nin temel hedefi, viral replikasyonun inhibisyonu ve immünojik fonksiyonların korunmasını sağlamak, sürekli olabilen virolojik, immünojik ve klinik yanıt oluşturmak ve mümkün olan en iyi sağlık ve yaşam kalitesine ulaştırarak hastanın yaşam süresini uzatmaktır (3).

Ülkemizde farklı ART'lerin hem etkinliğini hem de istenmeyen etkilerini karşılaştıran bir çalışma yapılmamıştır; etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda da hasta sayısı oldukça azdır. Bu nedenle bu çalışmada Fakültemiz polikliniğinde izlenen HIV-pozitif hastaların epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi ve bu hastalara uygulanan ART rejimleri arasında virolojik yanıt, immünojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından ne gibi farklar olduğunun ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacı ise belirlenecek olası parametreler ışığında bundan sonraki ART önerilerine yön vermektir.

## Yöntemler

**Çalışma popülasyonu ve tasarımı:** Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Fakültemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne 2003 başından 2015 sonuna kadar başvuran, HIV enfeksiyonu nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi görmemiş ve ilk kez başlanan ART'nin en az altı aydır düzenli olarak sürdürüldüğü 18 yaşından büyük 175 HIV-pozitif hasta çalışma kapsamına alındı.

**Veri toplama:** Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, yaşadığı yer, bulaşma durumu, eğitim durumu, belirti ve bulguları, komorbid durumları, koinfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıkları, kullandıkları profilaktik ilaçlar, kullandıkları diğer ilaçlar, direnç testi sonucu, klinik kategorisi, başlanan ART rejimi, 0. (başlangıç), 1. ,3. ve 6. ay HIV-RNA düzeyi; CD4+ T lenfosit sayısı; lökosit sayısı; lenfosit sayısı; hemoglobin değeri; trombosit sayısı; kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, düşük yoğunluklu ("low-density") lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu ("high-density") lipoprotein (HDL) ve trigliserid değerleri; son altı ay içinde doz

atlama olup olmadığı, istenmeyen etkiler, HIV enfeksiyonunun doğrulama tarihi, ART'ye başlama tarihi, varsa tedavi değişikliğiyle nedeni, yeni başlanan ART rejimi, mortalite ve nedeni, önceden oluşturulmuş hasta izlem formlarına kaydedildi. Poliklinik dosyalarında olmayan bazı bilgilere hastane veritabanından ulaşıldı.

**Tanımlar:** ART'nin 6. ayında HIV-RNA düzeyinin 50 kopya/ml'nin altında bulunması, virolojik yanıt; HIV-RNA düzeyinin 200 kopya/ml'nin üzerinde bulunması virolojik başarısızlık olarak değerlendirildi. Farklı ART rejimlerinin immünojik yanıt yönünden değerlendirilmesinde, CD4+ T lenfosit sayılarındaki artışlar karşılaştırıldı. CD4+ T lenfosit sayısında artış oranı "tedavinin 6. ayındaki CD4+ T lenfosit sayısı – tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı" / tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı" formülüyle hesaplandı. Tedavinin 6. ayında lökosit sayısının  $\leq 4000/\mu\text{l}$  olması, lökopeni; lenfosit sayısının  $\leq 1500/\mu\text{l}$  olması, lenfopeni; hemoglobin değerinin kadınlarda  $\leq 12$  gr/dl, erkeklerde  $\leq 13.5$  gr/dl olması ya da 2 gr/lık bir düşüş, anemi; trombosit sayısının  $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$  olması, trombositopeni; kreatinin değerinde 0.5 mg/dl yükselme ya da bazal değerinin %50'si kadar yükselme kreatinin artışı olarak değerlendirildi. Başlangıçta normal sınırlar içinde olan AST ve ALT değerlerinin normalin üst sınırından yüksek olması, karaciğer enzim artışı; total kolesterolün  $>200$  mg/dl olması, kolesterol artışı; LDL  $>130$  mg/dl olması, LDL artışı; HDL  $<40$  mg/dl olması, HDL düşüşü; trigliseridin  $>150$  mg/dl olması trigliserid artışı olarak değerlendirildi (3).

