

Tedavi Naif HIV/AIDS Hastalarında Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik ve İmmünolojik Yanıt Açısından Karşılaştırılması

Comparison of Antiretroviral Therapy Regimens With Regard to Virological and Immunological Response in Treatment-Naive HIV/AIDS Patients

Sinem Akkaya-Işık¹, Alper Gündüz², Ahsen Öncül², Aziz Ahmad Hamidi², Dilek Yıldız-Sevgi²,
Nuray Kes-Uzun², İlyas Dökmetaş²

¹İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran ve HIV enfeksiyonu saptanan hastaların, demografik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi ve başlanan farklı antiretroviral tedavi (ART) rejimlerine virolojik ve immünolojik yanıtın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: 2013-2015 tarihleri arasında başvuran 196 HIV/AIDS hastası çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların cinsiyet ve yaş bilgileri, ART başlangıcındaki, 4., 24. ve 48. haftasındaki HIV RNA değerleri ve ART başlangıcındaki, 24. ve 48. haftasındaki CD4⁺ T lenfosit sayıları değerlendirildi. Hastalar, başlanan ART rejimlerine göre üç gruba ayrılarak, integras inhibitörü (INI), proteaz inhibitörü (PI) ve nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) temelli rejimler, elde edilen virolojik ve immünolojik yanıtlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %93.4'ü erkek olup, yaş ortalaması 35.89±10.83 yıl olarak saptandı. Hastaların INI, NNRTI ve PI temelli ART rejimlerine göre dağılımları, sırasıyla %49.5, %8.2 ve %42.3 idi. Tedavi rejimleri arasında 4. haftada virolojik yanıt açısından bir fark saptanmadı. On ikinci ve 24. haftada INI temelli ART rejimlerine virolojik yanıt daha başarılı bulundu. Kırk sekizinci haftadaki virolojik yanıt açısından ART rejimleri arasında bir fark saptanmadı. İmmünolojik yanıt açısından 24. haftada ART rejimleri arasında bir fark saptanmazken, 48. haftada INI ve PI temelli ART rejimlerine yanıtın daha iyi olduğu gözlemlendi.

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate demographic characteristics of patients with HIV infection applying to the Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Training and Research retrospectively and to compare antiretroviral therapy (ART) regimens with regard to virological and immunological response in these patients.

Methods: 196 HIV/AIDS patients who applied to the clinic between 2013 and 2015 were included in the study. Patients were evaluated by age, gender, HIV RNA values (at the beginning, 4th, 24th and 48th weeks), and CD4⁺ T lymphocyte counts (at the beginning, 24th and 48th weeks). Comparisons between patients divided into three treatment groups as integrase inhibitor (INI), protease inhibitor (PI), and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) regimens were made with regard to virological and immunological responses obtained.

Results: Of patients, 93.4% were male and mean age was 35.89±10.83 years. Distribution of INI, NNRTI and PI-based ART groups were 49.2%, 8.2%, and 42.3%, respectively. No difference was found between ART regimens at the 4th week with regard to virological response. Response to INI-based regimen was more successful at the 12th and 24th weeks. There was no difference between ART regimens at the 48th week with regard to virological response. Although there was no difference between treatment regimens at the 24th week in terms of immunological response, INI- and PI-based regimens were more successful at the 48th week.

ORCID iDs of the authors: S.A.I. 0000-0001-9941-2993; A.G. 0000-0001-9154-844X; A.Ö. 0000-0003-1612-7658; A.A.H. 0000-0003-4108-0847; D.Y.S. 0000-0002-6047-4879; N.K.U. 0000-0002-3582-9551; I.D. 0000-0003-3523-3923

Cite this article as: Akkaya-Işık S, Gündüz A, Öncül A, et al. [Comparison of antiretroviral therapy regimens with regard to virological and immunological response in treatment-naive HIV/AIDS patients]. *Klinik Derg.* 2019; 32(1): 13-8. Turkish.

HIV/AIDS Kongresi 2017 (16-19 Kasım 2017, Antalya)'de bildirilmiştir.

