

İnsan İmmün Yetmezlik Virusuyla İnfekte Hastalarda Eşlik Eden Hastalıklar, Antiretroviral Tedavi Değişiklikleri ve İlaç Yan Etkileri

Comorbidities, Antiretroviral Therapy Switches, and Drug Side-Effects Among HIV-Infected Patients

Oğuz Evlice¹ , Seniha Başaran² , Serap Şimşek-Yavuz² , Atahan Çağatay² , Oral Öncül² , Halit Özgül² , Haluk Eraksoy² 

¹Patnos Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda izlenen HIV ile infekte hastalarda, eşlik eden hastalıkların, antiretroviral tedavi (ART) değişikliklerinin ve ilaç yan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışma retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Polikliniğimize 2002-2018 yılları arasında başvuran HIV ile infekte hastaların dosyaları incelendi. Dosyaları incelenen hastalar arasında 18 yaşından büyük, HIV/AIDS tanısı ELISA ve Western Blot testi ile doğrulanmış, izlemine 6 aydan uzun süre ara verilmemiş ve en az 6 aydır ART kullanan 210 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, başlangıçtaki ART rejimi ve saptanan yan etkileri, ART değiştirme nedenleri ve sonrasında başlanan ART rejimi kaydedildi.

Bulgular: 210 hastanın 165 (%78.5)'i erkek, 45 (%21.4)'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 40.4±12.373 idi. Hastaların 152 (%72.4)'sinde heteroseksüel ilişki saptandı; 39 (%18.6)'u erkeklerle seks yapan erkeklerdi. Hastaların izlendikleri sırada eşlik eden hastalıkları, 42 (%20)'sinde hiperlipidemi, 22 (%10.4)'sinde hipertansiyon, 13 (%6.1) 'ünde kardiyovasküler hastalık, 12 (%5.7)'sinde tip 2 diabetes mellitus, 9 (%4.2)'unda renal fonksiyon bozukluğu, 8 (%3.8)'inde osteopeni/osteoporoz saptandı. İlk basamak tedavide en sık kullanılan ilk iki rejim sırasıyla tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin + lopinavir/ritonavir ve tenofovir disoproksil fumarat/emtricitabin + elvitegravir/kobisistat iken, ikinci basamak tedavide iki rejimin sırasının yer değiştirdiği görüldü. 71 (%33.8) hastada başlanan tedavide değişiklik yapıldığı saptandı. Tedaviyi değiştirmenin ilk iki sıradaki nedenleri, 22 (%30.9) hastada intolerans/toksikite ve 19 (%26.7)

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the comorbidities, antiretroviral therapy (ART) switches, and drug side-effects in HIV-infected patients who were followed in the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University.

Methods: This study was designed as a retrospective cohort study. Files of HIV-infected patients admitted to the outpatient clinic between years 2002 and 2018 were evaluated. Among them, 210 patients over 18 years of age, whose HIV/AIDS diagnosis was confirmed with ELISA and Western Blot test, without loss to follow up longer than six months, and using ART for at least 6 months were included in the study. Their demographic and clinical features, laboratory results, initial ART regimen, and its side-effects, reasons for ART switches, and subsequent ART regimen were recorded.

Results: 165 (78.5%) out of 210 patients were men, and 45 (21.4%) patients were women. Mean age of the patients was 40.4±12.373. 152 (72.4%) patients identified themselves as heterosexual, and 39 (18.6%) were men who had sex with men. Comorbidities of patients during their follow-up were hyperlipidemia in 42 (20%), hypertension in 22 (10.4%), cardiovascular disease in 13 (6.1%), type 2 diabetes mellitus in 12 (5.7%), renal dysfunction in 9 (3.8%), osteopenia/osteoporosis in 8 (3.8%) patients. Although two most common regimens in the first step therapy were tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + lopinavir/ritonavir, and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + elvitegravir/cobisistate, the second step therapy was detected as an interchange in the order of these two regimens. ART switch was detected in 71 (33.8%) patients. Leading reasons of ART switch were intolerance/toxicity in 22 (30.9%)

ORCID iDs of the authors: O.E. 0000-0001-6939-0367; S.B. 0000-0002-3402-2510; S.Ş.Y. 0000-0002-4675-169X; A.Ç. 0000-0002-3051-8199; O.Ö. 0000-0002-1681-1866; H.Ö. 0000-0002-5222-9320; H.E. 0000-0002-5790-0806

Cite this article as: Evlice O, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, et al. [Comorbidities, antiretroviral therapy switches, and drug side-effects among HIV-infected patients]. *Klinik Derg.* 2020; 33(3): 241-7. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Oğuz Evlice, Patnos Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Patnos, Ağrı, Türkiye

E-posta / E-mail: oгуzevlice@hotmail.com

(Geliş / Received: 28 Nisan / April 2020; Kabul / Accepted: 29 Temmuz / July 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.50

hastada rejimin basitleştirilmesi idi. ART sonrasında hastalarda gelişen hastalıkların sıklığı 5 (%2.3) diabetes mellitus, 4 (%1.9) renal hastalık, 5 (%2.3) kardiyovasküler olay, 4 (% 1.9) osteopeni ve 4 (%1.9) osteoporoz şeklindeydi.