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

## Bulgular

Polikliniğimizde izlenen HIV-pozitif hastalarda en çok kullanılan rejimler, tenofovir/emtrisitabin (TDF/FTC) ile ritonavirle güçlendirilmiş lopinavir (LPV/r) ( $n=102$ ) ya da efavirenz (EFV) ( $n=39$ ) kombinasyonundan oluşan rejimlerdi. Hastaların kullandığı ART rejimlerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 2'de gerek tüm hastaların gerekse en sık iki ART rejiminin kullanıldığı hastaların demografik bilgileri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda heteroseksüel temas %48, homoseksüel temas %9.2 olarak bulundu. HIV doğrulama anından tedavi başlanmasına kadar geçen süre ortalama  $11 \pm 17$  aydı. ART başlanan hastaların %90'ına 2010 ve sonrasında tedavi başlanmıştı. İlk başvuru anında hastaların 96 (%54.9)'sında bazı belirti ve bulgular saptanmıştı. Bunlar sıklık sırasına göre kilo kaybı (%19), halsizlik (%18), ateş (%9), lenfadenomegali (%7), döküntü (%6), nefes darlığı (%6), öksürük (%5), ishal (%4), balgam çıkarma (%3), boğaz ağrısı (%2) ve oral kandidiyaz (%2). HIV enfeksiyonu evrelemesine göre hastaların 15 (%8.6)'i evre 1, 76 (%43.4)'sı evre 2, 84 (%48.0)'ü evre 3'tü.

**Tablo 1. Hastaların Kullandığı Antiretroviral Tedavi Rejimleri**

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

ART: antiretroviral tedavi, TDF/FTC: tenofovir/emtrisitabin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, EFV: efavirenz, AZT/3TC: zidovudin/lamivudin, DRV/r: darunavir/ritonavir, IDV: indinavir, EVG/c: elvitegravir/kobisistat, DTG: dolutegravir, RAL: raltegravir.

Hastaların 35 (%20)'inde eşlik eden komorbid hastalıklar vardı. Bunların 5'i lenfoma olmak üzere 10 tanesi maligniteydi. Diğer maligniteler iki hastada Kaposi sarkomu, diğer hastalarda serviks kanseri, over kanseri ve akciğer kanseriydi. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında direnç testi yapılan 70 hastanın %41.4'ünde suşlar çalışılan tüm antivirallere duyarlıydı. Hastaların %25.7'sinde tanı anında eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar vardı. 19 hastada *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP), 11 hastada mikobakteri enfeksiyonu (7'si akciğer tüberkülozu), 11 hastada herpes simpleks virüsü enfeksiyonu, 9 hastada *Candida* enfeksiyonu, 4 hastada *Toxoplasma* enfeksiyonu, 1 hastada invazif pulmoner aspergilloz, 1 hastada kriptokok menenjitisi saptanmıştı. Hastaların 78 (%44.5)'i profilaktik antimikrobik tedavi almıştı. 34 hasta trimetoprim/sülfametoksazol profilaksisi alırken, 33 hasta trimetoprim/sülfametoksazol ve makrolid profilaksisi almıştı. Hastaların %25'inin ART ve profilaktik tedaviler dışında kullandığı diğer ilaçlar vardı. 7 hasta hepatit B virüsü (HBV), 2 hasta hepatit C virüsü (HCV) ile koinfekteydi. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan sifilis 11 hastada, human papilomavirus (HPV) enfeksiyonu 9 hastada görüldü (Tablo 3).

Hastaların %45.1'inde tanı rastlantı sonucu konulmuş olup herhangi bir belirti ya da bulgu saptanmamıştı. Yakınması olan hastalar en sık kilo kaybı, ateş ve halsizlikle başvurmuştu. En sık görülen fizik muayene bulgusu lenfadenomegaliydi. Çalışmamızda hastaların %48'i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sınıflamasına göre evre 3'tü.