Presented at HIV/AIDS Congress 2017 (16-19 November 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Sinem Akkaya-Işık, İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

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

(Geliş / Received: 4 Ocak / January 2018; Kabul / Accepted: 25 Mart / March 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.04

Sonuçlar: Çalışmaya katılan olgularımızda INI ve PI temelli ART rejimlerine virolojik ve immünolojik yanıt, NNRTI rejimlere göre daha iyi bulunmuştur. Bulgularımıza göre, naif hastalarda kilavuzlarda da belirtildiği gibi, ilkin INI rejimi, sonra PI rejimi yeğlenmelidir. *Klimik Dergisi 2019; 32(1): 13-8.*

Anahtar Sözcükler: Antiretroviral ajanlar, HIV, immünolojik yanıt, virolojik yanıt.

Conclusions: We found that virological and immunological responses to INI- and PI-based regimens are better than NNRTI regimen. According to our results, first INI regimen, and then PI regimen should be preferred at naive patients, as defined in the guidelines. *Klimik Dergisi 2019; 32(1): 13-8.*

Key Words: Antiretroviral agents, HIV, immunological response, virological response.

Giriş

İlk HIV olgusunun bildirildiği 1981 yılından bu yana dünyada 78 milyon insanda insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) saptanmış ve 35 milyonu edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS)'na bağlı olarak hayatını kaybetmiştir (1). Tüm dünyada HIV/AIDS vakalarının hızla arttığı gözlenirken Türkiye'nin bu salgının dışında kalması beklenmemektedir. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS verilerine göre Ekim 1985-Haziran 2016 tarihleri arasında ülkemizde tanı koyulan 13 181 vaka vardır; bunların 1465'i AIDS döneminde, 11 761 kişi ise HIV ile enfektedir (2).

Hastalığın ciddiyetinin anlaşılmasıyla başlanan çalışmalar sonuç vermiş ve antikor testleri keşfedildikten sonra 1987 yılında ilk antiretroviral ajan olan zidovudin (AZT) onay almıştır. Proteaz inhibitörü (PI) ajanların devreye girmesiyle de kombine tedaviler gündeme gelmiştir (3). İlk olarak 1996 yılında uygulanmaya başlanan "highly active antiretroviral therapy" (yüksek etkinlikli ART, HAART), bugün HIV enfeksiyonu için standard tedavi haline gelmiştir (4). Daha önce tedavi görmemiş (tedavi naif) hastalar için antiretroviral tedavi (ART) rejimi, genellikle, iki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI)'ne bir integras iplikçik transfer inhibitörü (INSTI) ya da INI ya da bir nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) ya da bir farmakokinetik güçlendirici (kobisistat ya da ritonavir)'yle birlikte bir PI eklenerek oluşturulmaktadır (5). Bu çalışmada tedavi naif HIV enfeksiyonlu hastaların başlanan farklı ART rejimlerine virolojik ve immünolojik yanıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntemler

Çalışma popülasyonu ve tasarımı: Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne başvuran 397 HIV-pozitif hastanın kayıtları hastane verilerinden geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar arasından, HIV enfeksiyonu nedeniyle daha önce herhangi bir tedavi görmemiş ve ilk kez başlanan ART'nin en az 48 haftadır düzenli olarak sürdürüldüğü 196 hasta çalışma kapsamına alındı.

Tablo 1. Hastalara Başlanan Antiretroviral Tedavi Rejimleri

Antiretroviral Tedavi Rejimleri	Sayı	(%)
2 NRTI + INI	97	(49.5)
2 NRT + NNRTI	16	(8.2)
2 NRTI + PI	83	(42.3)

NRTI: nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, INI: integras inhibitörü, NNRTI: nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü, PI: proteaz inhibitörü.

Veri toplama: Hastaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar ve klinik bilgileri hasta izlem formlarına kaydedildi. Hastaların ART rejimleri ve virolojik yanıtı değerlendirmek için başlangıçtaki, 4., 12., 24. ve 48. haftadaki HIV RNA seviyeleri not edildi. İmmünolojik yanıtı karşılaştırmak için ise başlangıçtaki, 24. ve 48. haftadaki CD4⁺ T lenfosit sayıları kaydedildi.