Sonuçlar: HIV enfeksiyonu ART ile kontrol altına alınmakta ve yaşam beklentisi uzamaktadır. Tedaviye başlarken hastalar metabolik risk faktörleri açısından dikkatle değerlendirilmeli ve tedavi rejimi bu durumlar göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Hiperlipidemi, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik kemik bozuklukları, osteopeni ve osteoporoz gibi durumlar tedavi sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastalar olası yan etkiler açısından yakından izlenmeli, ilgili uzmanlık dallarıyla işbirliği yapılmalı ve gerektiğinde ART değişikliği yapılmalıdır.

Klimik Dergisi 2020; 33(3): 241-7.

Anahtar Sözcükler: HIV, antiretroviral tedavi, komorbidite, yan etkiler, hiperlipidemi.

patients, and simplification of regimen in 19 (26.7%) patients. Frequency of disorders developed after ART were 5 (2.3%) diabetes mellitus, 4 (1.9%) renal diseases, 5 (2.3%) cardiovascular events, 4 (1.9%) osteopenia, and 4 (1.9%) osteoporosis.

Conclusions: HIV infection is controlled with ART and life expectancy is prolonged. Patients must be evaluated carefully for metabolic risk factors in the beginning of the treatment and treatment regimen should be selected by considering these situations. The side-effects such as hyperlipidemia, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, bone metabolic disorders, osteopenia ve osteoporosis may also develop during the treatment. Therefore, patients must be closely monitored for the possible side-effects, and physicians must work in cooperation with the related specialties, and ART switch must be performed when required. *Klimik Dergisi* 2020; 33(3): 241-7.

Key Words: HIV, antiretroviral therapy, comorbidity, side-effects, hyperlipidemia.

Giriş

İlk antiretroviral ilaç olan zidovudin (ZDV) 1987 yılında tedavi onayı almıştır. Sonrasında antiretroviral tedavi (ART) için kullanılan yeni ilaçların keşfiyle birlikte "highly active antiretroviral therapy" (HAART) ön plana çıkmış ve HIV enfeksiyonu kontrol altına alınabilen bir hastalık haline gelmiştir. HAART biçiminde uygulanan kombine tedaviyle amaç, kandaki virus yükünü en aza indirerek immünolojik ve klinik yanıt sağlamak, hastanın sağlıklı yaşam süresini artırmaktır. Bununla birlikte, ilaç kullanımının ömür boyu gerekliliği ve tedaviyle birlikte yaşam süresinin uzaması, kullanım kolaylığı olan yeni tek tablet rejimlere karşın, birçok sorunu da birlikte getirmektedir (1,2).

HIV ile yaşayan hastalarda yaşam süresinin artmasıyla komorbiditeler giderek daha sık görülmekte, tedavide kullanılan ilaçların metabolik yan etkileri ve ilaç etkileşimleri hastanın takibini daha da zorlaştırmaktadır. Ülkemizde de HIV ile yaşayan hastaların yaşam süresi ve eşlik eden hastalıkları artmaktadır. Bu çalışmada, ayaktan izlenen HIV ile enfekte hastaların eşlik eden hastalıklarının, ART değişikliklerinin ve ilaç yan etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışma popülasyonu ve tasarımı: Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2002-2018 yılları arasında başvuran HIV ile enfekte hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bu hastalardan 18 yaşından büyük, HIV/AIDS tanısı ELISA ve Western Blot testiyle doğrulanmış, 6 aydan uzun süre takibe ara vermemiş ve en az 6 aydır ART kullanmakta olan 210 hasta çalışma kapsamına alındı.

Veri toplama: Çalışmanın verilerine HIV/AIDS hastaları için kullanılan poliklinik izlem formlarından ve hastane veritabanından ulaşıldı. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bilgileri toplandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilo, boy ve bel çevresi ölçümleri, medeni durumu, eğitim durumu, mesleği, yaşadığı yer, bulaşma şekli, belirti ve bulguları, komorbiditeleri koinfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan hastalıkları, CD4⁺ T lenfosit sayısına göre kullandıkları profilaktik ilaçlar, kullandıkları diğer ilaçlar, direnç testi sonucu, klinik kategorisi, başlanan ART rejimi, 0. (başlangıç) 3. ve 6. ay HIV RNA

düzeyi, CD4⁺ T lenfosit sayısı, lökosit sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu 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 hasta izlem formlarına kaydedildi.

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; ART'nin 1. yılında CD4⁺ T lenfosit sayısındaki artışın 100'den az olması immünolojik yanıtızsızlık olarak değerlendirildi.

Böbrek yetmezliği evrelemesi, Amerikan Ulusal Böbrek Vakfı Kidney Disease Outcome Quality Initiative'in hazırladığı 2012 Kronik Böbrek Hastalığı Rehberi'ne göre yapıldı (3). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60-90 ml/dakika/1.73m², hafif; 30-59 ml/dakika/1.73m², orta düzey; 15-29 ml/dakika/1.73m², ağır GFR azalması olarak kabul edildi. GFR <15 ml/dakika/1.73m² ise böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi.

Total kolesterolün >240 mg/dl olması, kolesterol artışı; LDL >160 mg/dl olması, LDL artışı; HDL ≤40 mg/dl olması, HDL düşüşü; trigliserid >200 mg/dl olması, trigliserid artışı; vitamin D düzeyinin <20 ng/ml olması, vitamin D eksikliği; kalsiyum düzeyinin <8.8 mg/dl olması, hipokalsemi olarak değerlendirildi.

