



Bir Üniversite Hastanesinde HIV Pozitif Hastalarda Antiretroviral Tedavi Değişikliklerine Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Factors Affecting Antiretroviral Treatment Changes in HIV-Positive Patients in a University Hospital

Yasemin ÇAKIR¹(iD), Nevin İNCE²(iD), Emel ÇALIŞKAN³(iD), Bekir TUNCA⁴(iD), Dilek YEKENKURUL²(iD)

¹ Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Çakır Y, İnce N, Çalışkan E, Tunca B, Yekenkurul D. Bir üniversite hastanesinde HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi değişikliklerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. FLORA 2023;28(1):117-124.

ÖZ

Giriş: İnsan immün yetmezlik virüsü/edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (HIV/AIDS), dünyada enfeksiyon hastalıklarından ölümlerin başında gelmektedir. Yıllar boyu geliştirilen antiretroviral tedaviler ile hastalık henüz tam tedavi edilemese de viral replikasyon baskılanmaktadır. Ancak antiretroviral tedavi (ART) tüm ilaçlar gibi olumlu etkilerinin yanında istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Bunun yanı sıra demografik özellikler, eşlik eden komorbiditeler, organ disfonksiyonları, viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, ART direnç durumu, koinfeksiyonlar, gebelik gibi durumlar da başlangıç ART kararında ve değişikliğinde etkili faktörlerdir. Biz de bu çalışmamızda hastanemiz enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HIV pozitif bireylerin tedavi durumlarının gösterilmesini ve ART değişikliğinde etkili olan faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2016 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen HIV pozitif hastaların demografik verileri ile antiretroviral tedavi öncesi ve sonrası bakılmış olan HIV-RNA, CD4 T lenfosit sonuçları ve tedavi değişikliği yapıma nedenleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 40.0 ± 13.9 (min: 20-maks: 76) olup 16'sı (%18) kadın, 71'i (%82) erkekti. Hastaların %32'sinde başlanan tedavide değişiklik yapılmıştı. Tedavi değişikliği yapılan hastaların %43'ünde ilaca bağlı yan etkiler, %25'inde hastaya bağlı nedenler (tek tablet isteği, tedaviye uyumsuzluk gibi), %18'inde virolojik yanıtızlık nedeniyle değişiklik yapılmıştı. Yan etkiye bağlı ilaç değişikliklerinde ise en sık neden hiperlipidemiydi. Değişiklik yapılan tedavi rejimleri sırasıyla en sıklıkla başlanarak TDF/FTC/LPV/r ve TDF/FTC/EFV idi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda hastanemizde HIV pozitif hastalarda ART değişikliğinin en sık nedeninin ilaca bağlı yan etkiler, ikinci sıklıkta ise hasta uyumsuzluğu olduğunu bulduk. Bu değişikliklere neden olan faktörleri önceden bilmek ve tedavi başlarken buna göre tercih yapmak hasta uyumunu artırmak ve takibi kolaylaştırmak açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ART; HIV/AIDS; Yan etki

Geliş Tarihi/Received: 15/03/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 23/08/2022

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.



Creative Commons Atıf-GayriTicari-Aynılı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 03.03.2023

ABSTRACT

Evaluation of Factors Affecting Antiretroviral Treatment Changes in HIV-Positive Patients in a University HospitalYasemin ÇAKIR¹, Nevin İNCE², Emel ÇALIŞKAN³, Bekir TUNCA⁴, Dilek YEKENKURUL²¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bozok University Faculty of Medicine, Yozgat, Türkiye² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Türkiye³ Department of Medical Microbiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Türkiye⁴ Department of Public Health, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

Introduction: Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) is the leading cause of death from infectious diseases in the world. With the antiretroviral treatments developed over the years, viral replication is suppressed even though the disease cannot be cured yet. However, antiretroviral therapy (ART), like all drugs, has brought with it undesirable side effects as well as positive effects. In addition, demographic characteristics, accompanying comorbidities, organ dysfunctions, viral load, CD4 T lymphocyte count, ART resistance status, coinfections, pregnancy are also effective factors in the initial ART decision and change. In this study, we aimed to show the treatment status of HIV-positive patients followed in the infectious diseases outpatient clinic of our hospital and to determine the factors that affect ART change.

Materials and Methods: Demographic data of HIV-positive patients followed in the infectious diseases outpatient clinic between January 2016 and May 2021, HIV-RNA and CD4 T lymphocyte results obtained before and after antiretroviral therapy, and the reasons for changing treatment were evaluated retrospectively.