Hastaların %63.3'ünde tedavi öncesi HIV-RNA düzeyi 100 000 kopya/ml'nin üzerindeydi. Tedavi başlangıcında CD4+ T lenfosit sayısı ortalama  $244.9 \pm 202.4/\mu\text{l}$  iken, 6 aylık tedavi sonrasında  $482.9 \pm 296.4/\mu\text{l}$ 'ydi (Tablo 3 ve 4). Ortalama CD4+ T lenfosit sayısındaki artış  $239 \pm 220/\mu\text{l}$ 'ydi. Tedavi öncesi

**Tablo 2. Farklı İki Tedavi Rejimi Alan Hastaların Demografik Bilgileri ve Bunların Karşılaştırılması**

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	p
<b>Yaş</b> (ortalama $\pm$ SS)	42.88 $\pm$ 12.35	43.25 $\pm$ 13	40.90 $\pm$ 10.99	0.567
<b>Yaş <math>\leq</math>40</b> (sayı, %)	88 (50.3)	53 (52.0)	19 (48.7)	0.851
<b>Erkek cinsiyet</b> (sayı, %)	133 (76.0)	77 (75.4)	28 (71.7)	0.670
<b>Medeni durum</b> (n=143)				
Evli (sayı, %)	80 (56.0)	49 (60.5)	15 (44.1)	0.150
Bekar (sayı, %)	63 (44.0)	32 (39.5)	19 (55.9)	
<b>Yaşadığı yer</b> (n=157)				
İstanbul (sayı, %)	139 (88.5)	79 (88.8)	35 (89.8)	1
Diğer iller (sayı, %)	18 (11.5)	10 (11.2)	4 (10.2)	
<b>Eğitim durumu</b>				
İlkokul+ortaokul (sayı, %)	132 (75.4)	83 (81.4)	23 (59.0)	0.009
Lise+üniversite (sayı, %)	43 (24.6)	19 (18.6)	16 (41.1)	
<b>Bulaşma durumu</b>				
Heteroseksüel temas (sayı, %)	84 (48.0)	48 (47.0)	23 (59.0)	0.262
Homoseksüel temas (sayı, %)	16 (9.1)	7 (6.9)	7 (17.9)	
Perkütan yol (sayı, %)	3 (1.7)	2 (2.0)	0 (0)	
Bilinmeyen (sayı, %)	72 (41.1)	45 (44.1)	9 (23.0)	

SS: standard sapma, TDF/FTC: tenofovir/emtrisitabin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, EFV: efavirenz.

Tablo 3. Farklı İki Tedavi Rejimi Alan Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	p
<b>Tedavi başlanmasına kadar geçen süre</b> (ay) (ortalama ± SS)	11.09±17.09	10.89±18.17	11.90±15.72	0.367
<b>Tanı anında belirti ve bulgular</b> (sayı, %)	96 (54.9)	58 (56.9)	18 (46.2)	0.264
<b>Klinik kategori</b>				
Evre 1 (sayı, %)	15 (8.6)	5 (4.9)	5 (12.8)	
Evre 2 (sayı, %)	76 (43.4)	41 (40.2)	23 (59.0)	<b>0.012</b>
Evre 3 (sayı, %)	84 (48.0)	56 (54.9)	11 (28.2)	
<b>Komorbidite</b> (sayı, %)	35 (20.0)	15 (14.7)	10 (25.6)	0.144
<b>Eşlik eden fırsatçı enfeksiyon</b> (sayı, %)	45 (25.7)	33 (32.4)	4 (10.3)	<b>0.009</b>
<b>Koinfeksiyon</b> (sayı, %)	9 (5.1)	7 (6.9)	1 (2.6)	0.554
<b>Tedavi öncesi direnç testi</b> (sayı, %)	70 (40.0)	41 (40.6)	20 (51.3)	0.262
<b>ART başlangıç zamanı</b> (2010 ve sonrası) (sayı, %)	158 (90.2)	98 (96.0)	35 (89.7)	0.099
<b>Başlangıç HIV-RNA</b> (n=158)				
<10 000 kopya/ml (sayı, %)	10 (6.3)	4 (4.3)	3 (8.3)	
10 000-100 000 kopya/ml (sayı, %)	48 (30.4)	22 (23.9)	14 (38.9)	0.121
>100 000 kopya/ml (sayı, %)	100 (63.3)	66 (71.7)	19 (52.8)	
<b>CD4+ T lenfosit sayısı</b> (tedavi öncesi) (ortalama ± SS)	244.93±202.48	212.15±190.31	315.41±215.28	<b>0.003</b>
<b>Tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı ≤200/μl</b> (sayı, %)	81 (46.3)	54 (52.9)	11 (28.2)	<b>0.009</b>
<b>Profilaktik ilaç kullanımı</b> (sayı, %)	78 (44.6)	56 (54.9)	8 (20.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Diğer ilaç kullanımı</b> (sayı, %)	44 (25.1)	29 (28.4)	7 (17.9)	0.280

ART: antiretroviral tedavi, TDF/FTC: tenofovir/emtrisitabin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, EFV: efavirenz, SS: standard sapma.

ortalama HIV-RNA düzeyleri 916 716±279 369 kopya/ml'ydı. Hastaların %55.4'ünde HIV-RNA düzeyi altı aylık tedavi sonrasında 50 kopya/ml'nin altında saptanmışken, %81.7'sinde 200 kopya/ml altında saptandı. Tedavi sonrası virolojik yanıt %55.4, virolojik başarısızlık %18.3'tü (Tablo 4).