Açlık kan şekerinin 100-126 mg/dl arasında olması, bozulmuş açlık glukozu; 2 kez ≥126 mg/dl ya da oral glukoz tolerans testi sonrası ölçülen 2. saat kan şekerinin ≥200 mg/dl olması ya da hemoglobin A1c'nin ≥%6.5 olması tip 2 diabetes mellitus olarak değerlendirildi.

Tanı aldıktan sonraki başlangıç tedavisi, birinci basamak tedavi; başlangıç tedavisinde yapılan ilaç değişikliği sonrası geçilen tedavi, ikinci basamak tedavi olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 210 hastanın 165 (%78.5)'i erkek, 45 (%21.4)'i kadındı; 36 (%17.2)'si 18-29 yaş, 76 (%36.2)'si 30-39 yaş, 52 (%24.8)'si 40-49 yaş, 26 (%12.4)'si 50-59 yaş ve 16 (%7.6)'si 60-69 yaş aralığındaydı; 4 (%1.9)'ü ise 70 yaş üzerindedi. Hastaların ortalama yaşı 40.4±12.373, erkeklerin ortalama yaşı 40.2±12.2 iken kadınların ortalama yaşı 41.1±12.964 bulundu.

Hastaların 152 (%72.4)'si heteroseksüel, 39 (%18.6)'u ise erkeklerle seks yapan erkek (ESE)'lerdi. Bulaşmadan, 1 (%0.5) kişide kan ve kan ürünleri, 1 (%0.5) kişide damar içi madde kullanımı sorumluyken; 17 (%8.1) kişide bulaşma yolu bilinmiyordu. Sigara kullanım durumu yönünden 95 (%45.2) hastanın sigara içtiği, 101 (%48)'inin hiç içmediği; 14 (%6.6)'ünün ise sigarayı bıraktığı belirlendi. Hastaların test yaptırma nedenlerinin dağılımı, 81 (%38.6) hastada hastalık nedeni araştırılırken, 75 (%35.7) hastada kendi isteğiyle, 28 (%13.3) hastada cerrahi operasyon öncesinde, 9 (%4.3) hastada kan ve organ bağışi öncesinde, 6 (%2.9) hastada evlilik öncesinde, 2 (%1.0) hastada gebelik taraması öncesinde, 1 (%0.5) hastada iş başvurusu sırasında test yapılması şeklindeydi.

Hastaların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde, 42'sinde hiperlipidemi, 22'sinde hipertansiyon, 13'ünde kardiyovasküler hastalık, 13'sinde malignite, 12'ünde tip 2 diabetes mellitus, 9'unda renal fonksiyon bozukluğu, 4'ünde osteopeni, 4'ünde osteoporoz, 3'ünde karaciğer hastalığı vardı.

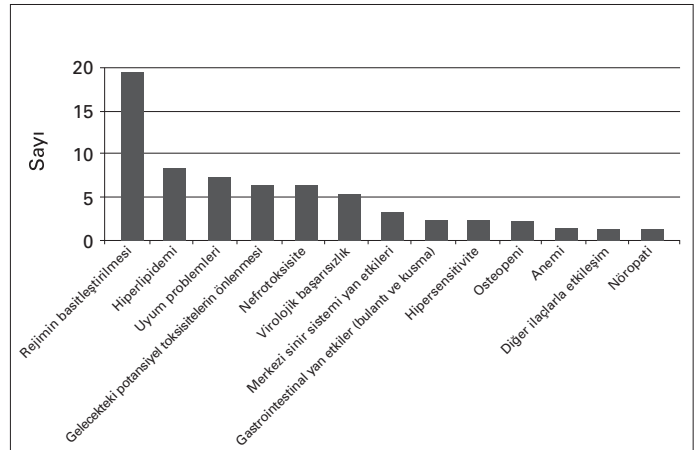
Hastalar çeşitli kombinasyonlar halinde aşağıdaki anti-retroviral ilaçları kullanmaktaydı: zidovudin (ZDV), lamivudine (3TC), tenofovir disoproksil fumarat (TDF), emtrisitabin (FTC), efavirenz (EFV), dolutegravir (DTG), elvitegravir/kobistat (EVG/c), lopinavir/ritonavir (LPV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r).

Hastaların 82 (%39.1)'si TDF/FTC + LPV/r, 55 (%26.2)'i TDF/FTC/EVG/c, 23 (%11)'ü TDF/FTC + EFV, 13 (%6.2)'ü TDF/FTC + DRV/r, 7 (%3.3)'si TDF/FTC + DTG kullanıyordu. Bu en sık kullanılan beş rejim dışında çeşitli rejimleri kullanan 24 (%11.3) hasta daha vardı. Hastaların 6 (%2.9)'sı ise ART almamaktaydı.