Results: The mean age of the patients included in the study was 40.0 ± 13.9 (min: 20-max: 76), and 16 (18%) were female and 71 (82%) were male. Treatment was changed in 32% of the patients. Changes were made due to drug-related side effects in 43%, patient-related reasons (such as single tablet request, non-compliance with treatment) in 25%, and virological unresponsiveness in 18% of patients who underwent treatment change. The most common cause of drug changes due to side effects was hyperlipidemia. The treatment regimens that changed the initial treatment were most frequently TDF/FTC/LPV/r and TDF/FTC/EFV, respectively.

Conclusion: As a result of our study, we found that the most common cause of ART change in HIV-positive patients in our hospital was drug-related side effects, and patient non-compliance was the second most common. It is important to know the factors that cause these changes in advance and to make choices accordingly when starting the treatment, in order to increase patient compliance and facilitate follow-up.

Key Words: ART; HIV/AIDS; Side effect

GİRİŞ

Antiretroviral tedavi (ART) ilk olarak 1987 yılında nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) grubundan zidovudin ile başlamıştır^[1]. Sonrasında yeni ilaçların geliştirilmesiyle ve kombinasyon ART ile HIV enfeksiyonu kontrol altına alınabilen kronik bir hastalık haline gelmiştir. ART ile amaç kandaki viral yükü saptanamaz düzeye indirmek, hastaların yaşam süresini ve kalitesini artırmaktır. Bununla birlikte, tedavinin bir diğer amacı bulaştırıcılığın önüne geçmektir. Yıllardır kullandığımız antiretroviral tedaviler uzun süreli viral baskılanmayı sağlamada oldukça etkilidir. Ancak HIV tedavisinde kürün mümkün olmaması ve tedavinin ömür boyu gerekliliği ilaca bağlı yan etkiler, uyum problemleri, direnç gibi birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Geçtiğimiz

birkaç yıl içinde, daha iyi etkinlik, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha az toksisite profiline sahip yeni ilaçlar geliştirilmiştir^[2]. Mevcut tedavileri iyileştirmeye yönelik çabalar, yan etkileri azaltmak için ilaç dozlarını azaltmaya ve hasta uyumunu artırmak için ilaç sayısını azaltmaya yönelik olmaktadır^[3].

HIV ile yaşayan bireylerde yaşam süresinin artmasıyla komorbiditeler giderek daha sık görülmekte, tedavide kullanılan ilaçların metabolik yan etkileri ve ilaç etkileşimleri hastaların takibini daha da zorlaştırmaktadır^[4]. Artan kardiyovasküler risk, hiperlipidemi, renal toksisite, osteoporoz, santral sinir sistemi yan etkileri ve ilaç etkileşimleri tedavi değişikliği gerektirecek düzeylerde olabilmektedir. Ülkemizde ART değişikliklerini analiz eden büyük ölçekli çalışmalar mevcut değildir. ART değişiklik-

lerine etki eden faktörlerin belirlenmesi, hastaların takibinde karşılaşılabileceğimiz durumları önceden göz önünde bulundurup buna göre tedavi başlamamızda ve tedavi değişikliği gerektiren durumları erken tespit edip, hızla eyleme geçmemizde yardımcı olacaktır. Bu nedenle, bu çalışmada poliklinikte izlenen HIV pozitif hastaların ART değişikliklerin ve bu değişikliklere etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hasta Popülasyonu

Ocak 2016 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 87 HIV pozitif hasta değerlendirmeye alındı. Olgular poliklinikte asistan hekimler tarafından değerlendirilerek, ilgili öğretim üyesine danışılarak ve uluslararası rehberler ışığında; hastaya ait faktörler ve ülkemiz tedavi koşulları da göz önünde bulundurularak antiretroviral tedavi rejimlerine başlandı. Olgular ilk olarak tedavinin birinci ayında daha sonra 3-6 aylık aralıklarla yapılan poliklinik kontrollerinde virolojik ve immünolojik yanıt, ilaç yan etkileri, komorbiditeler açısından takip edildi. Hastalar ilaca bağlı yan etkiler ve tedavi uyumu açısından sorgulanarak, gerekli tetkikler istenerek takip dosyalarına kaydedildi. Düzenli takip olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırma retrospektif kohort olarak tasarlandı. Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 24.05.2021, Karar No: 2021/135). Hastaların demografik verileri, HIV-RNA, CD4 sonuçları, tedavi değişikliği öncesi ve sonrası başlanan ART rejimleri ve ART değişikliği yapılma nedenleri hastaların poliklinik dosyalarından tarandı ve bilgiler hazırlanan bir Excel formuna kaydedildi. HIV-RNA düzeylerinin belirlenmesinde, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında bosphore HIV-1 quantification kiti (Anatolia geneworks, Türkiye) ile Montania 4896 (Anatolia geneworks, Türkiye) cihazında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) 23