On yedi (%9.7) hasta tedavinin son altı ayı içinde antiretroviral ilaç dozunu atlamıştı. Hastaların %21.7'sinde ART'ye bağlı istenmeyen klinik etki görüldü. %36'sında kolesterol artışı, %56'sında trigliserid artışı vardı. En sık görülen istenmeyen klinik etkiler sırasıyla ishal (%4), depresyon (%3.5), döküntü (%3), kemik mineral yoğunluğunda azalmaydı (%3). Tedavinin 6. ayında 81 hastanın 46'sında trigliserid artışı, 83 hastanın 30'unda kolesterol artışı görüldü. On beş hasta istenmeyen etki, 6 hastada ilacın sağlanmasında sorun, 3 hastada antiretroviral ilaç direnci, 3 hastada hastanın tek tablet kullanma isteği üzerine toplam 27 (%15.4) hastada ilaç değişikliği yapıldı. Tedavi değişikliğine kadar geçen süre ortalama 22 ay olarak hesaplandı. Tedavi değişikliği istenmeyen etki nedeniyle en fazla %23.1 oranında EFV alanlarda yapıldı; LPV/r alanlarda bu oran %8.8'di. Hastaların 5 (%2.9)'i, değişen sürelerdeki izlemleri sırasında ölmüştü. Bu hastaların hepsi tedavi başladığı sırada AIDS tablosundaydı. Ölen beş hastanın üçünde virolojik yanıt elde edilememişti (Tablo 4).

EFV alan hastaların eğitim durumu LPV/r alanlara göre daha iyiydi (üniversite ya da lise) ( $p=0.009$ ). LPV/r kullanan hastalar daha ileri evre hastalardı; eşlik eden fırsatçı enfeksiyonlar ve profilaktik ilaç kullanımı da bu hastalarda daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). EFV alanlarda tedavi öncesi CD4+ T lenfosit sayısı 315.41±215.28/μl iken, LPV/r alanlarda 212.15±190.31/

μl'ydı ( $p=0.003$ ). Tedavinin 6. ayında CD4+ T lenfosit sayısı EFV alanlarda 470.57±302.34/μl, LPV/r alanlarda 504.77±248.43/μl'ydı ( $p=0.286$ ). LPV/r alanlarda CD4+ T lenfosit sayısında ortalama artış 258±222/μl, diğer grupta 189±197/μl'ydı. CD4+ T lenfosit artışı oranı ise LPV/r alan grup lehineydi ( $p=0.017$ ). Virolojik yanıt elde etme oranı, EFV alan grupta %59; LPV/r alan grupta %53.9'du. EFV alanlarda ilaç dozunda atlama, istenmeyen klinik etki ve tedavi değişikliği daha fazla görüldü ( $p=0.211$ ,  $p=0.276$ ,  $p=0.044$ ). Kolesterol artışı, LDL artışı ve HDL düşüşü LPV/r alanlarda daha fazla izlendi. Trigliserid artışı ise LPV/r kullanan hastaların %68.3'ünde izlenirken, EFV kullanan hastaların %30.4'ünde izlendi ( $p=0.005$ ).

### İrdeleme

Bu çalışma, farklı ART rejimleri kullanan hastaların virolojik yanıt, immünojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırıldığı ülkemizde bugüne kadar yapılmış en fazla hasta sayısına sahip çalışmadır. Çalışmamızda hastaların çoğunda ART belkemiği olarak TDF/FTC'nin, üçüncü ilaç olarak ise LPV/r ve EFV'nin kullanıldığı bulunmuştur. Virolojik yanıt açısından EFV alan grup ve LPV/r alan grup arasında bir fark saptanmamıştır. CD4+ T lenfosit artışı oranına göre hesaplanan immünojik yanıt ise LPV/r lehine bulunmuştur. Olumsuz sonuçlar yönünden ise EFV alanlarda daha fazla tedavi değişikliği, LPV/r alanlarda daha fazla trigliserid artışı görülmüştür.