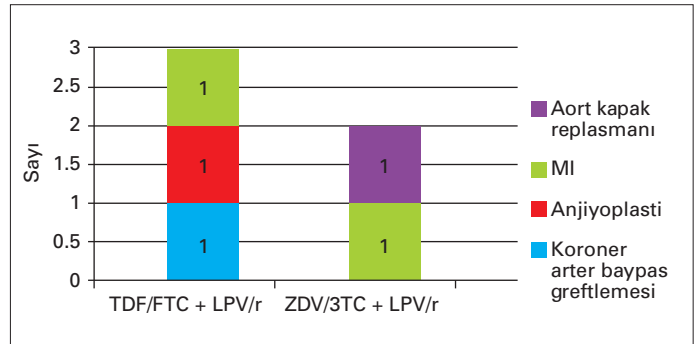
Hastaların 71 (%33.8)'inde başlanan tedavide değişiklik yapılmıştı. Tedaviyi değiştirmenin ilk iki sıradaki nedenleri, 22 (%30.9) hastada intolerans ve/veya toksisite ve 19 (%26.7) hastada rejimin basitleştirilmesi idi. Daha sonraki nedenleri ise 7 (%9.8) hastada uyum sorunları, 6 (%8.4) hastada potansiyel toksisite önlenmesi, 5 (%7) hastada virolojik başarısızlık ve 1 (%1.4) hastada diğer ilaçlarla etkileşim oluşturmaktaydı. İntolerans ve/veya toksisiteye bağlı tedavi değişiklikleri, 8 (%11.2) hastada hiperlipidemi, 6 (%8.4) hastada nefrotoksosite, 2 (%2.8) hastada bulantı/kusma, 2 (%2.8) hastada hipersensitivite, 2 (%2.8) hastada osteopeni, 1 (%1.4) hastada anemi ve 1 (%1.4) hastada nöropati nedeniyle yapılmıştı (Şekil 1).

Tedavi değişiklikleri sonrasında hastaların aldıkları rejimlerin ilk sırasında 67 (%31.9) hastayla TDF/FTC/EVG/c yer almaktaydı. 65 (%31) hasta TDF/FTC + LPV/r, 20 (%9.5) hasta TDF/FTC + EFV, 10 (%4.8) hasta TDF/FTC + DRV/r, 8 (%3.8) hasta ZDV/3TC + LPV/r, 7 (%3.3) hasta TDF/FTC + DTG almıştı. Diabetes mellitus tanılı 12 hastanın 7'si bu tanıyı HIV ile enfekte olmadan önce, 5'i ise tanı sonrasında izlem sürecinde almıştı. Bu 5 hastanın 4'ü TDF/FTC + LPV/r, biri ZDV/3TC + LPV/r rejimi almaktaydı.

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar incelendiğinde 9 hastanın 5'inin tanı öncesinde kronik böbrek hastalığı vardı. ART sonrasında da böbrek hasarı ve GFR azalması gelişip gelişmediği ayrıca değerlendirildi. Saptanan 4 hastadan 3'ü TDF/FTC + LPV/r, biri TDF/FTC/EVG/c rejimi almaktaydı. İzlemlerinde kreatinin yüksekliği gelişen iki hastadan birisinin eşlik



Şekil 1. Tedavi değişikliği nedenleri.



Şekil 2. Tedavi sonrasında gelişen kardiyovasküler olaylar ve tedavi rejimleri. TDF: tenofovir disoproksil fumarat, FTC: emtrisitabin, LPV/r: lopinavir/ritonavir, ZDV: zidovudin, 3TC: lamivudin, MI: myokard infarktüsü.

eden diabetes mellitus tanısı, diğerinin ise diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık tanıları vardı. Tanı öncesinde kronik böbrek yetmezliği (KBY) olduğu bilinen bir hastaya ise HIV ile enfekte olduktan sonraki dönemde böbrek nakli yapılmıştı.

Hastalarımızın 13 (%6.1)'ünün kardiyovasküler hastalığı vardı. Bunların 8'inin HIV enfeksiyonundan önce bilinen kardiyovasküler hastalığı vardı. Bunlardan ikisine koroner arter baypas greftleme, ikisine stent uygulandığı; ikisinin ise myokard infarktüsü geçirdiği biliniyordu. Bir hastanın da aort yetmezliği vardı. Bir hastanın myokard infarktüsü sonrasında yoğun bakım ünitesinde yatarak yapılan incelemelerinde HIV ile enfekte olduğu öğrenilmişti. Tanı sonrasında izlemlerinde 5 (%2.3) hastada kardiyovasküler olay gelişmişti (Şekil 2). TDF/FTC + LPV/r rejimi altındaki 3 hastadan biri myokard infarktüsü geçirmişti. İkisine elektif olarak koroner arter baypas greftlemesi ve anjiyoplasti yapılmıştı. 3TC/ ZDV + LPV/r alan iki hastanın biri izlemi sırasında myokard infarktüsü geçirirken, birine de aort kapak replasmanı yapılmıştı.

Hastaların izlemlerinde son ölçülen lipid değerleri kaydedildi. 42 (%20) hastada total kolesterol artışı, 39 (%18.5) hastada LDL artışı, 64 (%30.4) hastada trigliserid artışı, 82 (%39) hastada HDL düşüşü saptandı. Total kolesterol, LDL, trigliserid artışlarının, birinci basamak tedavide de en sık yeğlenen rejim olan TDF/FTC + LPV/r ile ortaya çıktığı görüldü. Trigliserid artışı olan hastalardaki ART dağılımına bakıldığında yine

TDF/FTC + LPV/r rejiminin %51.6 oranla ilk sırada yer aldığı görüldü. Proteaz inhibitörü (PI) içeren tüm tedavi rejimlerinin oranı ise %70.3'tü.