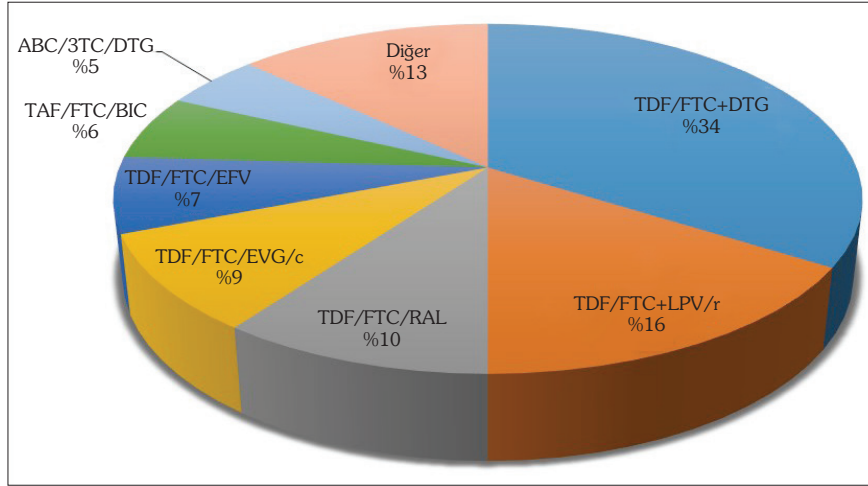
paket programı kullanıldı. Kategorik veriler, frekans ve yüzde şeklinde özetlendi. Kategorik özelliklerle ART değişikliği arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleriyle değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

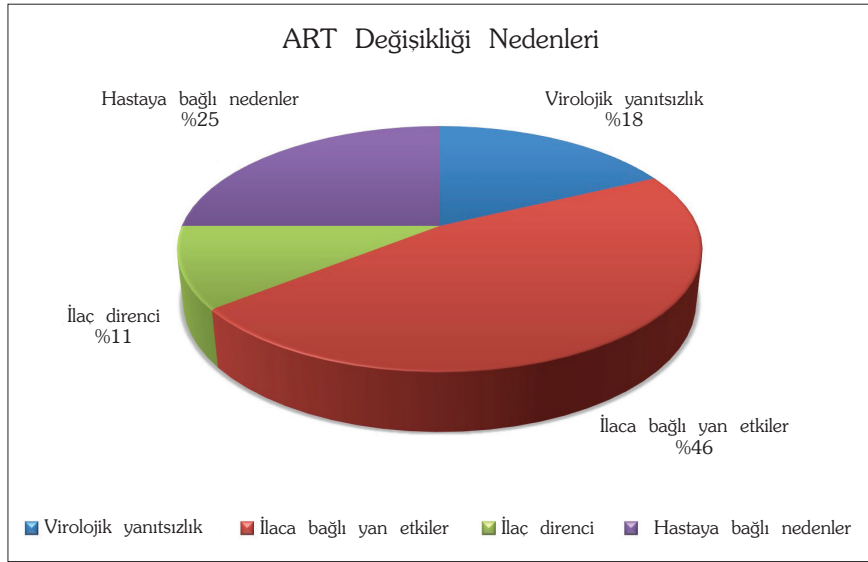
Çalışmaya polikliniğimizde takip edilen 87 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 40.0 ± 13.9 (min: 20-max: 76) olup 16'sı (%18) kadın, 71'i (%82) erkekti. Hastaların 19'u (%22) bekar, 38'i (%44) evli, 30'unun (%34) ise medeni durumu bilinmemekteydi. Hastaların 65'inde (%75) herhangi bir kronik hastalık yokken 22'sinde (%25) diyabet, hipertansiyon, malignite, kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklardan en az biri mevcuttu. Hastaların beşinde (%6) HBV koinfeksiyonu mevcuttu. HBV koinfeksiyonu olan bir hastanın takiplerinde HBs Ag serokonversiyonu geliştiği görüldü. Hastaların tedavi öncesi bakılan HIV-RNA düzeylerinin ortalaması 886375 IU/mL idi. Hastaların %86'sında tedavi sonrası bir yıl içinde HIV-RNA negatifleşirken 12 hastada ilk bir yılda viral yük kaybı sağlanamamıştı. Bu hastalardan birinde tedaviye direnç nedeniyle viral supresyonun sağlanamadığı saptandı. Hastaların başlangıç CD4 lenfosit sayılarının ortalaması 448 tedavinin birinci yılında bakılan CD4 T lenfosit sayılarının ortalaması 780 olarak bulundu.