Tanımlar: Tedavi başlanmasını takip eden ilk yılda beklenen CD4⁺ lenfosit sayısı artışı 50-150 hücre/mm³tür (5). 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 alınmıştır. HIV RNA değerlerinin 4. haftada bir log azalması, diğer haftalarda ise < 50 kopya/ml olması virolojik başarı olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standard sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İlaç türlerine göre yaşların değerlendirmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi ve Yates düzeltilmiş χ^2 testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

İki yıllık sürede 397 HIV-pozitif hasta başvurmuştur. Seksen altı olgu daha önce tedavi almış olması, 51 olgu çalışma süresince tedavide 48 haftayı doldurmuş olması, 49 olgu düzenli takiplere gelmemesi ve tedavi uyumsuzluğu, 15 olgu 48 hafta tamamlanmadan tedavi değişikliği yapılmış olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 196 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 183 (%93)'ü erkektir; ortanca yaş 34 (minimum-maksimum 17-76), yaş ortalaması 35.89 \pm 10.83 yıldır. Olguların %49.5'i INI, %8.2'si NNRTI ve %42.3'ü PI temelli ART rejimi kullanmıştır (Tablo 1).

Başlangıçtaki, 24. ve 48. haftadaki CD4 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Farklılık yaratan ölçümleri saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda, CD4⁺ T lenfositlerinde başlangıç ölçümlerine göre 24. haftadaki %123.44 \pm 383.82'lik ($p=0.001$) ve 48. haftadaki %174.59 \pm 586.13'lük artışlar ($p=0.001$); ayrıca 24. haftadaki ölçümlere göre 48. haftadaki %16.63 \pm 67.29'lük artış ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).

Başlangıç, 4. hafta, 12. hafta, 24. hafta ve 48. hafta HIV RNA ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Farklılık yaratan ölçümleri saptamak için yapı-

lan ikili karşılaştırmalarda, başlangıçtaki HIV RNA ölçümlerine göre 4. hafta ($p=0.001$), 12. hafta ($p=0.001$) ve 24. hafta ölçümlerindeki düşüşler ($p=0.001$) ve 48. haftadaki HIV RNA ölçümlerindeki artış ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Virolojik başarı durumları incelendiğinde, başarı oranı 4. haftada %95.4, 12. haftada %60.2, 24. haftada %80.1 ve 48. haftada %84.2 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

İlaç türlerine göre olguların 4. haftadaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlaç türlerine göre olguların 12. haftadaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.001$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre, INI temelli rejim kullanılan olgularda 12. haftada başarı görülme

oranı, NNRTI ($p=0.001$) ve PI ($p=0.001$) temelli rejim kullanılanlardan anlamlı olarak yüksektir. NNRTI ve PI temelli rejim kullanılan olguların 12. haftadaki virolojik başarı oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.438$). İlaç türlerine göre olguların 24. haftadaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalara göre, INI temelli rejim kullanılan olgularda 24. haftada başarı görülme oranı, PI temelli rejim kullanılanlardan anlamlı olarak yüksektir ($p=0.001$). INI ve NNRTI temelli rejim kullanılan olguların 24. haftadaki virolojik başarı oranları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.632$). NNRTI ve PI temelli rejim kullanan olguların 24. haftadaki virolojik başarı

Tablo 2. Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında CD4⁺ T Lenfosit Değerleri ve Değişim Yüzdeleri

CD4 ⁺ T Lenfosit (/µl)	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ortalama ± SS	p
Sayı			
Başlangıç	311.5 (5-1163)	325.15±170.78	
24. hafta	507 (54-1586)	534.88±254.79	0.001*
48. hafta	550 (48-3388)	589.08±332.22	
Değişim Yüzdesi (%)			
Başlangıç - 24. hafta	64.8 (-46.9-4837.5)	123.44±383.82	0.001 [†]
Başlangıç - 48. hafta	81.5 (-84.4-6725)	174.59±586.13	0.001 [†]
24. hafta - 48. hafta	7.8 (-87.1-851.7)	16.63±67.29	0.001 [†]

SS: standard sapma. *Friedman testi. [†]Wilcoxon işaretli sıra testi.