“Dual-energy x-ray absorptiometry” (DEXA) indikasyonu olan hastalar değerlendirildiğinde 4 hastada osteoporoz, 4 hastada ostopeni geliştiği saptanmıştı. Osteoporoz hastalardan üçünde TDF/FTC + LPV/r, birinde ise TDF/FTC + DRV/r rejimi altında gelişmişti. Osteopeni gelişen 3 hasta TDF/FTC+LPV/r, bir hasta TDF/FTC/ETG/c rejimi almaktaydı. Osteoporoz saptanan iki hasta bifosfonat tedavisiyle izlenmekteydi.

İrdeleme

Ülkemizde 1985 yılından 31 Aralık 2019 tarihine kadar resmi olarak bildirilen HIV-pozitif ve AIDS olgularının toplam sayısı 26 164'tür. Olguların %33.0'ü heteroseksüel, %14.8'i ESE olarak belirlenmiştir; olguların %50.5'inde bulaşma yolu bilinmemektedir (4).

Bizim çalışmamızda bulaşma yollarına göre değerlendirildiğinde hastaların %71.8'inde heteroseksüel ilişki saptanırken, %18.5'i ESE'lerdi. %13'ünün bulaşma yolu ise bilinmemekteydi. Hastanemizde 2016 yılında yapılan bir başka çalışmada 175 hastadan 84 (%48)'ünde heteroseksüel ilişki sorumlu bulunurken, 16 (%9.1) hastanın ESE olduğu bildirilmiş; 3 (%1.7) hastada ise bulaşma, perkütan yoldan olmuştu. Buna karşılık 72 (%41.1)'inin bulaşma yolu bilinmiyordu (5). Bulaşma yolu bilinmeyen hastaların oranının azalması ve ESE oranının artması, çalışmanın kısmen prospektif olarak yapılması ve eksik verilerin çalışma boyunca hastaların başvuruları sırasında tamamlanmasıyla açıklanabilir. Türkiye'de HIV-TR kohortundaki 2011-2012 yılları arasında başvurmuş 693 yeni olguyu kapsayan bir çalışmada ise heteroseksüel bulaşma oranı %62.7, ESE'ler arasındaki bulaşma oranı %22.6 olarak bulunmuştur (6).

Hastalarımızın yaş dağılımı incelendiğinde, yaklaşık yarısının (%47.7) 40 yaş ve üzerinde olması dikkat çekmektedir. Hastalarımızın ortalama yaşı 40.6 olarak saptanmış olup, ülkemizde 2008 ve 2011 yıllarında yapılan iki çalışmada 36 olarak bulunan yaş ortalamasından oldukça yüksektir (7,8). İnfekte hastaların yaşam sürelerinin giderek artması, eşlik eden hastalıklarla daha sık karşılaşacağımızın bir göstergesi olabilir.

HIV ile infekte hastalarda beklenen yaşam süresi, HIV ile infekte olmayan kişilerle hemen hemen eşit konuma gelmişken, sigara içen HIV ile infekte hastalarda yaşam süresi 16 yıl kadar kısalabilmektedir. HIV ile infekte hastalarda sigara içme oranı, normal popülasyona göre oldukça yüksek olup birçok çalışmada %40-70 arasında bulunmuştur (9-11). 210 hasta üzerinde yaptığımız analizde hastaların 95 (%45.2)'inin sigara içtiği, 14 (%6.7)'ünün sigarayı bıraktığı, 101 (%48.1) hastanın da içmediği belirlenmiştir.

HIV ile infekte hastalardaki diyabet prevalansı %2-14 arasında bildirilmişken, bizim çalışmamızda %5.7 olarak bulunmuştur (12-14). HIV ile infekte hastalarda diyabet prevalansı birçok çalışmada genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur (15,16). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasında Türkiye'de genel popülasyondaki diyabet prevalansı %7.2 olarak bulunmuş olup, bu verilerle HIV ile infekte hastalarımızda diyabet prevalansı literatürdeki birçok çalışmanın aksine genel popülasyo-

na göre daha düşük saptanmıştır (17). Çalışmamızda diyabet insidansı %2.3 olarak belirlendi. İndinavir, stavudin ve didanozinin ağırlıklı olarak kullanıldığı 1046 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %14.1'inde diyabet geliştiği görülmüştür (18). Birinci kuşak antiretroviral ilaçların daha az yeğlenmesiyle bu oran giderek azalmıştır. Ortalama izlem süresinin 13 yıl olduğu, 50 yaşın üzerindeki HIV ile infekte 1065 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise diyabet insidansı %1.6 olarak saptanmış, benzer yaş grubundaki genel popülasyona göre diyabet insidansı 1.3 kat daha yüksek bulunmuştur (19). Genel popülasyonda ve HIV ile infekte hastalarda diyabet gelişimindeki en önemli etken yaş ve obezitedir (20-22). Bununla birlikte PI'lerin gerek GLUT-4 inhibisyonuyla gerekse adipositlere glukoz geri alımını bozarak insülin direnci ve diyabete yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (12). HIV ile infekte 1785 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada PI kullanımının diyabet riskini yaklaşık üç kat artırdığı görülmüştür (22). Çalışmamızda, izlemlerinde diyabet gelişen 5 hastanın da tedavi rejimlerinin PI içermesi dikkat çekicidir.