EFV, başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı yüksek ve eğitim durumu iyi hastalarda daha çok yeğlenmişti. LPV/r seçilen hastalar ise ileri evre, CD4+ T lenfosit sayısı düşük, dolayısıyla

**Tablo 4. Farklı İki Tedavi Rejimi Alan Hastaların Tedavi Sonrası Laboratuvar ve Klinik Bilgileriyle Bunların Karşılaştırılması**

	Tüm Hastalar (n=175)	TDF/FTC + LPV/r (n=102)	TDF/FTC + EFV (n=39)	p
<b>CD4+ T lenfosit sayı (tedavinin 6. ayı)</b> (ortalama ± SS)	483.97±295.04	470.57±302.34	504.77±248.43	0.286
<b>Virolojik yanıt (HIV-RNA&lt;50 kopya/ml)</b> (sayı, %)	97 (55.4)	55 (53.9)	23 (59.0)	0.705
<b>Virolojik başarısızlık (HIV-RNA &gt;200 kopya/ml)</b> (sayı, %)	32 (18.3)	20 (19.6)	5 (12.8)	0.462
<b>CD4+ T lenfosit sayısında artış</b> (ortalama ± SS)	239±220	258±222	189±197	0.098
<b>CD4+ T lenfosit sayısında artış oranı</b> (ortalama ± SS)	3.9±12	4.9±16.3	1.9±3.8	<b>0.017</b>
<b>Son 6 ay içinde doz atlama</b> (sayı, %)	17 (9.7)	8 (7.8)	6 (15.4)	0.211
<b>ART istenmeyen klinik etki</b> (sayı, %)	38 (21.7)	22 (21.6)	12 (30.8)	0.276
<b>Tedavi değişikliği</b> (sayı, %)	27 (15.4)	9 (8.8)	9 (23.1)	<b>0.044</b>
<b>Lökopeni</b> (n=165) (sayı, %)	11 (6.6)	6 (6.3)	3 (7.9)	0.713
<b>Lenfopeni</b> (n=163)	37 (22.7)	21 (21.9)	9 (23.7)	0.821
<b>Anemi</b> (n=163)	7 (4.0)	6 (6.3)	1 (2.6)	0.673
<b>Trombositopeni</b> (n=161)	6 (3.7)	6 (6.3)	0 (0)	0.182
<b>Kreatinin artışı</b> (n=165)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0)	0.560
<b>AST artışı</b> (n=165)	3 (1.8)	3 (3.1)	0 (0)	0.560
<b>ALT artışı</b> (n=163)	11 (6.7)	7 (7.3)	4 (10.5)	0.506
<b>Total kolesterol artışı</b> (n=83)	30 (36.1)	18 (42.9)	8 (34.8)	0.602
<b>LDL artışı</b> (n=82)	26 (31.7)	16 (39)	6 (26.1)	0.412
<b>HDL düşüşü</b> (n=76)	25 (32.9)	8 (21.1)	6 (28.6)	0.538
<b>Trigliserid artışı</b> (n=81)	46 (56.8)	28 (68.3)	7 (30.4)	<b>0.005</b>
<b>Mortalite</b> (sayı, %)	5 (2.9)	1 (1.0)	3 (7.7)	0.064

SS: standard sapma, ART: antiretroviral tedavi, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, LDL: düşük yoğunluklu ("low-density") lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu ("high-density") lipoprotein, TDF/FTC: tenofovir/emtricitabin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, EFV: efavirenz.

profilaktik rejimlerin uygulanmasının gerektiği ve fırsatçı enfeksiyonların eşlik ettiği hastalardı. EFV alanlarda virolojik yanıt elde etme oranı LPV/r alanlara göre daha yüksekti. Ancak bu açıdan rejimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. LPV/r alanlarda CD4+ T lenfosit artışı ve CD4+ T lenfosit artışı oranı daha fazlaydı. Ancak immünolojik yanıt CD4+ T lenfosit artışı olarak değerlendirilen diğer çalışmalarda olduğu gibi, rejimler arasında immünolojik yanıt açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (4-7).