Tablo 3. Hastaların Başlangıçtaki ve Antiretroviral Tedavi Altındaki Takipleri Sırasında HIV RNA Düzeyleri

HIV RNA (kopya/ml)	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ortalama ± SS	Başarılı Sayı (%)	Başarısız Sayı (%)	p [†]
Başlangıç	129 000 (1410-9 240 000)	387 443.07±953 792.04	-	-	-
4. hafta	356 (0-150 000)	3076.69±12 656.27	187 (95.4)	9 (4.6)	0.001
12. hafta	32.5 (0-13 400)	299.03±1247.76	118 (60.2)	78 (39.8)	0.001
24. hafta	0 (0-943)	42.37±112.91	157 (80.1)	39 (19.9)	0.001
48. hafta	0 (0-212 000)	1748.74±17 610.33	166 (84.7)	30 (15.3)	0.001

SS: standard sapma. [†]Wilcoxon işaretli sıra testi.

Tablo 4. Başlanan Antiretroviral Tedavi Rejimleriyle Elde Edilen Virolojik Başarıların Değerlendirilmesi

Virolojik Yanıt	2 NRTI + INI (n=97)			2 NRTI + NNRTI (n=16)			2 NRTI + PI (n=83)			p
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)		
4. hafta	Başarısız	3 (3.1)	1 (6.3)	5 (6.0)					0.481*	
	Başarılı	94 (96.9)	15 (93.8)	78 (94.0)						
12. hafta	Başarısız	11 (11.3)	9 (56.3)	58 (69.9)					0.001 [†]	
	Başarılı	86 (88.7)	7 (43.8)	25 (30.1)						
24. hafta	Başarısız	8 (8.2)	2 (12.5)	29 (34.9)					0.001*	
	Başarılı	89 (91.8)	14 (87.5)	54 (65.1)						
48. hafta	Başarısız	10 (10.3)	2 (12.5)	18 (21.7)					0.001 [†]	
	Başarılı	87 (89.7)	14 (87.5)	65 (78.3)						

NRTI: nükleozid revers transkriptaz inhibitörü, INI: integraz inhibitörü, NNRTI: nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü, PI: proteaz inhibitörü.

*Fisher-Freeman-Halton testi. [†]Pearson χ^2 testi.

Tablo 5. Başlanan Antiretroviral Tedavi Rejimleriyle Elde Edilen Erken ve Beklenen İmmünolojik Yanıt Oranlarının Başlangıç CD4+ T Lenfosit Sayılarına Göre Değerlendirilmesi

CD4+ T Lenfosit (/µl)		2 NRTI + INI (n=97)	2 NRTI + NNRTI (n=16)	2 NRTI + PI (n=83)	p*
		Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Erken Yanıt					
<200	Yok	5 (38.5)	0 (0)	5 (17.9)	0.330
	Var	8 (61.5)	3 (100)	23 (82.1)	
200-350	Yok	5 (17.2)	4 (36.4)	4 (11.1)	0.167
	Var	24 (82.8)	7 (63.6)	32 (88.9)	
>350	Yok	14 (25.5)	0 (0)	7 (36.8)	0.423
	Var	41 (74.5)	2 (100)	12 (63.2)	
Beklenen Yanıt					
<200	Yok	5 (38.5)	0 (0)	6 (21.4)	0.371
	Var	8 (61.5)	3 (100)	22 (78.6)	
200-350	Yok	2 (6.9)	4 (36.4)	3 (8.3)	0.040
	Var	27 (93.1)	7 (63.6)	33 (91.7)	
>350	Yok	11 (20)	1 (50.0)	6 (31.6)	0.305
	Var	44 (80)	1 (50.0)	13 (68.4)	

*Fisher-Freeman-Halton testi.

oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.139$). İlaç türlerine göre olguların 48. haftadaki virolojik başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.057$), INI temelli rejim kullanılan olgularda 48. haftada başarı görülme oranı, PI temelli rejim kullanılanlardan yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

CD4+ T lenfosit ölçümleri <200 hücre/mm³ olan gruba PI temelli rejim verilme oranı ($p=0.005$), 200-350 hücre/mm³ olan gruba PI ve INI temelli rejim verilme oranı ($p=0.005$) ve >350 hücre/mm³ olan gruba INI temelli rejim verilme oranı ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Erken yanıt ve beklenen yanıt yönünden yapılan değerlendirmelere göre erken immünolojik yanıt 152 (%77.6) olguda görülürken, 44 (%22.4) olguda görülmemiştir. Beklenen immünolojik yanıt ise 158 (%80.6) olguda görülmüş, 38 (%19.4) olguda görülmemiştir. Olguların 22 (%11.2)'sinde yanıt yokken, 16 (%8.2)'sında erken yanıt, 22 (%11.2)'sinde beklenen yanıt, 136 (%69.4)'sında ise erken + beklenen yanıt görülmüştür.

İlaç türlerine ve başlangıçtaki CD4+ T lenfosit sayılarına göre erken immünolojik yanıt incelendiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Başlangıçtaki CD4+ T lenfosit düzeyi <200 hücre/mm³ ve >350 hücre/mm³ olan olguların, ilaç türlerine göre beklenen immünolojik yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Başlangıçtaki CD4+ T lenfosit düzeyi 200-350 hücre/mm³ olan olguların, ilaç türlerine göre beklenen immünolojik yanıtlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.040$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre NNRTI temelli rejim kullanılan olgularda beklenen immünolojik yanıt oranı, INI ($p=0.039$) ve PI ($p=0.042$) temelli rejim kullanılan olgulardan anlamlı olarak düşüktür. INI ve PI temelli rejim kullanılan olgularda beklenen

immünolojik yanıt oranı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p=1.000$) (Tablo 5).

İrdeleme

Alınan önlemler ve bilinçlendirme politikalarının olumlu etkileri sonucu HIV salgını dünya genelinde yavaşlamış gibi görünmekle birlikte, ülkemizde bununla ters orantılı olarak artış eğilimindedir. HIV/AIDS'in en temel bulaşma yolu cinsel temas olup, daha çok cinsel yönden aktif genç erkeklerde (25-44 yaş arası) görülmektedir (6,7). Heteroseksüel ve homoseksüel yolla bulaşma dünyada bölgeler arasında farklılık göstermekte; Afrika ve Güney Amerika'da en önde gelen neden heteroseksüel bulaşma iken, Avrupa ve Kuzey Amerika'da homoseksüel bulaşma daha önde gelen bulaşma nedenidir (7,8).

Ülkemizde 1992-2009 yılları arasında Kapadokya bölgesinde yapılan 68 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %78'i erkek, %22'si kadındır (9). Bizim çalışmamızda olguların %93.4 (n=183)'ü erkek ve %6.6 (n=13)'sü kadın olup literatürle uyumludur. Aynı çalışmada olguların ortanca yaşının 45 yıl olduğu saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda olguların yaşları 17 ile 76 arasında değişmekte olup ortalaması 35 yıldır.

HAART başlanan olgularda hedef, tedavinin 16-24. haftalarında viral yükün negatif olması veya <50 kopya/ml'ye inmesidir. Etkin bir tedavide 4. haftada viral yükün bir log düşmesi beklenir (10). ART viral yükü iki fazda düşürmektedir; ilk birkaç hafta içinde gerçekleşen hızlı viral düşüş sonrasında yavaş viral düşüş olmaktadır (11). Çalışmamızda HAART başlanmasından sonra 4. hafta, 12. hafta ve 24. hafta ölçümlerinde HIV RNA düzeylerinin başlangıç düzeyleriyle karşılaştırılması sonucunda, tedaviyle viral yükteki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Virolojik başarı durumları incelendiğinde ise 4. haftada %95.4, 12. haftada başarı ora-

nı %60.2, 24. haftada %80.1, 48. haftada %84.2 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da viral yük iki fazda düşmüş, hızlı viral düşüşü takiben yavaş viral düşüş evresi gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda olguların %70-80'inde viral yükün saptanamaz düzeylere indiği gözlenmiştir (12-14). Kilaru ve arkadaşları (15) 158 naif hastada altı aylık HAART tedavisi sonrası %82 oranında virolojik tam yanıt (<50 kopya/ml) elde etmişler ve çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çelikbaş ve arkadaşları (16) %68 olguda tedavinin 24. haftasında virolojik cevap almışlardır. Tedavi cevabının kabul edilebilir düzeylerin altında olmasının nedenini, özellikle PI kullanan hastalarda yan etkiler, ilaç sayısının fazlalığı sonucu ortaya çıkan tedaviye uyum sorunları ve günümüzde pek karşılaşılmamakla birlikte, geçmişte önemli problemlerden biri olan ilaç teminindeki güçlükler olabileceği şeklinde belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da 48. haftada görülen viral yük ölçümlerindeki istatistiksel olarak anlamlı artışın ilaç direncine ve uyum problemlerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Olgularımızın tedavisinde güncel rehberlerin de önerdiği gibi INI ve PI temelli rejimler başlanmış, NNRTI temelli rejimler daha az tercih edilmiştir. Virolojik yanıtın gruplar içerisinde karşılaştırılmasında INI temelli rejim kullanan olgularda 12. hafta başarı görülme oranı, NNRTI ($p=0.001$) veya PI ($p=0.001$) temelli rejim kullananlardan anlamlı düzeyde yüksektir. INI temelli rejim kullanan olgularda 24. hafta başarı görülme oranı, PI temelli rejim kullanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmış; diğer ikili grup karşılaştırmalarında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bartlett ve arkadaşları (17) NNRTI temelli rejimlerin, PI temelli rejimlerle karşılaştırıldığında NNRTI'nin gelişmiş virolojik baskılamayla ilişkili olduğunu bildirmiş; 12 196 olgunun dahil edildiği başka bir çalışmada ise seçilen antiviral ajanla virolojik veya immünolojik yanıt arasında bir ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır (18). Komplike HIV olgularında INI (raltegravir) ile NNRTI (efavirenz) etkinliğinin karşılaştırıldığı Grinsztejn ve arkadaşları (19)'nın çalışmasında, INI kullanılan hastalarda virolojik yanıtın daha hızlı olduğu fakat klinik etkiyle ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Yüz doksan sekiz olgunun analiz edildiği benzer bir çalışmada raltegravirin, 24 ve 48. haftada efavirenze benzer güçlü bir antiretroviral aktivite sergilediği; ancak HIV RNA seviyelerinde daha hızlı düşüşe yol açtığı görülmüştür (20). Son yıllarda yapılan INI ve PI temelli rejim kullanan iki grubun karşılaştırıldığı erken ART'nin viral baskılanmaya etkisinin değerlendirdiği bir çalışmada ise tanıdan sonraki 30 gün içinde başlayan ART'nin, özellikle INI'ye dayalı rejimler kullanıldığında akut, erken ve kronik HIV enfeksiyonunda hızlı ve güvenilir viral baskılanmaya yol açtığı sonucuna varmışlardır (21). Bizim çalışmamızda 12. haftada INI temelli tedavi kullanan grubun her iki gruba ve 24. haftada PI temelli tedavi kullanan gruba üstünlüğü tespit edilmiştir. Bu durum INI temelli tedavilerin etkinliğinin yüksek ve iyi tolere edilebilir olmasına bağlanabilir.