HIV enfeksiyonunun direkt etkisi ve yol açtığı immunolojik düzensizliklerin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (23). Bununla birlikte HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar da bu riski artırabilmektedir (24-27). Hastalarımızın 13 (%6.1)'ünün kardiyovasküler hastalığı vardı. Bunların 5 (%2.3)'inin kardiyovasküler hastalığı HIV enfeksiyonundan sonraki izlem sürecinde ortaya çıktı. HIV tanısı konulmasından kardiyovasküler olay gelişene kadar geçen ortalama süre 47.6 aydı. Akut myokard infarktüsü ve serebrovasküler olay gibi kardiyovasküler olaylar genel popülasyona göre HIV ile infekte hastalarda yaklaşık iki kat artmıştır (28,29). İtalya'da yapılan retrospektif bir çalışmada 3766 HIV ile infekte hastadan oluşan bir kohort 12 yıllık bir süre içinde değerlendirilmiş, 134 (%4.9) hastada akut myokard infarktüsü, 51 hastada ise inme gelişmiştir. Bizim kohortumuzda bu oran %2.3 olup serebrovasküler olay gelişen hastamız yoktur. Hastaların aldığı tedavi rejimlerine bakıldığında hepsinin PI içeren kombinasyon aldığı dikkat çekmektedir. PI'lerin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (29-31).

Renal fonksiyon bozukluğu saptanan 9 hastadan 5 (%2.3)'ünün tedavi öncesinde de renal fonksiyonları bozuktu ve 4'ünün tedavi öncesinde hafif GFR azalması, birinin ise hipertansiyona bağlı KBY nedeniyle diyalize girme öyküsü vardı. Diyalize giren hastaya HIV ile infekte olduktan sonraki dönemde böbrek nakli yapıldı. Başlangıçta hafif GFR azalması olan üç hastanın izlemlerinde orta düzeyde GFR düşüşü olması nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı. Başlangıçta böbrek yetmezliği öyküsü olmayan 4 (%1.9) hastada GFR düşüşü izlendi. Bu dört hasta ayrıca değerlendirildi. İki hastanın TDF/FTC + LPV/r tedavisi sonrasındaki izlemlerinde akut böbrek yetmezliği tablosu gelişti ve tedavi değişikliğiyle birlikte kreatinin değerleri normal sınırlara geriledi. Başlangıçta GFR'si normal sınırlarda olan TDF/FTC + LPV/r ve TDF/FTC/EVG/c rejimleri alan iki hastanın sırasıyla birinde ileri, diğerinde orta düzeyde GFR düşüşü izlendi. Hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde her iki gruptaki hastaların da TDF içeren rejim aldıkları görülmektedir. TDF içeren ART alan 2425 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %4.2'sinde renal

disfonksiyon gelişmiş, 50 yaşın üzerinde olmak ve PI kullanmak risk faktörü olarak gösterilmiştir (32). Tenofovirle ilgili böbrek hasarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ileri yaş, eşlik eden diyabet, hipertansiyon ve birlikte PI kullanımının glomerüler ve tübüler fonksiyonların azalmasında risk faktörü olduğu belirlenmiştir (33). Hastaların risk faktörleri incelendiğinde, 4 hastanın PI kullandığı, bir hastanın eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olduğu, bir hastanın diabetes mellitus ve hipertansiyon tanılı, bir diğer hastanın ise diabetes mellitus tanılı olduğu görülmüştür.

ART'nin hiperlipidemiye neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (34). PI kullanımıyla total kolesterol, LDL ve trigliseridler tedavinin dördüncü haftasında yükselip, altıncı ayda pik yapmakta ve genelde tedavi değişikliği yapmadan ve/veya lipid düşürücü eklemekten nispeten normal sınırlara gelmektedir. Non-nükleozid revers transkriptaz grubundan sık kullanılan bir ilaç olan EFV'nin de PI kadar olmasa da dislipidemi yapıcı etkisi vardır. EFV ve nevirapin alan hastaların 48 hafta izlendiği bir çalışmada EFV alanlarda %49 olarak hipertrigliseridemi görülürken nevirapin alanlarda %20 oranında görülmüştür (35-37). Hastalarımızdan trigliserid artışı olan hasta oranı %30 iken LDL artışı olan hastaların oranı %18.5 olarak saptandı. Hastaların birinci basamaktaki tedavi rejimlerine bakıldığında %47'sinin PI içeren tedavi rejimi aldığı, %11'inin ise EFV içeren rejim aldığı dikkat çekmektedir. Hiperlipidemisi olan hastaların büyük çoğunluğunda yaşam tarzı değişikliğiyle hiperlipidemi kontrol altına alınmış, %2.8'ine antihiperlipidemik tedavi verilmiş, %3.8'inde tedavi değişikliği yapılmıştır.