Ulaşabildiğimiz literatürde CD4+ T lenfosit artışı oranını hesaplayan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Artış oranının hesaplanmasında başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı önemli olduğu için, başlangıç CD4+ T lenfosit sayısı daha düşük olup LPV/r alan hastalarda bu oranın daha yüksek çıkması, LPV/r rejiminin ciddi bir hücre artışı sağladığını göstermektedir. Proteaz inhibitörleri (PI)'nin, viral enfeksiyondan bağımsız olarak, mitokondriyal dengeli etkiledikleri ve fonksiyonel yetenekleri hakkında kesin bir bilgi olmasa da enfekte olmayan CD4+ T lenfositlerinin apoptozunu engelledikleri bildirilmiştir (8). Çalışmamızda LPV/r rejiminin EFV'den daha iyi bir immünolojik yanıt sağlamış olması, bu mekanizmayla açıklanabilir.

Virolojik başarısızlığın en önemli iki nedeni, ilaç direnci ve subterapötik ilaç düzeyleridir (3). Tedavi uyumu özellikle tedavinin başlarında önemlidir. Düşük genetik bariyer ve uzun yarı ömür özelliği olan non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ilaçlarda doz atlama hemen virolojik başarısızlığa yol açmasa da direnç gelişmesi açısından

oldukça önemlidir. PI'lerde ise bu durum tam tersidir (9). Çalışmamızda başlıca depresyon olmak üzere, klinik istenmeyen etkiler, EFV alanlardaki tedavi değişikliğinin en başta gelen nedeni olmuştur. LPV/r alanlarda ise lipid bozuklukları, özellikle trigliserid artışı daha fazla görülse de klinik istenmeyen etkilerde olduğu gibi tedavi değişikliği yapılmasına neden olmamıştır. EFV alanların LPV/r alanlara göre daha az tablet kullanıyor olmasının doz atlamaya engel olmadığı, doz atlama konusunda EFV alanlarda istenmeyen klinik etkilerin fazla olması ve LPV/r alanların daha ileri evrede olması nedeniyle ilaçlarını daha düzenli kullanmalarının belirleyici olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, EFV alan hastalarımızda doz atlama daha sık görülmesine karşın, bu durum virolojik yanıtı azaltmamış; ancak istenmeyen etkiler görülmesi nedeniyle EFV alanlarda daha fazla tedavi değişikliği yapılmıştır.

Lipid anormallikleri PI grubu ilaçlarla sık görülür; özellikle ritonavir sıklıkla lipid düzeylerinde artışa yol açar. Lipid değerleri tedavinin 4. haftasında yükselir; 6. ayda pik yapar; daha sonra müdahale edilmese bile nispeten normal sınırlarda seyrederek (10). Tedavinin 6. ayında LPV/r alanlarda total kolesterol, LDL ve trigliserid artışıyla HDL düşüşü daha fazla görülmüştür. Daha önce yapılmış benzer çalışmalarda trigliserid artışının LPV/r lehine olduğu gösterilmiştir (4,5,11-13). Çalışmamızda lipid artışı görülen iki hastada bu nedenle tedavi değişikliği yapılmış; ancak hiçbir hastada yaşamı tehdit eden kardiyovasküler olay yaşanmamıştır.

Türkiye'deki HIV epidemiyolojik verileriyle benzer şekilde çalışmamızda hastaların çoğu erkek, bulaşma yolu ön planda heteroseksüel temas ve orta yaş grubundan hastalardı (14-16). Çalışmamızdaki hastaların infeksiyon bulaşma yolları, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 1985'ten beri toplam 10 475 hastadan topladığı verilerle karşılaştırıldığında, benzer bulunmuştur (14). Günümüzde dünyada homoseksüel temas artmış olsa da şimdiye kadar hastalık en sık heteroseksüel temasla bulaşmış, ülkemizin de yer aldığı Doğu Avrupa ülkelerinde de heteroseksüel temas HIV bulaşmasında en sık görülen yol olmuştur (1). İtalya ve İspanya gibi diğer Akdeniz ülkelerinden yapılan çalışmalarda homoseksüel temasla (%20-51) ve perkütan yolla bulaşma (%9-24) bizim çalışmamızdakinden yüksektir (5,7,17,18).