Son yıllardaki yayınlarda, HIV ile infekte olan tüm hastalara, CD4⁺ T lenfosit sayısına veya viral yüke bakılmaksızın, gerek bireysel fayda gerekse HIV bulaşmasını önlemek için ART başlanması gerektiği belirtilmektedir (22). Etkin bir ART ile genellikle ilk yıl içinde CD4⁺ T hücre sayısının 50-

150 hücre/mm³ civarında artması beklenir (5,23). Çalışmamıza 24. hafta başlangıç seviyesine göre medyan değerlere bakıldığında CD4⁺ T lenfosit sayısında 209 hücre/mm³ artış, 48. haftada başlangıca göre 264 hücre/mm³ artış olmuş olup elde ettiğimiz sonuçlar beklenen immünolojik yanıtta daha yüksektir.

Kaufmann ve arkadaşları (24), CD4⁺ T lenfosit sayısı 200-350 hücre/mm³ iken tedavi başlananlarda virolojik baskılanmanın ve CD4 sayısındaki artışın daha iyi olduğunu, CD4⁺ T lenfosit sayısının <200/mm³ iken tedavi başlanan olguların ise çok az bir bölümünde 4 yıllık tedavi sonrasında CD4⁺ T lenfosit sayısının 500 hücre/mm³'ün üzerine çıktığını saptamışlardır. Çalışmamızda immünolojik yanıt, erken yanıt ve beklenen yanıt olarak değerlendirildiğinde, yapılan çalışmaların aksine başlangıçtaki CD4 düzeyiyle tedavi yanıtı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, başlangıç CD4 sayısı düşük olan gruptaki hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir.

İmmünolojik yanıt yavaş bir süreçtir ve büyük bir bireysel değişkenlik göstermektedir (25). Virolojik baskılanmanın olmasına karşın, yeterli bir CD4⁺ T hücre yanıtının olmaması ya da sürdürülememesi immünolojik başarısızlık olarak tanımlanır (22). ART alan olgulardaki immünolojik başarısızlığın tedavi kesintileri, zayıf virolojik yanıt ve ileri yaşla ilişkili olduğu (24), bunun yanında HAART'a verilen virolojik yanıtın kısa ve uzun vadeli immünolojik yanıtın en önemli belirleyicisi olduğu gözlenmiştir (25). Çalışmamızda virolojik baskılanma başarı oranı 24. haftada %80.1, 48. haftada %84.2 iken immünolojik başarı oranı 24. haftada %77.6, 48. haftada %80.6 olarak bulunmuştur. Hastaların önemli bir kısmında virolojik ve immünolojik başarı birlikte sağlanmış olup, diskordan yanıt çok az sayıda hastada saptanmıştır.

Tedavi kılavuzlarında bazal CD4⁺ T lenfosit düzeyine göre tedavi önerisi bulunmamakla birlikte, çalışmamızda daha kötü virolojik ve immünolojik yanıt beklenen başlangıç CD4⁺ T lenfosit sayısı 0-200 hücre/mm³ olan gruba PI temelli rejim verilme oranı, iyi yanıt beklenen >350 hücre/mm³ olan gruba INI temelli rejim verilme oranından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonucun literatürde ve kılavuzlarda değişen tedavi başlama kriterlerine ve naif hastada önerilen tedavi rejimlerine bağlı olabileceği düşünülebilir.

İlaç türlerine ve başlangıç CD4⁺ T lenfosit seviyelerine göre immünolojik yanıtın değişimi incelendiğinde, CD4⁺ T lenfosit sayısı 200-350 hücre/mm³ arasında olan grupta beklenen immünolojik yanıt oranı NNRTI temelli rejim kullanan grupta diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Raltegravir ve efavirenzin tenofovir/emtrisitabinle kombin edilerek naif hastalar üzerinde etkisinin incelendiği 5 yıl süren STARTMRK çalışması sonucunda raltegravirin daha yüksek oranda CD4⁺ T lenfosit sayısı artışına neden olduğu belirtilmiştir (26). DeJesus ve arkadaşları (27) ise INI veya PI içeren kombinasyon tedavisinin kullanıldığı her iki grupta da benzer oranda CD4⁺ T lenfosit sayısında artış bulmuşlar fakat INI içeren grubun daha hızlı virolojik iyileşmeyle daha fazla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (27).

Sonuç olarak tedavi naif HIV-pozitif hastalarımıza başlanan tedavi çoğunlukla INI veya PI temelli rejimlerdir. Çalışmamızda incelenen üç farklı ART rejiminde de yüksek virolojik

ve immünolojik başarı sağlanmıştır. Ancak INI temelli rejim kullanan grupta virolojik başarı oranının 12. haftada her iki gruba, 24. haftada PI temelli rejim kullanan gruba ve 48. haftada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PI temelli rejim kullanan gruba üstünlüğü tespit edilmiştir.

Başlangıç CD4⁺ T lenfosit düzeyi 200-350 hücre/mm³ olan hastalarda beklenen immünolojik yanıtın NRTI temelli rejim kullanan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Kılavuzlara paralel olarak çalışmamızda da naif hastaya tedavi başlanırken bir kontrindikasyon yoksa PI veya INI temelli rejimlerin tercih edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Ancak çalışmamızda hasta sayıları eşit olmadığı için bu ilişkinin daha geniş sayıdaki hasta gruplarında ortaya konması gereklidir.

Kaynaklar

1. Fact Sheet 2016: Global Statistics-2015 [Internet]. Geneva: UNAIDS [erişim 4 Ocak 2018]. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_en.pdf.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı Zührevi Hastalıklar Birimi. Türkiye’de Bildirilen HIV/AIDS Vakalarının Yıllara Göre Dağılımı. 01 Ekim 1985 – 30 Haziran 2016 [Internet]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi [erişim 4 Ocak 2018]. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/verilerHaziran2016web.pdf>.
3. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(4): a007161.
4. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008; 300(5) : 555-70. [CrossRef]
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. Washington, DC: Department of Health and Human Services [erişim 4 Ocak 2018]. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
6. Punar M, Uzel S, Cemil EH, et al. HIV enfeksiyonu: 44 vakanın analizi. *Klimik Derg*. 2000; 13(3): 94-7.
7. Del Rio C, Curan J. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 1635-61.
8. Park LS, Siraprapasiri T, Peerapatnapokin W, Manne J, Niccolai L, Kuananusont C. HIV transmission rates in Thailand: evidence of HIV prevention and transmission decline. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54(4): 430-6. [CrossRef]
9. 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.
10. Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4⁺ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003; 138(8): 620-6. [CrossRef]
11. Maggiolo F, Callegaro A, Cologni G, et al. Ultrasensitive assessment of residual low-level HIV viremia in HAART-treated patients and risk of virological failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60(5): 473-82. [CrossRef]
12. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286(20): 2568-77. [CrossRef]
13. Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2004; 18(11): 1529-37. [CrossRef]
14. Jones J, Taylor B, Wilkin TJ, Hammer SM. Advances in antiretroviral therapy. *Top HIV Med*. 2007; 15(2): 48-82.
15. Kilaru KR, Kumar A, Sippy N, Carter AO, Roach TC. Immunological and virological responses to highly active antiretroviral therapy in a non-clinical trial setting in a developing Caribbean country. *HIV Med*. 2006; 7(2): 99-104. [CrossRef]
16. Kocagül-Çelikbaş A, Baykam N, Özmen S, et al. HIV/AIDS olgularında antiretroviral tedaviye virolojik ve immünolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Ankem Derg*. 2011; 25(4): 215-9.
17. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(3): 284-92. [CrossRef]
18. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010; 24(16): 2469-79. [CrossRef]
19. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(6): 459-67. [CrossRef]
20. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46(2): 125-33. [CrossRef]
21. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, et al. Rapid HIV viral load suppression in those initiating antiretroviral therapy at first visit after HIV diagnosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 32947. [CrossRef]
22. Bolduc P, Roder N, Colgate E, Cheeseman SH. Care of patients with HIV infection: antiretroviral drug regimens. *FP Essent*. 2016; 443: 23-30.
23. Buzgan T, Torunoğlu MA, Gökengin D, eds. *HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi*. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013.
24. 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. [CrossRef]
25. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14(8): 959-69. [CrossRef]
26. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63(1): 77-85. [CrossRef]
27. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2429-38. [CrossRef]