Hastaların ilk başvurularındaki birinci basamak tedavi rejimlerinde sırası ile. 30 %34 tenofovir disoproksil fumarat/emtrisitabin + dolutegravir (TDF/FTC + DTG), 14 (%16) TDF/FTC + lopinavir/ritonavir (LPV/r), dokuz (%10) TDF/FTC + raltegravir (RAL), sekiz (%9) tenofovir alafenamid/emtrisitabin + elvitegravir/cobisitat (TAF/FTC/EVG/c), altı (%7) TDF/FTC + efavirenz (EFV), beş (%6) tenofovir alafenamid/emtrisitabin/biktegravir (TAF/FTC/BIC), dört (%5) abacavir/lamivudin/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), 11 (%13) hastada diğer çeşitli rejimler (ABC/3TC + RAL, 3TC + ZDV/EFV, TDF/FTC/EVG/c, 3TC + DTG) tedavileri kullanılmıştı (Grafik 1). Hastaların %93'ü tedaviye uyumlu oldu.

Polikliniğimizden takipli 87 HIV/AIDS olgusunun 28'inin (%32) başlangıç tedavisinde değişiklik yapıldığı gözlemlendi. Başlangıç tedavisinde değişiklik yapılan 28 hastadan ikisinde ikinci bir modifikas-



Grafik 1. Başlangıç ART rejimleri.

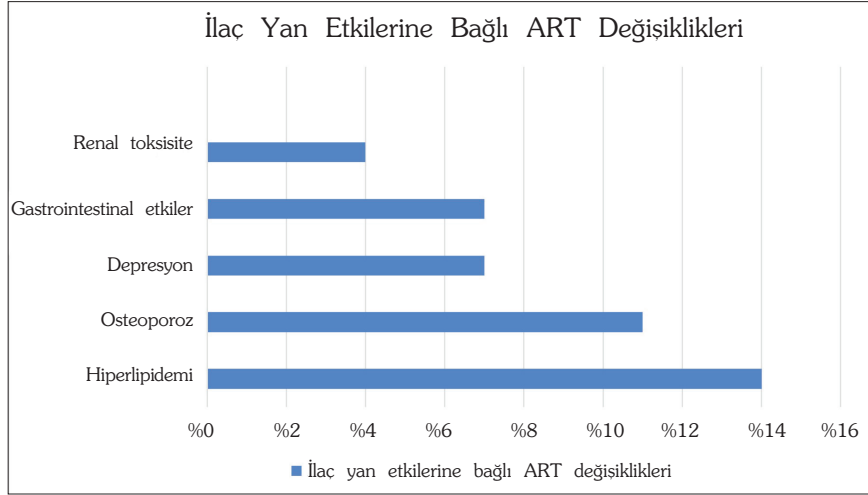


Grafik 2. Antiretroviral tedavi değişikliği nedenleri.

yon yapıldı. Hiçbir hastada üçüncü bir değişiklik yapılmadı. Tedavi değişikliği yapılan hastaların %46'sında ilaca bağlı yan etkiler (hiperlipidemi, osteoporoz, gastrointestinal yan etkiler), %25'inde hastaya bağlı nedenler (tek tablet isteği, tedaviye uyumsuzluk gibi), %18'inde virolojik yanıtızsızlık ve %11'inde ilaç direncinden dolayı değişiklik yapıldığı saptandı. Antiretroviral tedavi değişiklikleri ve nedenleri Grafik 2'de ve ilaca bağlı nedenlerle yapılan tedavi değişiklikleri Grafik 3'te görülmektedir.

Antiretroviral tedavi değişikliği yapılan hastaların %21'inde tedavi uyumsuzluğu ve hasta isteği

nedeniyle değişiklik yapıldığı görüldü. Bu hastaların hepsinde birden çok tablet içeren rejimden tek tabletli rejime geçildiği saptandı. Hastaların tedaviye uyum oranlarının %93'ten %98'e yükseldiği görüldü. İki hastada ise tek tablet rejimine geçildiği halde tedavi uyumsuzluğunun devam ettiği saptandı. Virolojik başarısızlık nedeniyle değişiklik yapılan hastaların tamamında tedavi değişikliği sonrası virolojik başarı elde edildiği belirlendi. Hastaların %71'inde tedavi değişikliği sadece bir kez yapılmıştı. Birden çok değişiklik yapılan hastaların hepsinde ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle değişiklik yapıldığı saptandı.



Grafik 3. İlaç yan etkilerine bağlı ART değişikliği nedenleri.

Başlangıç tedavisinde değişiklik yapılan hastalara bakıldığında sırasıyla en sık TDF/FTC/LPV/r (%39) ve TDF/FTC/EFV (%18) tedavisi alanlarda değişiklik yapıldığı görüldü. Hiperlipidemi nedenli ilaç değişikliği yapılan olgularda tedavilerin sıklıkla TDF (%75), LPV/r (%75) ve EVG/c (%25) temelli tedavi rejimleri olduğu, osteoporoz nedenli değişiklik yapılan tedavilerinin hepsinin TDF içerdiği saptandı. Miyokard enfarktüsü geçirdiği için tedavi değişikliği yapılan bir hasta ise TDF/FTC + LPV/r tedavisi almaktaydı.

Tedavi değişikliği sonrası hastalarda en çok kullanılan ikinci basamak tedavinin hastaların

%29'unda TDF/FTC/DTG ve %25'inde TAF/FTC/EVG/c olduğu saptandı. Hastaların en son tedavi rejimlerine bakıldığında en sık kullanılan tedaviler %43'ünde TDF/FTC/DTG, ikinci sırada TAF/FTC/EVG/c (%16) idi.

Tedavi değişikliği yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında cinsiyet, medeni durum, düzenli takibe gelme ve komorbid hastalığı bulunma açısından anlamlı fark olmadığı görüldü. ART değişikliği yapılması ile hastalık yılı ilişkili bulunup hastalık yılı arttıkça ART değişikliği yapılma oranının da arttığı saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ile ART değişikliklerinin karşılaştırılması [n (%)]

Hastaların demografik özellikleri	ART Değişikliği		p	
	Evet n (%)	Hayır n (%)		
Cinsiyet	Kadın	6 (31)	9 (69)	0.646
	Erkek	24 (38)	40 (62)	
Medeni durum	Evli	14 (41)	20 (59)	0.580
	Bekar	6 (33)	12 (67)	
Düzenli takip	Evet	26 (37)	45 (63)	0.535
	Hayır	0 (0)	2 (100)	
Komorbidite varlığı	Evet	9 (53)	8 (47)	0.107
	Hayır	19 (32)	41 (68)	
Hastalık yılı	1 yıldan az	0 (0)	11 (100)	<0.001
	1-5 yıl	7 (22)	25 (78)	
	5-10 yıl	14 (61)	9 (39)	
	10 yıldan fazla	7 (64)	4 (36)	

TARTIŞMA

Antiretroviral tedavideki gelişmeler ile AIDS ile ilişkili morbidite ve mortalite ciddi oranda azalmış, HIV pozitif hastaların prognozu önemli ölçüde değişmiştir. ART'nin amacı, HIV replikasyonunu baskılayarak viral yükü saptanamaz düzeyde tutmak, CD4+ T lenfosit sayısını artırarak bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını iyileştirmek ve bulaştırıcılığı ortadan kaldırmaktır^[5]. Günümüzde kullanılmakta olan güçlü tedavi rejimleri ile ART amacına ulaşmaktadır ancak HIV tedavisinde ART'nin başarısı tek başına yeterli değildir. Tedaviye uyum, komorbiditeler, ART'nin yan etkileri ve direnç gelişimi tedavi başarısının ve devamlılığının önündeki en önemli engellerdir ve zaman zaman tedavi değişikliği yapılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda polikliniğimizde takipli hastaların yaklaşık üçte birinde çeşitli nedenlerle tedavi rejiminin değiştirildiği ve bunun yarıya yakınının ilaca bağlı yan etkiler sebebiyle, dörtte birinin de hastaya bağlı nedenlerden (tek tablet isteği, tedaviye uyumsuzluk gibi) yapıldığı tespit edilmiştir. Virolojik yanıtızlık ve tedaviye direnç ise tedavi değişikliği nedenleri arasında çok daha düşük oranlarla yer almıştır. Ülkemizde bu konuda yapılmış az sayıda yayında, tedavi değişikliği oranları %11.6 ile %33.8 arasında değişmektedir^[2,7]. Oranlar arasındaki bu bariz farklılık, farklı kohortlarda kohortun kapsadığı tarihlerde kılavuzlar tarafından önerilen birinci basamak tedavi rejimlerinin farklı olmasına bağlanabilir.