Daha önce ART'nin etkilerinin karşılaştırıldığı benzer çalışmalarda ve epidemiyolojik çalışmalarda evre 3 hastaların oranı %30-39'du (15,17,19,20). Hastalarda tanıdan sonra ART'ye başlanmasına kadar geçen süre çalışmamızda 11 ay olarak saptanmış, diğer çalışmalarda bu 12-17 ay olarak bulunmuştu (20,21). İleri evre hasta oranlarımızın yüksek olması, ART başlanmasını hızlandıran bir faktör olarak yorumlanmıştır.

CDC'nin yapmış olduğu bir sürveyans çalışmasıyla benzer şekilde çalışmamızda PCP (tüm fırsatçı infeksiyonlar arasında %42) en sık görülen fırsatçı infeksiyonu (22). HBV ve HCV'nin HIV'le birlikte görülme sıklığı, daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça azdı. Çeşitli çalışmalarda HCV'yle %12-45, HBV'yle %3.5-18 oranında koinfeksiyon saptanmışken (4,17,18,20); çalışmamızda HCV koinfeksiyonu %1.1, HBV koinfeksiyonu %4'tü. İntravenöz ilaç kullanımının ülkemizde yaygın olmaması, daha çok kan yoluyla bulaşan HBV ve HCV'nin görülme oranındaki düşüklüğe neden olmuştur.

Çok merkezli kohort çalışmasında tedavi öncesi HIV-RNA >100 000 kopya/ml olan hasta oranı %52.3 iken çalışmamızda bu oran %60'tır; aynı çalışmada CD4+ T lenfosit sayısı <200/µl olan hasta oranı %30 iken çalışmamızda %46'dır (19). Virolojik yanıt elde etme oranı, çalışmamızda %55.4 olarak bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalarda %63-68'dir (19,23). Çalışmamızda hasta popülasyonunun daha ileri evre hastalardan oluşması, daha önce yapılmış çalışmalarda karşılaştırıldığında genel virolojik yanıtın düşük olmasına neden olmuş olabilir. Virolojik başarısızlığı tedavi başarısızlığı olarak kabul edersek, %18.3 olarak bulduğumuz virolojik başarısızlık hasta popülasyonumuza bakıldığında oldukça düşük bulunmuştur.

Tedavi uyumsuzluğu ve ilaç dozunu atlama çalışmamızdaki hastaların %9.7'sinde izlenmiştir. İlaça bağlı istenmeyen etki bu hastaların %41'inde doz atlama nedeniyle, geri kalanında neden tam olarak bilinmiyordu. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde LPV/r alan grupta ön planda lipid bozuklukları ve gastrointestinal bozukluklar, EFV alan grupta ön planda merkezi sinir sistemi etkileri görüldü (4,5,12,13).

Tek tabletle tedavinin gündeme geldiği dönemde, ART önerilerinin olduğu kılavuzlarda LPV/r'nin ve EFV'nin artık ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemesine karşın, merkezimizde izlenmekte olan hastalarda çok tabletli bir rejim olan TDF/FTC+LPV/r en sık, TDF/FTC+EFV ise ikinci en sık yeğlenen rejim olmuştur. Ülkemizde 2011-2012 yıllarında çok merkezli

HIV kohort çalışmasında ise hastalarda en sık TDF/FTC+EFV (%48.2)'in yeğlendiği görülmüştür (19). Bir diğer merkezin ise 1992-2009 yıllarındaki deneyimlerini paylaştığı çalışmada en sık yeğlenen rejim zidovudin/lamivudin + LPV/r'dir (24). Merkezler arasındaki farklılıklar, hasta popülasyonlarının farklılık göstermesine, yeni rejimlerin kullanıma girmesine, hasta isteklerine ve bireysel tedavi tercihlerine bağlanabilir. 2015-2016 yıllarındaki güncel HIV kılavuzlarında EFV, önerilen NNRTI rejimlerinden alternatif NNRTI rejimlerinin arasına gerilemişken; LPV/r, önerilen tedavi seçeneklerinin kullanılmadığı bazı durumlarda diğer tedavi seçeneklerinin arasında konumlandırılmıştır (3,25-27). Ancak gelişmekte olan ülkelerde, Afrika gibi yeni ilaç kombinasyonlarına ulaşımın az olduğu yerlerde ve eski tedavi rejimleriyle deneyimin çok olduğu merkezlerde kılavuzların ilk önerileri arasında yer almasa da bu rejimlerin kullanılmaya devam edeceği öngörülebilir.