Kemik mineral dansitesinin (KMD) azalmasına, geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, HIV enfeksiyonunun katkı sağladığı bilinmektedir (38,39). Bir meta-analizde özellikle ART alan HIV ile enfekte hastalarda osteoporoz prevalansının HIV-negatif popülasyona göre 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada da ilk iki yıldaki KMD'de azalmanın %2-6 oranında olduğu ve sonrasında stabilize olduğu gösterilmiştir (39-41). İzlemlerinde DEXA indikasyonu olan hastalarımızın 4 (%1.9)'ünde osteopeni, 4 (%1.9)'ünde osteoporoz saptandı. 884 HIV ile enfekte hastanın incelendiği bir meta-analizde, hastaların %15'inde osteoporoz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda osteoporoz oranının düşük olması, DEXA indikasyonu olan, 50 yaşın üzerindeki erkek ve postmenopozal kadınların bir kısmının DEXA ile değerlendirilmemesi olabilir. Osteopeni ve osteoporoz gelişen üçer hastanın TDF/FTC + LPV/r, birer hastanın TDF/FTC + DRV/r ve TDF/FTC/ETG/c rejimleri aldığı görülmektedir. HIV ile enfekte olmayan ESE'lere, temas öncesi profilakside TDF/FTC verilerek ilacın kemik dansitesi üzerine etkisi araştırıldığında, TDF/FTC alan kolda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir KMD azalması saptanmıştır (42). Osteopeni ve osteoporoz saptanan hastalarımızın hepsinin tedavi rejimleri TDF/FTC içermekteydi. Bunda TDF/FTC + LPV/r tedavisinin ilk basamakta en sık kullanılan rejim olmasının da etkisi vardır. PI'lerin KMD üzerine etkisi TDF içeren rejimler kadar açık olmasa da, KMD kaybıyla PI kullanımı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (43-45). Brown ve Qaqış (46)'in yaptığı bir meta-analizde, PI içeren tedavi rejimi alan hastalardaki osteoporoz riski, almayanlardan 1.5 kat fazla bulunmuştur. Hastalarımızın tedavi rejimlerinde de

PI'ler nispeten fazla yer almaktaydı ve osteoporoz saptanan iki hastaya bifosfonat tedavisi verilmişti.

Başlanan ART rejimleri farklı nedenlerle değiştirilmek zorunda kalınabilir. Çalışmamızda, ilaç intoleransı/toksitesisi ve tedavinin basitleştirilmesi, tedavi değişikliğinin en sık iki nedenidir. 2011-2017 yılları arasında ülkemizde yapılan, 3019 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ilk bir yılda 379 hastanın tedavisi değiştirilmiş ve en sık iki neden sırasıyla intolerans/toksitesisi ve tedavinin basitleştirilmesi olmuştur (47). Çalışmamızdaki tedavi değişikliği nedenleri ülkemizin kohortu ve literatürle uyumludur. Yapılan bir çalışmada, tedavi değişikliğinin ana nedeni ilaç toksitesisi olarak bulunmuş; 40 yaşın üzerinde olmak ve CD4⁺ T lenfosit sayısının 200'ün altında olması, ilaç toksitesisi nedeniyle tedavi değişikliği açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir. Statin kullanan, hiperglisemisi olan ve 3TC/ZDV'nin temel tedavide yer aldığı hastalarda, intolerans ve toksitesisi nedeniyle tedavi değişikliğinin daha sık olduğu, başka çalışmalarda da gösterilmiştir (48-50). Son yıllarda geliştirilen yeni antiretroviral ilaçlarla görülen yan etkiler giderek azalmakta ve tedavi değişikliği nedeni olarak intolerans/toksitesisi geri planda kalırken tedavinin basitleştirilmesi öne çıkmaktadır (50).

Günümüzde HIV ile enfekte hastalarda ART'nin kullanımıyla yaşam süresi oldukça uzamış, HIV-negatif popülasyona benzer yaşam süresi yakalanmıştır. ART kullanım süresinin uzamasıyla ilaca bağlı birçok yan etki ortaya çıkabilmektedir. Yan etkileri daha az görülen birçok yeni antiretroviral ilacın kullanıma girmiş olup PI gibi ilaçlar artık ilk seçenek olarak yeğlenmemeye başlanmıştır. Yine de bu rejimleri kullanan hasta sayısı azımsanmayacak kadar çoktur. Kullanılan ART ile ortaya çıkabilecek olumsuz etkilerin başlıcaları, lipid profili üzerindeki olumsuz etkiler, böbrek fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler hastalık gelişimi, insülin direnci, glukoz metabolizması bozuklukları, diabetes mellitus gelişimi, osteopeni ve osteoporoz gibi kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerdir. Gelişebilecek yan etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından, hastaların her vizitte dikkatle değerlendirilerek multidisipliner bir yaklaşımla izlenmeleri son derece önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015: 1483-502. [Crossref]
2. Castro KG, Ward JW, Buehler MJW, et al. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992; 41(RR-17): 1-19.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int [Suppl.]*. 2013; 3: 1-150.
4. Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. HIV-AIDS İstatistik [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 29 Temmuz 2020]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>.

5. Benli A, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, *et al.* Daha önce tedavi görmemiş HIV-pozitif hastalarda kullanılan antiretroviral tedavi rejimlerinin virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması. *Klimik Derg.* 2018; 31(2): 94-100.
6. 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 [Abstract]. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl. 3): 19595. [\[Crossref\]](#)
7. Celikbas A, Ergonul O, Baykam N, *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Turkey, where the prevalence is the lowest in the region. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2008; 7(1): 42-5. [\[Crossref\]](#)
8. Karaosmanoglu HK, Aydin OA, Nazlican O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *HIV Clin Trials.* 2011; 12(2): 104-8. [\[Crossref\]](#)
9. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: Prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav.* 2010; 14(4): 824-35. [\[Crossref\]](#)
10. Helleberg M, Afzal S, Kronborg G, *et al.* Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: A nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2012; 56(5): 727-34. [\[Crossref\]](#)
11. Degen O, Arbter P, Hartmann P, *et al.* Smoking prevalence, readiness to quit and smoking cessation in HIV+ patients in Germany and Austria [Abstract]. *J Int AIDS Soc.* 2014; 17(4 Suppl 3): 19729. [\[Crossref\]](#)
12. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(5): 499-505. [\[Crossref\]](#)
13. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect.* 2005; 50(4): 331-7. [\[Crossref\]](#)
14. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012; 26(3): 303-14. [\[Crossref\]](#)
15. Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, Thompson-Paul AM, Skarbinski J. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009–2010. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5(1): e000304. [\[Crossref\]](#)
16. Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018; 13(3): e0194199. [\[Crossref\]](#)
17. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, *et al.* Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002; 25(9): 1551-6. [\[Crossref\]](#)
18. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, *et al.* Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS.* 2012; 26(3): 303-14. [\[Crossref\]](#)
19. Samad F, Harris M, Puskas CM, *et al.* Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5(1): e000457. [\[Crossref\]](#)
20. Justman JE, Benning L, Danoff A, *et al.* Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32(3): 298-302. [\[Crossref\]](#)
21. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3): 483-9. [\[Crossref\]](#)
22. De Wit S, Sabin CA, Weber R, *et al.* Incidence and risk factors for new onset diabetes in HIV infected patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care.* 2008; 31(6): 1224-9. [\[Crossref\]](#)
23. Palella FJ Jr, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011; 6(4): 266-71. [\[Crossref\]](#)
24. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 30(5): 471-7. [\[Crossref\]](#)
25. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: A cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(3): 245-53. [\[Crossref\]](#)
26. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, *et al.* Abacavir use and cardiovascular disease events: A meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS.* 2011; 25(16): 1993-2004. [\[Crossref\]](#)
27. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, *et al.* No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: Short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(7): 929-40. [\[Crossref\]](#)
28. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(7): 2506-12. [\[Crossref\]](#)
29. Quiros-Roldan E, Raffetti E, Focà E, *et al.* Incidence of cardiovascular events in HIV-positive patients compared to general population over the last decade: A population-based study from 2000 to 2012. *AIDS Care.* 2016; 28(12): 1551-8. [\[Crossref\]](#)
30. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002; 360(9347): 1747-8. [\[Crossref\]](#)
31. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003; 17(8): 1179-93. [\[Crossref\]](#)
32. Tanuma J, Jiamsakul A, Makane A, *et al.* Renal dysfunction during tenofovir use in a regional cohort of HIV-infected individuals in the Asia-Pacific. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161562. [\[Crossref\]](#)
33. Calza L, Trapani F, Tedeschi S, *et al.* Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43(8): 656-60. [\[Crossref\]](#)
34. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015; 199: 307-18. [\[Crossref\]](#)
35. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, *et al.* Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004; 1(1): e19. [\[Crossref\]](#)
36. Riddler SA, Smit E, Cole SR, *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA.* 2003; 289(22): 2978-82. [\[Crossref\]](#)
37. Murphy RL, Da Silva BA, Hicks CB, *et al.* Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008; 9(1): 1-10. [\[Crossref\]](#)
38. Gutierrez F, Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011; 13(2): 109-18.
39. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, Da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(5): 554-61. [\[Crossref\]](#)

40. Cassetti I, Madruga JVR, Suleiman JM, *et al.* The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2007; 8(3): 164-72. [\[Crossref\]](#)
41. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, *et al.* Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS*. 2009; 23(7): 817-24. [\[Crossref\]](#)
42. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, *et al.* Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(4): 572-80. [\[Crossref\]](#)
43. Briot K, Kolta S, Flandre P, *et al.* Prospective one-year bone loss in treatment-naïve HIV+ men and women on single or multiple drug HIV therapies. *Bone*. 2011; 48(5): 1133-9. [\[Crossref\]](#)
44. Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, *et al.* Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014; 30(6): 553-9. [\[Crossref\]](#)
45. Kooij KW, Wit FW, Bisschop PH, *et al.* Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: Association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. *J Infect Dis*. 2014; 211(4): 539-48. [\[Crossref\]](#)
46. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20(17): 2165-74. [\[Crossref\]](#)
47. Korten V, Gökengin D, Fincancı M, *et al.* Trends in modification and discontinuation of initial antiretroviral treatment in Turkish HIV-TR cohort, 2011-2017 [Abstract]. *J Int AIDS Soc*. 2018; 21(Suppl. 8): 49.
48. Sun J, Liu L, Shen J, *et al.* Reasons and risk factors for the initial regimen modification in Chinese treatment-naïve patients with HIV infection: A retrospective cohort analysis. *PloS One*. 2015; 10(7): e0133242. [\[Crossref\]](#)
49. Vo TTN, Ledergerber B, Keiser O, *et al.* Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000–2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2008; 197(12): 1685-94. [\[Crossref\]](#)
50. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, *et al.* Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: Moving toward individualized therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71(3): 263-71. [\[Crossref\]](#)