Yıllardır başlangıç antiretroviral tedavisi tipik olarak, iki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) içeren omurga tedavisinin yanına bir non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), bir proteaz inhibitörü (PI) veya bir integraz inhibitörü (INSTI) ilacın eklenmesinden oluşmaktaydı^[7]. Son yıllarda ise integraz inhibitörleri omurga tedavisinde yer almaya başlamış ve ikili tedavi seçenekleri de gündeme gelmiştir^[8].

Çalışmamızda 2017 yılı öncesinde başlanan tedavilerde en sık kullanılan rejimlerin TDF/FTC/LPV/r veya TDF/FTC/EFV olduğu görülmüştür. Ülkemizden benzer tarihleri kapsayan bir başka çalışmada da başlangıç tedavisinde aynı rejimlerin tercih edilmiş olduğu dikkat çekmektedir^[9]. Bunun temel nedeni, o yıllardaki HIV tedavi rehberlerin-

de ilk tercih ART için iki NRTI içeren omurga tedavisinin yanına bir NNRTI veya bir PI eklenmesi önerisinin bulunmasıdır^[10].

ART tüm ilaçlar gibi olumlu etkilerinin yanında istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Artan kardiyovasküler risk, hiperlipidemi, renal toksisite, osteoporoz, santral sinir sistemi yan etkileri ve ilaç etkileşimleri bazı hastalarda tedavi değişikliği gerektirecek düzeylerde olabilmektedir. Bizim çalışmamız da dahil olacak şekilde tüm çalışmalarda ortak olan özellik, antiretroviral tedavi değişikliğinin başlıca nedeninin ilaca bağlı yan etkiler olmasıdır. Burada da yine tarihsel bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin birinci kuşak PI ve NNRTI grubu ilaçların ağırlıklı olarak tercih edildiği nispeten eski tarihli bir çalışmada, olguların %72'sinde antiretroviral ilaçlara bağlı yan etki gözlenmesine rağmen olguların sadece %7.6'sında ilaç değişikliği yapılmıştır^[11]. Bunun temel nedeni, o yıllarda çok az sayıda ilaç seçeneğinin bulunmasıdır. Buna karşılık, ilaç seçeneklerinin fazlalığı daha yakın tarihli çalışmalarda, intolerans/toksisite nedeniyle ilaç değişikliği oranlarının %40 ve üzerine çıktığı dikkati çekmektedir^[2,6].

Yine çalışmaların kapsadığı tarihlere bağlı olarak, ilaç değişikliğine en sık yol açan toksisite nedenleri değişkenlik göstermektedir. Nispeten eski tarihli çalışmalarda en sık neden, birinci kuşak NNRTI kullanımının ön planda olması nedeniyle nöropsikiyatrik yan etkiler iken^[11], daha yakın tarihli çalışmalarda, bizim çalışmamızda da gözlemlendiği gibi hiperlipidemi, nefrotoksisite ve gastrointestinal yan etkiler daha ön plana çıkmaktadır^[6]. ART'nin hiperlipidemiye neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir^[12]. Özellikle de en sık ritonavir olmak üzere, PI grubu ilaçlar ve NNRTI grubundan EFV'nin dislipidemi yapıcı etkisi vardır^[13] ve dislipidemi bazen ilaç değişikliğini gerektirecek düzeyde olabilir. Ayrıca PI grubu ilaçların, uzun vadeli kullanımda miyokard enfarktüsü gelişme riskini artırdığı da gösterilmiştir^[14]. Kendi çalışmamızda da benzer şekilde, yan etkiler nedeniyle ART değişikliklerinden en sık sorumlu olan tedavi rejimlerinin sırasıyla LPV/r ve EFV içeren rejimler olduğu görülmüştür ve bir hastada miyokard enfarktüsü gelişmesi nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştır.

ART önerileri yeni tedavilerin ortaya çıkması ve biriken tecrübelerle yıllar içinde güncellenerek değişmektedir. Son yayımlanan rehberlerde INSTI temelli tedavi rejimleri ilk tercihte ART olarak öne çıkmaktadır^[15]. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, intolerans/toksisite nedeniyle ilaç değişikliğinin, integras inhibitörü (INSTI) grubu ilaçlar içeren rejimlerde, NNRTI ve PI içeren rejimlere kıyasla anlamlı ölçüde daha nadir olduğu gösterilmiştir^[2]. Ayrıca INSTI grubu ilaçlar, özellikle de raltegravir ve dolutegravir, lipid profili üzerindeki nötr etkileri nedeniyle dislipidemi nedeniyle yapılan ilaç değişikliklerinde birinci sırada tercih edilir olmuştur. İspanya'da ART değişikliklerinin nedenini inceleyen bir çalışmada, başlangıç tedavisinde en çok kullanılan rejim 2 NRTI+1 NNRTI iken, modifikasyondan sonra 2 NRTI+1 INSTI (%40.2) kombinasyonunun birinci sıraya yükseldiği dikkat çekmiştir. Bununla uyumlu olarak çalışmamızda tedavi değişikliği sonrası en sık başlanan tedavi rejiminin TDF/FTC/DTG (%44) olduğu saptanmıştır. Özellikle de NRTI+NNRTI rejimi alan ve virolojik başarısızlık öyküsü olan hastalarda DTG temelli tedavi rejimlerine geçildiği görülmüştür. Çalışmamızda tedavi değişikliklerinde TAF/FTC/EVG/c (%16) ikinci sırada yer almaktadır ve çoğunlukla hastaların isteği üzerine ve özellikle tedaviye uyumsuz hastalarda başladığı gözlenmiştir. Hastaların tek tablet isteme nedenlerinin başında kullanım kolaylığı gelmektedir. Çalışmamızda tedaviye uyumsuz hastalarda tek tabletlı rejime geçildikten sonra tedavi uyumunun belirgin şekilde arttığı görülmüştür (%98).

Son yıllarda, tedavinin basitleştirilmesi, tedavi değişikliği nedenleri arasında giderek daha sık yer almaya başlamıştır. Ülkemizden yakın tarihli bir çalışmada, yıllar içinde toksisite nedeniyle tedaviyi bırakma oranı azalırken tedaviyi basitleştirmek amacıyla rejimin daha sık değiştirildiği bildirilmiştir. Virolojik başarısızlık nedeniyle tedavi değişikliği ise yıllar içinde önemli ölçüde azalmıştır^[2]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da son yıllarda tanı alan ve ART'ye başlanan hastalarda, uzun süredir tedavi alan hastalara kıyasla daha az tedavi değişikliği yapıldığı görülmüştür. Bunun en olası nedeni, son yıllarda kullanıma sunulan ilaçların, özellikle de INSTI grubu ilaçların, geçmişte

kullanılan ilaçlara göre toksisitelerinin daha az ve kullanımlarının daha kolay olmasıdır.

Çalışmamızda yan etki nedeniyle yapılan ilaç değişikliklerinde yıllar içinde değişim olduğu, daha uzun süreli tedavi alan hastalarda sıklıkla kümülatif etkiye bağlı yan etkileri, direnç ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle değişiklikler yapıldığı görülmüştür. Özellikle uzun yıllar TDF temelli tedavi rejimi alan hastalarda kemik mineral dansitesinde düşüş ve renal toksisiteye bağlı ilaç değişikliği yapıldığı görülmüştür. Tenofovir ve diğer antiretroviral ajanlara kümülatif maruz kalmayla ilişkili osteoporotik kırık riskinin değerlendirildiği bir çalışmada, TDF'ye maruz kalmanın osteoporotik kırık riskini artırdığı bildirilmiştir. Proteaz inhibitörleri arasında ise yalnızca LPV/r'nin osteoporotik kırık riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca, osteoporotik kırık riski açısından TDF ve PI arasında bir etkileşim olduğu, hem TDF'ye hem de PI'ye eş zamanlı maruz kalmanın, PI olmaksızın TDF'ye veya TDF olmaksızın PI'ye maruz kalmaya göre daha fazla osteoporotik kırık riski oluşturduğu bulunmuştur^[16].

Çalışmamızda tedavi değişikliği yapılan hastalarda hiç ikili tedavi seçeneği kullanılmadığı saptanmıştır. Özellikle TAF/FTC/ETG/c rejimi alan, hiperlipidemisi ve renal toksisitesi olan bir hastada 3TC/DTG tedavisine geçilmesi planlanmış ancak hastanın tek tableten iki ilaçlı rejime geçişi kabul etmemesi üzerine tedavi TAF/FTC/BIC olarak değiştirilmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Bu yüzden istatistiksel analiz sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerekmektedir. Ülkemizde antiretroviral tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri ve antiretroviral rejim değişikliğinin nedenlerine ilişkin yayın sayısı az olmakla bu konudaki veriler biriktirmektedir. Her ne kadar yeni ilaçlar ve rejimler kullanıma sunulmuş olsa da başlangıç tedavisine karar vermeden önce olgunun her yönüyle iyi değerlendirilmesi ve yakın takip edilmesi önemlidir.

SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda hastanemizde HIV pozitif hastalarda ART değişikliğinin en sık nedeninin ilaca bağlı yan etkiler ve hasta uyumsuzluğu olduğunu gördük. Bu değişikliklere neden olan

risk faktörlerini önceden bilmek ve buna göre tercih yapmak uygun ART rejiminin seçilmesine katkıda bulunabilir. Tedavide kullandığımız ilaçların daha düşük dozda kullanılan yeni formlarının geliştirilmesi ve tek tablet rejimlerinin tercih edilmesi, ilaca bağlı yan etkileri azaltmak ve hasta uyumunu artırmak açısından önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

Araştırma retrospektif kohort olarak tasarlandı. Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Karar No: 2021/135, Tarih: 24.05.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Nİ, YÇ

Analiz/Yorum: EÇ, BT, YÇ

Veri sağlama: DY, BT

Yazım: Nİ, EÇ, DY

Gözden Geçirme ve Düzeltme: DY, BT, EÇ

Onaylama: Nİ, YÇ

KAYNAKLAR

1. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28:371-402. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
2. Korten V, Gökgin D, Eren G, Yıldırım T, Gencer S, Eraksoy H, et al. HIV-TR Study Group. Trends and factors associated with modification or discontinuation of the initial antiretroviral regimen during the first year of treatment in the Turkish HIV-TR Cohort, 2011-2017. *AIDS Res Ther* 2021;18:4. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00328-6>
3. Menendez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2022;43:16-29. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.10.004>
4. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, Freiberg MS, Gilbert C, Oursler KK, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected vs uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2015;60:627-38. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu869>
5. Tadesse WT, Mekonnen AB, Tesfaye WH, Tadesse YT. Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: A cross sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:32. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-32>
6. Evlice O, Başaran S, Şimşek-Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt H ve ark. İnsan immün yetmezlik virüsü ile infekte hastalarda eşlik eden hastalıklar, antiretroviral tedavi gelişimleri ve ilaç yan etkileri. *Klimik Derg* 2020;33:241-7.
7. Johnson SC. Antiretroviral therapy for HIV infection: When to initiate therapy, which regimen to use, and how to monitor patients on therapy. *Top Antivir Med* 2016;23:161-7.
8. European AIDS Clinical Society. Guidelines v11.0. October 2021.
9. Benli A, Başaran S, Yavuz S, Çağatay A, Öncül O, Özsüt H ve ark. Daha önce tedavi görmemiş HIV-pozitif hastalarda kullanılan antiretroviral tedavi rejimlerinin virolojik yanıt, immünolojik yanıt ve istenmeyen etkiler açısından karşılaştırılması. *2018 Klimik Derg* 2018;31:94-100.
10. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines v8. October 2015.
11. Karaosmanoğlu-Kumbasar H, Aydın Ö, Özyiğit F, İnce E, Korkusuz R, Özcan N. Antiretroviral tedavi ile ilişkili yan etkiler: 260 HIV/AIDS olgusunun değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg* 2013;6:118-21. <https://doi.org/10.5505/ptd.2013.21033>
12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.052>
13. İnan A. HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilişkili metabolik sorunlar. *Türk HIV AIDS Derg* 2006;9:104-11.
14. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479-86. <https://doi.org/10.1097/00002030-200311210-00010>
15. European AIDS Clinical Society. Guidelines: Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe, 2019.
16. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26:825-31. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835192ae>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Yasemin ÇAKIR

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Yozgat-Türkiye

E-posta: yasemincakir2553@gmail.com