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

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

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1483-502.
2. Rockstroh JK. Introduction. In: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. *HIV 2015/2016*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015: 2-14.
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016 [Internet]. Maryland: A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) [erişim 30 Ağustos 2016]. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
4. Domingo P, Suárez-Lozano I, Torres F, et al. First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside



- analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(6): 1348-58.
5. De Luca A, Cozzi-Lepri A, Antinori A, *et al.* Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison. *Antivir Ther.* 2006; 11(5): 609-18.
  6. Borges ÁH, Lundh A, Tendal B, *et al.* Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor- vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(2): 268-80.
  7. Echeverría P, Negro E, Carosi G, *et al.* Similar antiviral efficacy and tolerability between efavirenz and lopinavir/ritonavir, administered with abacavir/lamivudine (Kivexa), in antiretroviral-naïve patients: a 48-week, multicentre, randomized study (Lake Study). *Antiviral Res.* 2010; 85(2): 403-8.
  8. Matarrese P, Gambardella L, Cassone A, Vella S, Cauda R, Malorni W. Mitochondrial membrane hyperpolarization hijacks activated T lymphocytes toward the apoptotic-prone phenotype: homeostatic mechanisms of HIV protease inhibitors. *J Immunol.* 2003; 170(12): 6006-15.
  9. Bartlett JG, Sax PE. Patient monitoring during HIV antiretroviral therapy [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 30 Ağustos 2016]. [https://www.uptodate.com/contents/patient-monitoring-during-hiv-antiretroviral-therapy?source=search\\_result&search=Patient%20monitoring%20during%20HIV%20antiretroviral%20therapy.&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/patient-monitoring-during-hiv-antiretroviral-therapy?source=search_result&search=Patient%20monitoring%20during%20HIV%20antiretroviral%20therapy.&selectedTitle=1~150).
  10. İnan A. HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilişkili metabolik sorunlar. *Türk HIV AIDS Dergisi.* 2006; 9(4): 104-11.
  11. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(20): 2095-106.
  12. Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, *et al.* Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm<sup>3</sup> in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53(5): 582-8.
  13. Pérez-Eliás MJ, Moreno A, Casado JL, *et al.* Observational study to evaluate clinical outcomes after first-line efavirenz or lopinavir-ritonavir based HAART in treatment-naïve patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2009; 8(5): 308-13.
  14. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi.* 2016; 9(1): 6-11.
  15. Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, *et al.* Epidemiological profile of naïve HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. *Curr HIV Res.* 2014; 12(1): 60-4.
  16. 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.
  17. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, *et al.* Interpreting the reasons for the choice and changing of two drug regimens in an observational cohort: comparison of a ritonavir-boosted protease inhibitor-based versus a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based first-line regimen. *HIV Med.* 2014; 15(9): 547-56.
  18. Postorino MC, Prosperi M, Quiros-Roldan E, *et al.* Use of efavirenz or atazanavir/ritonavir is associated with better clinical outcomes of HAART compared to other protease inhibitors: routine evidence from the Italian MASTER Cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4): 386.
  19. Korten V, Gökengin D, Fincanci M, *et al.* Outcomes of initial antiretroviral treatment (ART) among recently diagnosed HIV patients in HIV-TR cohort, 2011-2012. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl. 3): 19678.
  20. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, *et al.* CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18): 2187-95.
  21. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 795-807.
  22. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, *et al.* Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1999; 48(2): 1-22.
  23. Kocagül Çelikbaş A, Baykam N, Özmen S, *et al.* HIV/AIDS olgularında antiretroviral tedaviyle virolojik ve immünolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2011; 25(4): 215-9.
  24. Alp E, Bozkurt İ, Doğanay M. Kapadokya bölgesinde takip edilen HIV/AIDS hastalarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri: 18 yıllık deneyim. *Mikrobiyol Bül.* 2011; 45(1): 125-36.
  25. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.0, 2015 [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society [erişim 30 Ağustos 2016]. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8\\_0-english\\_web.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf).
  26. BHIVA Guidelines for the Treatment of HIV-1-Positive Adults with Antiretroviral Therapy, 2015 [Internet]. London: British HIV Association [erişim 30 Ağustos 2016]. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>
  27. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection, 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 30 Ağustos 2016]. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf).