

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV /AIDS HASTALARINDA ANTI-RETROVİRAL TEDAVİ
UYUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Hanife Nur KARAKOÇ

TRABZON - 2019

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV /AIDS HASTALARINDA ANTI-RETROVİRAL TEDAVİ
UYUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Hanife Nur KARAKOÇ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Selçuk KAYA

TRABZON - 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum, her konuda desteğini gördüğüm, saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İftihar KÖKSAL'a, tezimin hazırlanmasının tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Selçuk KAYA'ya, güler yüzü ve yardımsever kişiliği ile sürekli yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Gürdal YILMAZ'a, asistanlık eğitimimizin bir kısmında çalışma fırsatı yakaladığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet KALKAN'a, eğitimimizin ikinci yılında ailemize katılan, sürekli dertlerimizi paylaştığımız, cefamızı çeken ablamız gibi sevdiğimiz Dr. Öğretim Üyesi Firdevs AKSOY'a, zorlu günlerimizi birlikte geçirdiğimiz, uyumlu çalışma ortamıyla unutulmaz anlar yaşadığımız değerli arkadaşlarım Dr. Serhat ATALAR'a, Dr. Nurten Nur AYDIN'a, Dr. Murat AYDIN'a, Dr Nagehan ELMAS'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hanife Nur KARAKOÇ

ÖZET

HIV/AIDS Hastalarında Anti-Retroviral Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler

Giriş: Antiretroviral tedaviye uyum HIV enfeksiyonunun tedavisinde başarılı olmak için kritik noktadır. Uyum tanımlayan kabul görmüş ortak bir görüş mevcut değildir. Tedavi uyumunu belirlemek için hasta beyanı sık kullanılan yöntemler arasındadır. Bu tez çalışmasında, hastalarımızın yüksek etkinlikli antiretroviral tedaviye uyum oranını incelemek ve tedavi uyumunu artırmak için ilişkili faktörlerin tanımlanıp uyumunun artırılması için nelerin yapılabileceğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: 2017/216 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Ocak 2018–31 Temmuz 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran HIV/AIDS tanısıyla takipli, en az 3 ay (3-216) ART kullanım öyküsü olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, olası bulaş yolları, başvuru nedenleri, klinik özellikleri, komorbid hastalıkları, başlanan tedaviler ve bunlara ait yan etkileri, kullanmakta olduğu ek tedaviler, klinik ve laboratuvar bulguları, duyu durumları incelenerek uyuma etkisi araştırıldı. Hastaların tedavi uyumu hasta beyanına dayanarak, Uyum Değerlendirme Merkezi (Center for Adherence Support Evaluation) kriterleri kullanılarak hazırlanan CASE uyum testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın %72,2'si erkek, %27,8'i kadındı. Hastaların ortalama yaşları $44,9 \pm 14,8$ 'di. Hastalarımızın % 59,7' si tedaviye uyumlu olarak tanımlandı. Hastalarımızın %83,3'ü tek tablet olan tedavi rejimleri kullanmakta idi. En sık kullanılan kombinasyon tenofovir alafenamide + emtrisitabin + elvitegravir/kobisistat idi. Hastaların yaşı, eğitim durumu, takip aralığı, duyu durumu, keyif verici madde kullanımı, ek hastalıkları tedavi uyumunu etkiler iken cinsiyeti, medeni hali, yaşadığı yeri, mesleki durumu, bulaş yolu, yurt dışı ziyareti, sigara/alkol kullanımı, ko-enfeksiyon varlığı, kullandığı ART rejimi, ART süresi, ek tedavileri, ilaç yan etkisi, HIV RNA düzeyi, mutlak CD4 sayısının tedavi uyumuna anlamlı etkisi bulunmadı.

Sonuç olarak; HIV enfeksiyonunda olduğu gibi, sürekli ilaç kullanılması gereken kronik hastalıkların tedavi başarısında ilaç uyumu çok önemlidir.

Çalışmamızda uyumu etkileyen faktörlerden bazılarının değiştirilemeyeceği ancak değiştirebilir faktörlere yönelik uyumu artırmak için yapılacak çalışmaların uyumu artıracığı sonucuna varılmıştır.



SUMMARY

Factors Associated with Adherence of Anti-Retroviral Therapy on HIV / AIDS Patients

Background/Aim: Adherence of antiretroviral therapy is critical to succeed in the treatment of HIV infection. There is no approved opinion for the definition of adherence. Patient declaration is one of the commonly used methods to determine treatment compliance. In this study, we aimed to investigate the compliance rate of our patients with high-efficacy antiretroviral therapy, identify factors related to compliance to improve treatment compliance and determine what can be done to increase compliance.

Materials and Methods: After the approval of the ethics committee, it is protocol number 2017/2016, 72 volunteer patients who are diagnosis with HIV / AIDS and have history of ART use for at least 3 months (3-216) admitted to the outpatient clinic between 1 January 2018 and 31 July 2018 were included in the study. The sociodemographic characteristics of the patients, the possible transmission routes of the disease, the reasons for admission, clinical features, comorbid diseases, the treatments initiated and their side effects, additional treatments, clinical and laboratory findings, and mood were evaluated. Treatment compliance was determined on the basis of patient declaration. The compliance test was conducted using the Center for Adherence Support Evaluation criteria.

Results: The mean age of the patients was 44 years, 72,2 % were male, 27,8 % were female, 59.7% of our patients were defined as treatment compatible. Eighty-three percent of our patient were used single tablet treatment regimens and the most commonly used combination was tenofovir alafenamide + emtricitabine + elvitegravir / cobisistate. Age, educational status, follow-up interval, depressive mood, substance abuse, comorbidities were statistically associated with medication adherence but gender, marital status, place of residence, occupational status, transmission route, visiting abroad , smoking / alcohol use, co-infection, ART regimen, ART duration, additional treatments, drug side effects, HIV RNA level, absolute CD4 count were not statistically associated with medication adherence.

As in HIV infection, medication compliance is very important in the success of treatment of chronic diseases that require continuous medication. In our study, it was concluded that some of the factors that affect compliance cannot be changed, but the studies to increase compliance to changeable factors will increase compliance.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Virüsün Özellikleri.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Bulaş Yolları	8
2.3.1. Cinsel Yolla Bulaş	9
2.3.2. Kan-Kan Ürünleri ile Bulaş	9
2.3.3. İntravenöz ilaç kullanımı ile bulaş.....	9
2.3.4. Vertikal Bulaş	9
2.3.5. Sağlık Personeline Bulaş	10
2.4. Klinik.....	10
2.4.1. Viral bulaş.....	14
2.4.2. Erken HIV Enfeksiyonu.....	14
2.4.3. Serokonversiyon	15
2.4.4. Kronik HIV Enfeksiyonu.....	15
2.4.5. Asemptomatik Dönem	16
2.4.6. Erken Semptomatik Dönem.....	16
2.4.7. Ciddi İmmünsüpressif Dönem (AIDS) ve İleri Evre	16
2.5. Tanı.....	17
2.6. Tedavi.....	22
2.6.1. Nükleozid-Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI).....	24
2.6.2. Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)	24

2.6.3. Proteaz İnhibitörleri (PI).....	25
2.6.4. Giriş İnhibitörleri	25
2.6.5. Füzyon inhibitörleri (Fİ).....	25
2.6.6. İntegraz İnhibitörleri (İİ).....	26
2.7. Korunma.....	27
2.8. Tedavi Uyumu.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	51
6.1. Sonuçlar.....	51
6.2. Öneriler.....	52
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	: Abakavir
AHI:	Akut HIV enfeksiyonu
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome/ Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu
APV	: Amprenavir
ART	: Antiretroviral tedavi
ARS	: Akut retroviral sendrom
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudin
BDNA	: Branched DNA testing
BHIVA	: British HIV Association
BIC	: Bictegravir
CA	: kapsit
CCR5	: C-C kemokin reseptör tip 5
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CMV	: Sitomegalovirüs
CXCR4	: C-X-C kemokin reseptör tip 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ddI	: Didanozin
ddC	: Zalsitabin
DHHS	: Department of Health and Human Services
DLV	: Delavirdin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
d4T	: Stavudin
DRV	: Darunavir
DTG	: Dolutegravir
EACS	: European AIDS Clinical Society
EBV	: Epstein-Barr virüs
ECDC	: Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (
EFV	: Efavirenz

ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ETV	: Etravirin
EVG	: Elvitegravir
FPV	: Fosamprenavir
Fİ	: Füzyon inhibitörleri
FTC	: Emtrisitabin
Gİ	: Giriş inhibitörleri
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IDV	: İndinavir
İNİ	: İntegraz İnhibitörleri
Ig	: İmmünglobülin
ITP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
LPV	: Lopinavir
M	: Makrofaj
MA	: Matriks
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MVC	: Maravirok
mm	: Milimetreküp
NASBA	: Nucleic Acid Sequence Based Amplification
NAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NFV	: Nelfinavir
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NK	: natural killer hücreler
NNRTI	: Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri
NRTI	: Nükleozid-Nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri
NVP	: Nevirapin
PCP	: Pneumocystis carinii pnömonisi

PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEP	:Post-exposure Prophylaxis
PGL	: Jeneralize persistan lenfadenopati
PI	: Proteaz İnhibitörleri
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
PrEp	:Pre-exposure Prophylaxis
RAL	: Raltegravir
RNA	: Ribonükleik asit
RPV	: Rilpivirin
RT	: Reverse transkriptaz
RTV	: Ritonavir
SQV	: Sakinavir
T	: Lenfosit
TB	: Tüberküloz
TCL	: T-hücre serisi
TDF	: Tenofovir disoproksil fumarat
TAF	: Tenofovir alafenamid
TMA	: Transcription Mediated Amplification
T20	: Enfuvirtid
TPV	: Tipranavir
TORCH	: Toksoplazma,rubella, Sitomegalovirüs
UNAIDS	: The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS
WB	: Western blot
ZDV	: Zidovudin
3TC	: Lamivudin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. HIV-1 Genomu	3
Şekil 2. Virüsün Replikasyon Döngüsü	4
Şekil 3. Tanı Testlerinin Pozitifleşme Süreleri	18
Şekil 4. HIV Enfeksiyonu Tarama ve Doğrulamasına Yönelik Ulusal Algoritma ...	21
Şekil 5. İlaçların Etki Mekanizmaları	24
Şekil 6. Uyum Değerlendirme testi (Center for Adherence Support Evaluation questionnaire).....	31
Şekil 7. Hamilton Depresyon Ölçeği	34

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Dünyada Vakalarının Bölgelere Göre Dağılımları	6
Tablo 2. HIV/AIDS’li Vaka Sayıları	7
Tablo 3. Sağlık Bakanlığı 1985-2018 Yılı Verilerine Göre Olası Bulaş Yollarına Göre HIV/AIDS Vakalarının Dağılımı	8
Tablo 4. CDC 2014 Yılında Düzenlediği HIV/AIDS Evreleme Sistemi	11
Tablo 5. AIDS Tanımlayıcı Durumlar	12
Tablo 6. DSÖ’nün 2007 Yılında Revize Edilen HIV/AIDS Klinik Sınıflaması	13
Tablo 7. CD4 Sayısına Göre Beklenen AIDS İlişkili Hastalıklar	17
Tablo 8. ELISA Testleri İle Yalancı Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri	19
Tablo 9. Günümüzde Kullanılmakta Olan ART Rejimleri	23
Tablo 10. DHHS Rehberinin Naif Hastalarda Önerilen Tedavi Rejimleri	26
Tablo 11. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı ve Uyuma Etkisi ..	38
Tablo 12. Tedavi Rejimi Uyum İlişkisi	40

GRAFİKLER

Sayfa No

Grafik 1. Hastaların Tedavi Uyumu-Yaş Aralığı Dağılımı..... 35



1. GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) bağışık yetmezlik sendromunun etkenidir. 1970'lerin sonu ile 1980'lerin başında, sağlıklı kişilerin immün sistem fonksiyon bozukluk semptomlarıyla başvurması sonucu ortaya çıkmıştır. Lenfadenopati, fırsatçı enfeksiyonlar, çeşitli kanser türleri ile ilişkilendirilmiş olup periferik kanda CD4+T-lenfositleri hedef almaktadır (1). Hastalıkla ilgili ilk serolojik kanıtlar 1976 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyetinde bulunmuş, önceden sağlıklı bireylerde Kaposi sarkomu ve *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carini*) pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonların sıklığındaki artışla dikkat çekmiştir. Hastalık 1981 yılında Kontrol ve Koruma Merkezleri (Centres for Disease Control and Prevention; CDC) tarafından duyurulmuştur. HIV enfekte hücrelerin CD4 T hücreler ile kaynaşması virüsün yayılmasını sağlar. Viremi sonrası beyin, dalak, lenf nodu gibi organlara yayılır. Hastalığın kontamine kan ürünleri, damar içi ilaç kullanımı veya cinsel ilişki ile bulaştığı düşünülmüştür. HIV enfeksiyonunda bulaştan sonra akut enfeksiyon, asemptomatik dönem ve sistemik hastalık evreleri görülür (2,3).

HIV enfeksiyonu CD4 T lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerini enfekte ederek hücresel tipte bağışıklık başta olmak üzere bağışıklık sisteminde defektlere yol açar. Hastalığın ileri dönemlerinde fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. İlk tanımlandığı yıllarda ölümcül bir hastalık olarak bilinen HIV/AIDS günümüzde erken tanı ve etkin tedavi seçenekleri ile kronik bir hastalık olma yolunda önemli yol katetmiştir. Ancak tüm dünyada özellikle genç nüfusta sıklığının artmasıyla halk sağlığı problemi olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Yaklaşık 36,9 milyon kişi HIV/AIDS ile yaşamaktadır. Ülkemizde de benzer şekilde Sağlık Bakanlığımız verilerine göre 20293 kişi HIV/AIDS tanısı almıştır (4, 5). Yüksek etkinlikli antiretroviral tedavilerin (Highly Active Antiretroviral Therapy) kullanıma girmesiyle, HIV ile enfekte hastalarda morbidite ve mortalitenin etkili bir şekilde azaltılabildiği görülmüştür (6). Ancak tedavi başarısını etkileyen faktörlerden belki de en önemlisi hastaların tedaviye olan uyumdur. Tedavi uyumunu tanımlamak için kabul görmüş ortak bir görüş yoktur. Tedavi uyumundan söz edebilmek için reçete edilmiş ilaçların %95' inin kullanılması gerekmektedir. Uyumu belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

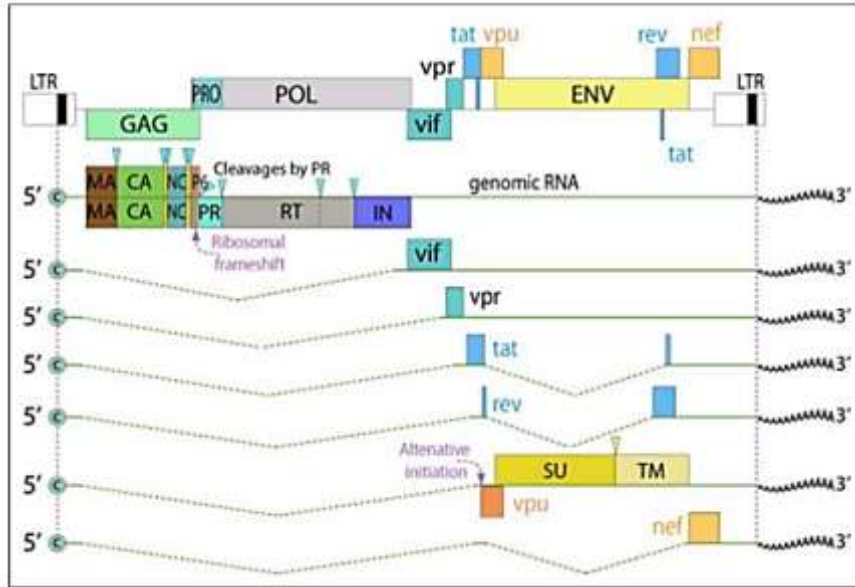
Hasta beyanı, hap sayımı, eczane kayıtlarının denetlenmesi, kan ilaç seviyesinin ölçülmesi, viral yük tayini gibi yöntemler bunlardan bazılarıdır (7). Tedavi uyumu demografik özellikler, depresyon, tedavi karmaşıklığı, ilaç yan etkisi, bakım veren ve hasta arasındaki ilişki gibi birçok parametreden etkilenmektedir (7). Tedaviye uyumu kötü olan hastalarda, tedavi başarısızlığı, düşünlük, AIDS'e daha hızlı ilerleme, ilaca dirençli HIV suşlarının ortaya çıkması ve ölüm görülebilir. Ülkemizde ART uyumu ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında HIV/AIDS tanılı hastalarımızın ART uyumunu değerlendirmek ve literatür eşliğinde uyumu etkileyebilecek faktörlerin irdelenip klinisyenlere ışık tutulması ve ülke verilerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

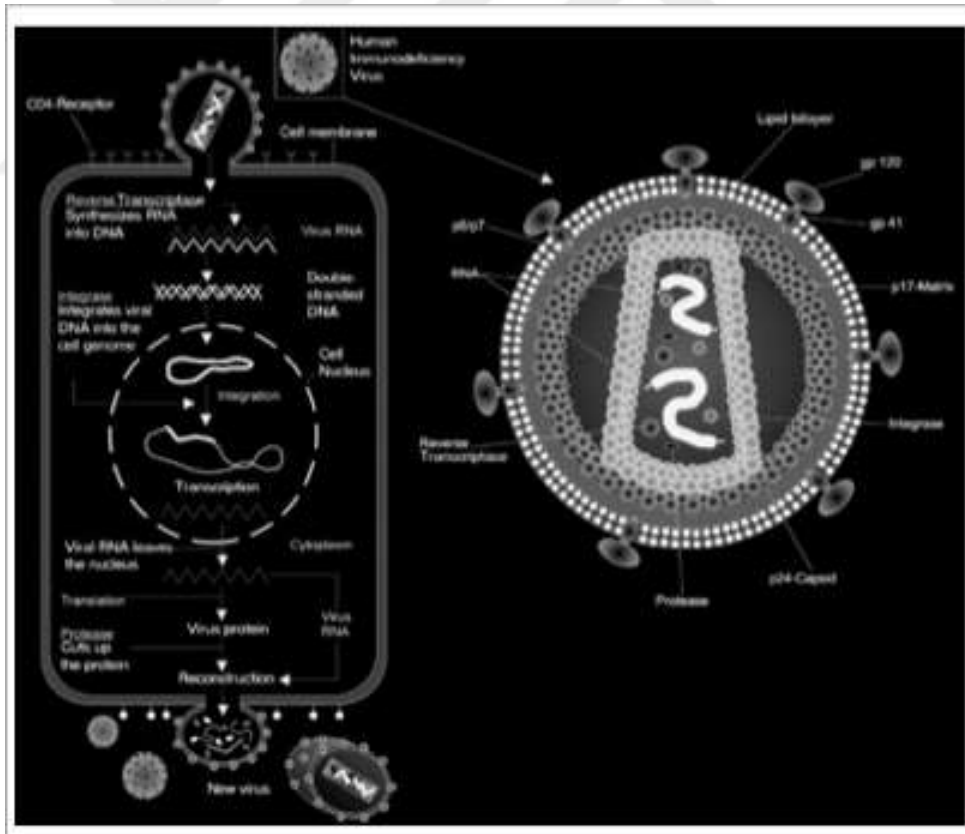
2.1. Virüsün Özellikleri

HIV pozitif polariteli zarflı bir RNA virüsüdür. Reverse transkriptaz aktivitesi olmasıyla Retroviridae ailesi içinde, proviral DNA'sının dizisi nedeniyle de Lentivirüs cinsinde yer almaktadır. Olgun viral partiküllerin çapı 100-150 nm'dir, lipid zarf ile çevrilidir. HIV'in üç farklı gen bölgesi bulunmaktadır. Bunlar düzenleyici genler (rev, tat, nef), yapısal genler (pol, gag, env) ve yardımcı genlerdir (vif, vpu, vpr, vpx). Bu genlerden en önemlileri olanlardan pol geni, virion enzimlerini, gag geni p24'ün oluşumundan sorumlu proteinleri; env geni virüsün konak hücre reseptörlerine tutunması sağlayan glikoproteinleri kodlar. Nef geni ise virüs ile enfekte olan hücrelerin sitotoksik T lenfositler ve natural killer (NK) hücreler tarafından tanınıp öldürülmesini engellemektedir. Env geni tarafından üretilen gp120 proteini virüsün konak hücre yüzeyindeki CD4 reseptör ve koreseptörlere tutunmasını sağlamaktadır (8). HIV-1 ve HIV-2'nin genomik dizilimi birbirine benzerdir. HIV-1 vpu genini, HIV-2 vpx genini farklı olarak taşımaktadır (1,8). Yapısal proteinler ve enzimler poliprotein öncüller şeklinde sentezlenir. HIV-1 genomu yapısı, düzenleyici ve aksesuar proteinleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. HIV-1 Genomu

HIV çoğalma döngüsü, virüs partikülerinin zarf proteini gp120/41 ile duyarlı hücrelerin yüzeyindeki CD4 moleküllerine bağlanması ile başlar. CD4 reseptörleri T lenfosit yüzeyinde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve diğer antijen sunan hücrelerde bulunmaktadır (9). Hücreye giriş ve membran füzyonu için ko-reseptörler ile etkileşim gereklidir. Ko-reseptörler, CC veya CXC ailelerine ait kemokin reseptörleridir. CXCR4 ve CCR5 reseptörleri fizyolojik önemi olan ko-reseptörlerdir (1,9). Makrofaj tropik virüs R5, T hücre tropik virüs X4 olarak bilinmektedir (10). CXCR4 reseptörlerini kullanan ve X4 olarak bilinen virüsler T-hücre serisi (TCL) tropiktirler, sinsisyum oluşturarak sitopatik etki gösterirler, replikasyon hızları yüksektir. CCR5 reseptörlerini kullanan izolatlar makrofaj (M) tropiktirler. R5 olarak isimlendirilen bu suşlar sinsisyum oluşturmazlar ve replikasyon hızları düşüktür. Enfeksiyonun erken evrelerinde R5 virüsler baskındır (1). Virüsün replikasyon döngüsü Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Virüsün Replikasyon Döngüsü

HIV enfekte hücrelerin CD4 T hücreler ile kaynaşması virüsün yayılmasını sağlar. Mukozal temastan 2 gün sonra bölgesel lenf bezlerinde, 5. günde kanda HIV tespit edilebilir. Viremi sonrası beyin, dalak, lenf nodu gibi organlara yayılır (10).

2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada 2017 yılında yaklaşık 36,9 milyon kişinin HIV/AIDS ile yaşadığı, 1,8 milyon kişinin HIV/AIDS ile yeni enfekte olduğu, 21.7 milyon kişinin ART ulaşabildiği ve 940.000 kişininde AIDS ilişkili nedenler ile öldüğü UNAIDS'in 2018 küresel rapor verilerine göre tahmin edilmektedir. 15 yaş altı çocuklarda HIV/AIDS ile birlikte yaşayanların sayısının 1.8 milyon, yeni enfekte çocuk sayısının 180 000 ve AIDS ilişkili hastalıklar nedeni ile olan ölümlerin 110 000 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. İlk tanımlandığı yıllardan günümüze tanı alan hastalarda artış görülmektedir (4, 11). Tüm dünyada HIV ile enfekte insanların çoğunluğu Sahra Altı Afrika'da yaşamaktadır. Bu bölge HIV/AIDS salgınının en yüksek olduğu bölgedir (12).

Bu verilere göre yeni enfekte ve AIDS ilişkili ölümlerde azalma olduğu ifade edilmekle birlikte HIV/AIDS ile birlikte yaşayan kişilerin sayısında artış olduğu görülmektedir. Tedaviye ulaşım imkanlarında önceki yıllara göre artışı olmasına rağmen yaklaşık 15.2 milyon kişi tedavi seçeneklerine ulaşamamaktadır (4). Dünyada vakaların bölgelere göre dağılımı tablo 1'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Dünyada Vakaların Bölgelere Göre Dağılımları

	HIV ile enfekte kişi sayısı	Yeni enfekte kişi sayısı	AIDS ilişkili ölüm sayısı
Doğu ve Güney Afrika	19.6 milyon [17.5 milyon –22.0 milyon]	800 000 [650 000–1.0 milyon]	380 000 [300 000–510 000]
Batı ve Orta Afrika	6.1 milyon [4.4 milyon –8.1 milyon]	370 000 [220 000–570 000]	280 000 [180 00–410 000]
Orta Doğu ve Kuzey Afrika	220 000 [150 000–300 000]	18 000 [10 000–31 000]	9800 [6400–15 000]
Asya ve Pasifik	5.2 milyon [4.1 milyon –6.7 milyon]	280 000 [210 000–390 000]	170 000 [110 000–280 000]
Latin Amerika	1.8 milyon [1.5 milyon –2.3 milyon]	100 000 [77 000–130 000]	37 000 [26 000–51 000]
Karayipler	310 000 [260 000–420 000]	15 000 [11 000–26 000]	10 000 [7100–17 000]
Doğu Avrupa ve Orta Asya	1.4 milyon [1.3 milyon –1.6 milyon]	130 000 [120 000–150 000]	34 000 [25 000–41 000]
Batı ve orta Avrupa ve Kuzey Amerika	2.2 milyon [1.9 milyon –2.4 milyon]	70 000 [57 000–84 000]	13 000 [9900–18 000]
Toplam	36.9 milyon [31.1 milyon –43.9 milyon]	1.8 milyon [1.4 milyon–2.4 milyon]	940 000 [670 000–1.3 milyon]

Ülkemizde ilk AIDS vakası 1985 yılında bildirilmiş ilerleyen yıllarda vaka sayıları artmıştır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı verilerine göre; ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından 1 Kasım 2018 tarihine kadar 18557’si HIV ile enfekte, 1736’i AIDS olmak üzere toplam 20293 vaka bildirilmiştir (1Kasım 2018 tarihi itibari ile doğrulama testi pozitif sonuçlanarak bildirim yapılan vakaları içermektedir) (5). Ekim 1985 – Mart 2018 tarihleri arasındaki toplam vaka sayıları tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. HIV/AIDS Vaka Sayıları

YILLAR (1985-2018)	HIV (+)	AIDS	TOPLAM
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	26	24	50
1992	36	29	65
1993	47	33	80
1994	48	35	83
1995	59	28	87
1996	92	35	127
1997	95	38	133
1998	82	42	124
1999	89	28	117
2000	111	46	157
2001	137	45	182
2002	136	41	177
2003	136	46	182
2004	175	58	233
2005	246	46	292
2006	253	44	297
2007	345	24	369
2008	390	53	443
2009	26	26	26
2010	36	36	36
2011	47	47	47
2012	973	95	1068
2013	1299	101	1400
2014	1909	131	2040
2015	2206	122	2328
2016	2555	103	2658
2017	3029	124	3153
2018	2122	77	2199
Toplam	18557	1736	20293

Sağlık bakanlığının 2018 verilerine göre 2199 vaka bildirilmiş olup bu hastaların 1750 (%79,6)'si erkekti. Ülkemizdeki bulaş yolları tablo 3'te verilmiş olup en sık olası bulaş yolunun heteroseksüel cinsel ilişki olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı 1985-2018 Yılı Verilerine Göre Olası Bulaş Yollarına Göre Vakaların Dağılımı

Olası Bulaş Yolu	Sayı	Yüzde
Heteroseksüel Cinsel İlişki	7150	35,10
Homoseksüel/Biseksüel cinsel ilişki	2917	14,10
Damar içi uyuşturucu kullanımı	265	1,20
Anneden bebeğe	166	0,70
Nozokomial bulaş	89	0,40
Çoklu bulaş	212	1,00
Hemofili hastası	23	0,10
Enfekte kan transfüzyonu	101	0,30
Bilinmeyen	9794	47,10
Toplam	20293	100

2.3. Bulaş Yolları

HIV/AIDS de üç ana bulaş yolu tanımlanmıştır.

1. Cinsel yolla bulaş (heteroseksüel ve homoseksüel temas)
2. Parenteral bulaş (çoğunlukla damar içi madde kullanımı)
3. Perinatal bulaş (intrauterin, doğumda ve emzirme sırasında)

Dünya genelinde HIV enfeksiyonu çoğunlukla cinsel ilişki yoluyla bulaşmaktadır. Korunmasız heteroseksüel ilişki, Sahra altı Afrika, Karayipler ve Asya'daki bazı ülkelerde HIV enfeksiyonu bulaş vakalarının çoğunluğunu oluşturmakta diğer dünya ülkelerinde ise farklılık göstermektedir (13).

Bulaş riskini viremi belirler. Partnerin immün düşkünlüğü, akut primer enfeksiyon, alıcı anal ilişki, mens döneminde seks, erkeğin sünnetsiz oluşu bulaş riskini artıran faktörler arasındadır. Bulaş yollarının dağılımı tablo 3'de gösterilmiştir (14-15).

2.3.1. Cinsel Yolla Bulaş

Dünya genelinde HIV bulaşının en sık şeklidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde heteroseksüel yolla bulaş sık görülür. Korunmasız vajinal cinsel ilişki sonrası HIV bulaş riski 5-20/10.000'dir (16). Vajinal ilişkide bulaş riski anal ilişkiye kıyasla daha azdır. Kondom kullanımıyla birlikte bulaş riski azaltılabilmektedir. Cinsel ilişkide bulaş riskini vireminin düzeyi, mikro travmalar, ilişki sıklığı, cinsel ilişkinin tipi, genital bölgede ülser lezyon varlığı, cinsel yolla bulaşan hastalık varlığı, konağın genetik faktörleri etkilemektedir (17).

2.3.2. Kan ve Kan Ürünleriyle Bulaş

HIV ile infekte kanın transfüzyonu sonucu bulaş riski %90-100'dür. Tam kan, eritrosit, trombosit, lökosit ve plasma transfüzyonu ile bulaş olmaktadır. Hiperimmün globulin, hepatit B immün globulin, Rh0 immün globulin verilmesiyle bulaş bildirilmemiştir. 1985 yılından beri, ülkemizde kan ve kan ürünleri HIV enfeksiyonu açısından taranmaktadır. Tarama amacıyla 3. kuşak ELISA ile antikor ve P24 antijen testi yapılmaktadır. Tarama testinin kullanılmasıyla bulaş riski 1/450000 ile 1/650000 ünite kan'a kadar düşmüştür (18).

2.3.3. İntravenöz ilaç Kullanımı Yoluyla Bulaş

İntravenöz ilaç kullanan kişilerde HIV ile kontamine enjektörlerin ortak kullanılmasıyla bulaş meydana gelmektedir. Bulaş oranı enjektör paylaşım sıklığı, paylaşılan kişi sayısı, bölgedeki HIV enfeksiyon sıklığı ile ilişkilidir. Türkiye'de damar içi ilaç kullanımı sonucu bulaş oranı %2,08'dir (19, 20).

2.3.4. Anneden Bebeğe Bulaş

Anneden bebeğe bulaş, intrauterin, doğum sırasında ve emzirme yolu ile olabilmektedir. Dünyada HIV ile enfekte çocukların %90'ı anneden bulaş yoluyla virüsü almıştır. Gebelik, doğum ve emzirme sırasında antiretroviral profilaksi

kullanılması bulaş riskini azaltmasına rağmen kadınların tümü profilaksiye ulaşamamaktadır (21). Ülkemizde anneden bebeğe bulaş %1,08 'dir. HIV seropozitif anne bebeğinde enfekte olma riski önlem alınmazsa %22-25 arasındadır. Anneden bebeğe bulaş annenin viral yükü, maternal CD4+ T lenfosit sayısı, fetüs ile anne kanı temasını arttıran intrapartum olaylar, plasental membran inflamasyonu, erken doğum eylemi, uzamış doğum eylemi, vajinal doğum ve uzamış membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir (22). Anneden bebeğe bulaşın azaltılması için gebelik öncesi dönemde, doğumda ve doğum sonrası antiretroviral tedavi verilmesi, sezeryan doğum yapılması ve anne sütünün verilmemesi gibi uygulamalar yapılmaktadır (23).

2.3.5. Sağlık Personeline Bulaş

Sağlık personeline kesici/delici alet yaralanmaları, kan-kan ürünlerinin bütünlüğü bozulmuş cilt ve mukozaya teması sonrasında bulaş meydana gelmektedir. Vireminin derecesi, cilt-mukoza bütünlüğü, temas süresi bulaşta önemlidir. Kesici/delici alet yaralanmaları ile bulaş riski yaklaşık %0,3'ler civarında bildirilmiştir (24). Serolojik sonuçlara bakılmaksızın potansiyel olarak tüm hastaların vücut sıvıları enfekte kabul edilmeli, standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmalıdır. Önlemlere rağmen riskli temas olmaktadır. HIV bulaş riski olması halinde en kısa sürede antiretroviral profilaksi başlanmalıdır (25).

2.4. Klinik

HIV enfeksiyonu üç ana evrede görülmektedir. Bu evreler; bulaş, erken HIV enfeksiyonu - serokonversiyon (antikor oluşması) ve kronik HIV enfeksiyonudur. Kronik HIV enfeksiyonu da; asemptomatik dönem, erken semptomatik dönem, ciddi immünsüpressif dönem (AIDS) ve ileri evre HIV enfeksiyonu olarak sınıflandırılmaktadır. HIV enfeksiyonu ve hastalığını sınıflamak için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Günümüzde kabul gören Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve CDC tarafından oluşturulan 2 farklı sınıflama bulunmaktadır.

1986 yılında CDC ilk kez HIV hastalarını 4 grupta sınıflandırmıştır (26).

Grup 1; Akut enfeksiyon

Grup 2; Aseptomatik enfeksiyon

Grup 3; Persistan generalize lenfadenopati (PGL)

Grup 4; Semptomatik hastalık

Bu sistem takiplerde kullanımı sınırlı olması nedeniyle 1993, 2008 yılında ve en son 2014 yılında laboratuvar testleri, CD4 T lenfosit sayısı ve oranı, klinik bulgular da dikkate alınarak revize edildi ve 4 grup tanımlandı (Tablo 4).

CDC sınıflamasında CD 4 sayısı önemlidir. AIDS tanımlayıcı durum olarak belirtilen hastalıklar tablo 5 de gösterilmiştir (27).

Tablo 4. CDC 2014 Yılında Düzenlediği HIV/AIDS Evreleme Sistemi

Evre	Laboratuvar bulgusu		Klinik bulgu
Evre 0	pozitif HIV testi sonucundan önceki 180 gün içinde negatif veya tanımlanamayan HIV testi sonucu	0-180 gün öncesinde veya sonrasında negatif - belirsiz test sonucu olan HIV e özgü p24 antijen veya nükleik asit (RNA-DNA) varlığı	Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
Evre 1	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu		Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
	CD4+ T-lenfosit sayısı >500 hücre /mm ³		
	CD4+ T-lenfosit oranı ≥29		
Evre 2	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu		Yok (AIDS tanımlayan durum yok)
	CD4+ T-lenfosit sayısı 200-499 hücre /mm ³		
	CD4+ T-lenfosit oranı 14-28		
Evre 3 (AIDS)	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu		Dökümente edilmiş AIDS ilişkili durum (Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu ile birlikte)
	CD4+ T-lenfosit sayısı <200 hücre /mm ³		
	CD4+ T-lenfosit oranı < 14		
Bilinmeyen	Laboratuvar onaylı HIV enfeksiyonu ve CD4+ T-lenfosit sayısı veya oranı ile ilgili bilgi yok		AIDS ilişkili durum varlığı ile ilgili bilgi yok

Tablo 5. AIDS Tanımlayıcı Durumlar

Kandida Özefajiti
Akciğer dışı kriptokok enfeksiyonu
Trakea, bronş ve akciğer kandida enfeksiyonu
Bir aydan uzun süren sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu
Kronik herpes ülserasyonları (>1 ay süren)
Herpetik bronşit/pnömoni, özofajit
Görme kaybı ile giden sitomegalovirüs retiniti
Tüberküloz enfeksiyonu (Akciğer, akciğer dışı veya yaygın) Mikobakterium avium kompleks ve M.kansai enfeksiyonları (Akciğer dışı veya yaygın)
Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PCP)
Beyin toksoplazmoz
Bir aydan uzun süren kronik ishal (İsosporiaz, kriptosporidiaz)
Progressif multifokal lökoensefalopati (PML)
Kaposi sarkomu Lenfoma: Non-hodgkin lenfoma (NHL), Beyin Lenfoması, Burkit Lenfoma
HIV ilişkili ensefalopati HIV'e bağlı erime sendromu

DSÖ sınıflama sistemi 1997 yılında tanımlanmış 2007 yılında revize edilmiştir. Hastaların mutlak CD4 sayıları dikkate alınmadan klinik olarak hastaların evrelemesini yapmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, hastaların izlem ve tedavi olanaklarının kısıtlı olduğu yerlerde kullanılması önerilmektedir. DSÖ'nün 2007 yılında revize ettiği HIV/AIDS klinik sınıflaması tablo 6'de gösterilmiştir (27, 28).

Tablo 6. DSÖ'nün 2007 yılında revize ettiği HIV/AIDS klinik sınıflaması

Primer HIV enfeksiyonu
Aseptomatik
Akut retroviral sendrom (ARS)
Evre 1
Aseptomatik
Jeneralize persistan lenfadenopati (PGL)
Evre 2
Belli bir nedene bağlanamayan orta dereceli kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'dan az kilo kaybı)
Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları (sinüzit, tonsillit, faranjit gibi)
Herpes zoster
Angular cheilitis
Tekrarlayan oral ülserler
Kaşıntılı papüler erüpsiyon
Seboreik dermatit
Onikomikoz
Evre 3
Belli bir nedene bağlanamayan ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'dan fazla kilo kaybı)
Bir aydan uzun süren nedeni açıklanamayan ishal
Bir aydan uzun süren nedeni açıklanamayan ateş
Tekrarlayan oral kandidiyazis
Oral tüylü lökoplaki
Akciğer tüberkülozu (TB)
Ağır ve uzun süren bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, ampiyem, piyomiyozit, kemik-eklem enfeksiyonu, menenjit gibi)
Akut nekrotizan stomatit, jinjivit, periodondit
Açıklanamayan anemi (<8 g/dL), nötropeni (<0.5 × 10 ⁹ /L), trombositopeni (<50 × 10 ⁹ /L)
Evre 4
HIV erime sendromu
<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi, tekrarlayan ciddi bakteriyel pnömoni
Kronik herpes simpleks enfeksiyonu
Özefageal kandidiyazis
Akciğer dışı tüberküloz
Kaposi sarkomu
Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (herhangi bir organ tutulumu)
Merkezi sinir sistemi (MSS) toksoplazmoz
HIV ensefalopatisi
Akciğer dışı kriptokokoz
Yaygın TB dışı mikobakteri enfeksiyonu
Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
Kronik kriptosporidazis, isosporazis (diyare ile birlikte)

Tablo 6'nın Devamı

Dissemine mikoz
Tekrarlayan tifo dışı salmonella bakteriyemisi
Lenfomalar (serebral, B hücreli non-Hodgkin)- HIV ilişkili solid tümör
İnvazif servikal karsinom
Atipik dissemine layşmanyazis
Semptomatik HIV ilişkili nefropati -kardiomyopati

HIV/AIDS enfeksiyonunun klinik seyri aşağıda özetlenmektedir;

1. Viral bulaş

2. Erken HIV enfeksiyonu ve Serokonversiyon (Antikor oluşması)

3. Kronik HIV Enfeksiyonu

- Asemptomatik dönem
- Erken semptomatik dönem
- AIDS dönemi (CD4 sayısının 200 hücre/mm³'ün altında olması)
- İleri HIV enfeksiyonu (CD4 sayısının 50 hücre/mm³'ün altında olması)

2.4.1. Viral Bulaş

Bulaşta temel risk faktörü viral yüküdür, enfeksiyon riski ile doğru orantılıdır. Akut enfeksiyonda viral yük yüksektir, bu nedenle de bulaştırıcılığı yüksektir (29).

2.4.2. Erken HIV Enfeksiyonu

Bulaştan sonra ilk altı aylık dönemi tanımlar. İlk günler lokal lenf nodlarında virüs çoğalmaya başlar sonra kana salınır ve uzak lenf nodlarında enfeksiyon meydana gelir. Erken HIV enfeksiyonu döneminde kanda virüs miktarı yüksektir, CD4 T lenfositler enfekte olur ve sayıları hızla düşer. Bu düşüş geçicidir (30). Virüs miktarı immün sistemin etkisiyle azalmaya başlar ve yaklaşık 6 ay sonunda bir seviyede dengede kalır. Virüs yükünün yüksek seviyede dengede kalması hastalığın AIDS'e ilerlemesinin hızlı olabileceğini göstermektedir. Erken HIV enfeksiyonu

dönemi ve sonrasında, sitotoksik CD8 T lenfositler virüs yükünün azaltılması ile CD4 hücre sayısının düşmesinin engellenmesinde rol oynamaktadır (31).

Erken HIV enfeksiyonu dönemi semptom vermeden seyretmektedir. Vakalarda genellikle şikayet ve bulguya rastlanmaz (%10-60 kadarında) iken bir kısmında mononükleoz benzeri klinik görülür. Hastalığın semptomatik olduğu sürece Akut HIV Enfeksiyonu veya Akut Retroviral sendrom denilmektedir. En sık saptanan bulgular, ateş, lenfadenopati, boğaz/kas/eklem ağrısı, baş ağrısı ve döküntüdür. Şikayetler bulaştan sonraki 2-4 haftalık sürede başlar, 1-2 hafta içinde düzelir (32).

2.4.3. Serokonversiyon

Kanda viral yükün artmasıyla P24 antijenemisi sonrasında virüse karşı IgM ve IgG antikorları meydana gelir. Antikorların saptanması için gereken süre kullanılan yöntemlere göre değişkenlik gösterir. Genellikle ilk altı ay içinde pozitifleşir. Erken enfeksiyon döneminde HIV enfeksiyonunu akılda bulundurmamak gerekir. Bu dönemde anti HIV antikor testlerinin negatif saptanması enfeksiyonu ekarte ettirmez. Klinik olarak akut HIV enfeksiyonu düşünülen olguda 4. kuşak immünolojik testler kullanılmalıdır. Test negatif sonuçlarsa, bir- iki hafta sonra tekrar edilmeli veya viral yük bakılmalıdır (27,34).

2.4.4. Kronik HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu altıncı aydan sonra kronik enfeksiyon dönemine girer. Bu dönemde hastaların birçoğu ortalama 8-10 yıl klinik semptom vermezler. Ancak bazı vakalar hızlı ilerleme gösterip, ikinci yılın sonunda immünsüpresyon bulguları gösterebilir, çok az hasta grubunda ise tedavi almadıkları halde 20 yılın sonunda bile AIDS gelişmemiştir (32, 33).

2.4.5. Asemptomatik Dönem

Viral yükün dengelenmesinden sonra hastalık bir süre sessiz seyreder. Bu dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastalarda lenfadenopati görülebilir bu klinik persistan generalize lenfadenopati olarak tanımlanır. Ciddi immünsüpresyon yoksa bu durum araştırmak için ileri tetkik gerektirmez. Asemptomatik dönemde lenfoid dokuda viral çoğalma ve viral yıkım sürmesine rağmen periferik kanda virüs yükü sabittir. Viral yükte oynamalar çoğunlukla 1 logun altındadır (35). CD4 hücre yıkımı ve yapımı devam eder. CD4 T lenfosit sayıları düşme eğilimindedir. Süre geçtikçe, lenfoid dokunun yapısı bozulur ve daha çok virüs periferik kana salınır (36, 37).

2.4.6. Erken Semptomatik Dönem

HIV ile enfekte hastalarda CD4 sayıları 200 ün üstünde olduğu sürece genellikle klinik bulgu vermez. Erken dönemde bazı hastalarda AIDS tanımına uymayan, HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilen semptom ve bulgular görülebilir. Bu evre erken semptomatik dönem olarak adlandırılır, genellikle CD4 sayıları 500 ün altına inmeye başladığında görülür (Tablo 7). Bulguların çoğu cilt ve mukozalarla ilişkilidir. Sıklıkla zona, pamukçuk, saçlı lökoplaki, seboreik dermatit, bakteriyel follikülit saptanır. Bu hastalarda Herpes simpleks, human papilloma virüs ve varisella zoster enfeksiyonlarının sıklığı ve şiddeti artar (33, 38). Pnömokoksik pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyonların, sifiliz, Hepatit B ve C enfeksiyonlarının sıklığı da artmıştır. Çoğu hastada subfebril ateş, halsizlik, gece terlemeleri görülebilir. Ek olarak HIV enfeksiyonunun kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik, endokrinolojik, nonenfeksiyöz komplikasyonlarına bağlı şikayet ve bulguları görülebilir (39, 40).

2.4.7. Ciddi İmmünsüpresif Dönem (AIDS) ve İleri Evre

Edinsel immün yetmezlik sendromu kronik HIV enfeksiyonunun ve CD4 T lenfosit azalmasının bir sonucudur. CD4 T lenfositlerinin 200 hücre/ μ L altına

düşmesi, HIV ilişkili kanserler, fırsatçı enfeksiyonlar, başka bir nedene bağlanamayan erime sendromu ve ensefalopati gibi durumların izlenmesi ile tanımlanır (38) (Tablo 7). HIV hastalarında Pneumocystis Jiroveci pnömonisi en sık görülen tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyondur. Kandida özofajiti, kaposi sarkomu, yaygın mikobakterium avium enfeksiyonu karşımıza çıkan diğer hastalıklardır. *M. tuberculosis* enfeksiyonları HIV enfeksiyonunun her evresinde görülebilmekle birlikte bu evrede sıklığı artar. Erken semptomatik dönemde görülen seboreik dermatit, herpetik enfeksiyon gibi tabloların sıklığı ve şiddeti artar. Tedavi alamayan hastalarda anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni ve poliklonal hipergamaglobulinemi gözlenir (39).

CD4 sayıları 50 hücre/mikrolitrenin altına düştüğünde ileri evre HIV enfeksiyonu kabul edilir. *M. avium* enfeksiyonları ve CMV retiniti genellikle bu evrede saptanır. Etkin antiretroviral tedavi almayanlarda beklenen yaşam süresi 12-18 aydır (40, 41).

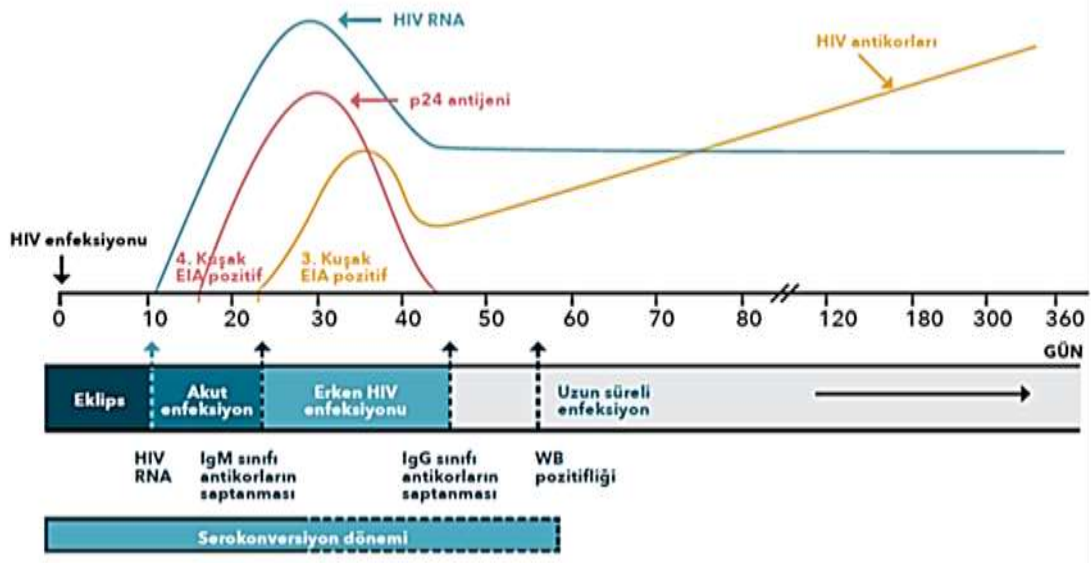
Tablo 7. CD4 Sayısına Göre Beklenen AIDS İlişkili Hastalıklar

CD4 değeri	AIDS ilişkili hastalık
Herhangi bir değer	Kaposi sarkomu, pulmoner TB, Herpes zoster, bakteriyel pnömoni, Non-hodgkin lenfoma (NHL)
<250 hücre/mm ³	Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP), özefageal kandidiazis, PML, Herpes simpleks virüs enfeksiyonu
<100 hücre/mm ³	Serebral toksoplazmosis, kriptosporidazis, miliyer TB, HIV ensefalopatisi
<50 hücre/mm ³	CMV retiniti, atipik mikobakteri enfeksiyonları

2.5. Tanı

HIV enfeksiyonu tanısında kullanılan serolojik testler 1985 yılında geliştirilmeye başlanarak kullanıma girdi. HIV ile enfekte hastaların erken tanı ve tedavisi hastalığın kontrolünde önemli rol oynar (42). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tanıda iki aşamalı yaklaşım önermektedir. HIV enfeksiyonu tanısında öncelikle tarama testi yapılmalıdır. Yüksek duyarlılık düzeyi sayesinde, HIV spesifik antikoları ve p24 antijenini eş zamanlı saptayan 4. kuşak test (Combo Test) kullanılmalıdır. Pozitif

sonuç saptanması durumunda doğrulama testi yapılmalıdır (43). HIV enfeksiyonu tanısında kullanılan testlerinin pozitifleşme süreleri Şekil 3'te gösterilmiştir



Şekil 3. Tanı Testlerinin Pozitifleşme Süreleri

Viral bulaş sonrasında pencere dönemi olarak bilinen ilk evrede enfeksiyonun tespitine yönelik serolojik veya virolojik herhangi bir test bulunmamaktadır. Bu dönem sonunda, bulaştıktan yaklaşık 7-10 gün sonra NAT ile viral RNA, HIV RNA'dan yaklaşık 4-10 gün sonra da ELISA ile p24 antijeni tespit edilebilir. Bu dönemde antikor saptanamaz. Viral yük artışının hızlı olduğu bu evrede bulaştırıcılık yüksektir. HIV antikorlarının serolojik testlerle tespiti serokonversiyon döneminin sonlandığını gösterir. Ig M tipi antikorlar p24 antijenemisinden 3-5 gün, RNA pozitifliğinden 10-13 gün sonra saptanabilirler. Ig G tipi antikorlar daha geç oluşur ve kalıcıdır.

Pencere dönemi konağın genetik özellikleri, virüsün genetik yapısı, konağın immün yanıtına bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. Bu dönem HIV-1 ve HIV-2 antikorlarının yanında p24 antijenlerini de saptayabilen dördüncü kuşak ELISA testleri ile en aza inmektedir. Sentetik peptit içeren HIV-1 ve HIV-2'ye özgü Ig M ve Ig G antikorlarını saptayan üçüncü kuşak, rekombinant antijen içeren Ig G antikorlarını tespit eden ikinci kuşak ve antijen olarak virüs ile enfekte hücre lizatı içeren birinci kuşak serolojik testler ile süre uzamaktadır (44).

Serolojik testler HIV enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan testlerdir. Kullanım amacına göre tarama ve doğrulama testleri olarak sınıflandırılmaktadır. Tarama testlerinin duyarlılığı, doğrulama testlerinin ise özgüllüğü yüksek olmalıdır. ELISA testleri tarama amacıyla, Western Blot, Line-immunoassay, indirekt immunfloresan antikor testi (IFA) doğrulama amacıyla kullanılmaktadır.

Taramada HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile birlikte HIV-1 p24 antijenini saptayabilen, “combo” adlı dördüncü kuşak ELISA testleri kullanımı önerilmektedir (5). Kan ve vücut sıvılarıyla mesleki temas, doğum sırasında annenin HIV enfeksiyon durumunun bilinmediği durumlarda veya teste ulaşımın zor olduğunda klasik ELISA testlerine alternatif olarak immünokonsantrasyon ya da immunokromatografi prensiplerine dayalı hızlı testler geliştirilmiştir. Bu testlerde değerlendirme göreceli ve kitlerin değişen düzeyde duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle bu testlerin seçiminde dikkatli olunmalıdır (5).

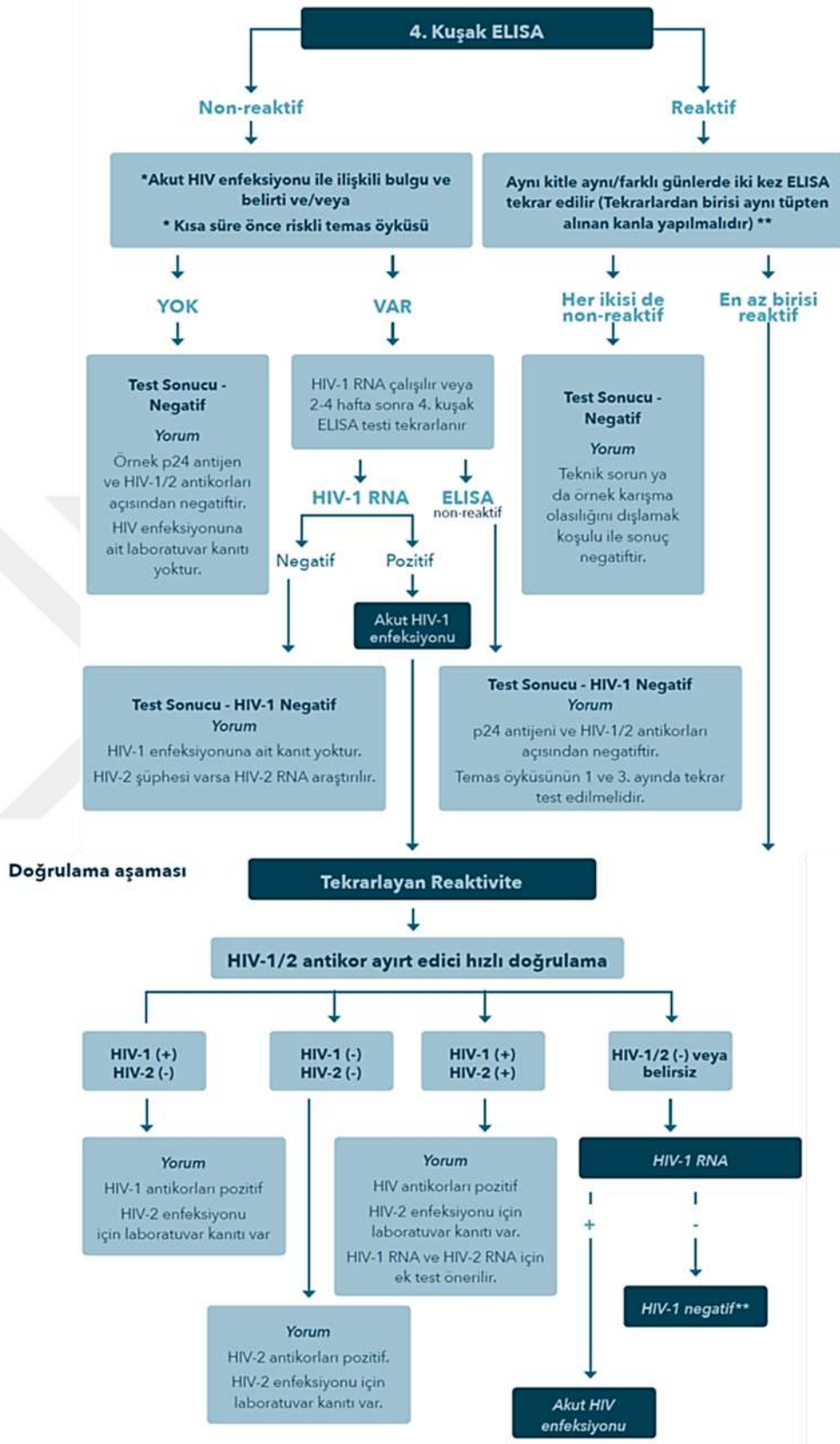
HIV ELİSA testinin duyarlılığı %99’un üzerindedir ancak pozitif sonuçlar HIV enfeksiyon riskinin düşük olduğu toplumlarda düşük prediktif değere sahiptir. Biyolojik ve teknik nedenlerle yalancı pozitiflik ya da negatiflik izlenebilmektedir. ELISA testleri ile yalancı pozitiflik ya da negatiflik nedenleri tabloda belirtilmiştir (tablo 8).

Tablo 8. ELISA Testleri ile Yalancı Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri

Sonuç	Biyolojik nedenler		Teknik nedenler
Yalancı negatiflik	<ul style="list-style-type: none"> Hipogamaglobulinemi İmmünesüpresif tedavi Kemik iliği transplantasyonu Temas öncesi/sonrası profilaksi 	<ul style="list-style-type: none"> Akut enfeksiyon İleri evre AIDS (nadiren) HIV-1 subtip O ve diğer varyantları 	<ul style="list-style-type: none"> Isı ile inaktivasyon Uygun olmayan koşullarda saklama Teknik hata
Yalancı pozitiflik	<ul style="list-style-type: none"> Otoimmün hastalıklar Gebelik (özellikle multiparite) Çoklu kan transfüzyonu Hipergamaglobulinemi Pasif immunizasyon, yakın zamanda aşılama Hemodiyaliz Organ transplantasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Malignite Alkolik hepatit Primer sklerozan kolanjit, Primer bilier siroz HAV IgM, anti-Hbc IgM, HSV-1, HSV-2 Tüberküloz, sıtma Akut viral enfeksiyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> Teknik hata

Yalancı pozitiflikleri önlemek için pozitif saptanan örneklerin özgüllük düzeyi yüksek doğrulama testleri ile kontrol edilmesi gerekmektedir. Şüpheli vakaların tarama ve doğrulama testlerinin yorumlanmasına yönelik ulusal algoritma Şekil 4’te verilmiştir (5). HIV-RNA veya DNA’sının saptanmasında proteaz zincir reaksiyonu (PCR), nükleik asit sekans amplifikasyon (NASBA, Nucleic Acid Sequence Based Amplification), transkripsiyon amplifikasyon (TMA, Transcription Mediated Amplification) ve DNA kırılma (BDNA, Branched DNA testing) testleri kullanılmaktadır (45, 46).





Şekil 4. HIV Enfeksiyonu Tarama ve Doğrulamasına Yönelik Ulusal Algoritma

2.6. Tedavi

1987 yılında zidovudin, 1996 yılında proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle antiretroviral (ARV) ilaçların bir arada kullanıldığı yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi (ART) gündeme gelmiştir. ART kullanımı mevcut testlerle viral yükü saptanamayacak düzeyde tutarak direnç gelişimini önlemekte, immünolojik fonksiyonlar da iyileşme sağlamaktadır. ART başlanmasıyla fırsatçı enfeksiyon gelişiminde, HIV enfeksiyonunun Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu' na ilerlemesinde, hastaların hastaneye yatış ve ölüm oranlarında azalma görülmüştür (47).

Tedavinin başlanmasıyla ortalama 12-24 hafta içerisinde HIV RNA saptanamayacak seviyelere gerilemektedir. ART sonrası CD4 hücre sayısında ilk yıl 50-150 hücre/mm³ artış beklenmektedir. Sonraki yıllarda ortalama 50-100 hücre/mm³ artış ile sabit bir seviyeye ulaşır. Tedavi ömür boyu ve ara verilmeksizin devam etmelidir (47).

Tedavi başlama zamanına önceden CD4 T hücre sayısına göre karar verilirken son yıllarda CD4 hücre sayısı 500/mm³'ün üzerindeki hastalarda ART başlamanın tedavisiz izlemenden üstün olduğu, erken tedavi başlanan hastalarda AIDS ilişkili hastalıkların daha düşük olduğu saptandı (48, 49).

Amerika Birleşik Devletleri İnsan ve Sağlık Hizmetleri Bölümü (Department of Human and Health Services; DHHS), Avrupa AIDS Derneği (European AIDS Clinical Society; EACS), İngiltere HIV Derneği (British HIV Association; BHIVA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); asemptomatik hastalarda CD4 hücre sayısından bağımsız ART başlanmasını önermektedir (47, 50 , 51).

AIDS tanımlayıcı hastalıkların varlığı, gebelik, fırsatçı enfeksiyonlar, CD4 <200/mm³, viral yükün 100.000 kopya/ ml üzerinde olması, HCV/HBV ko-enfeksiyonu, CD4 sayısında 100 mm³ yıldıan fazla düşüş olması, akut/erken HIV enfeksiyonu durumlarında tedaviye hemen başlanması önerilmektedir.

HIV yaşam döngüsünde ARV ilaçlar belirli enzim ve ya basamağı inhibe ederek etki gösterirler. Tedavide kullanılan ARV ilaçlar 6 grupta sınıflandırılır:

1. Nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)
2. Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)

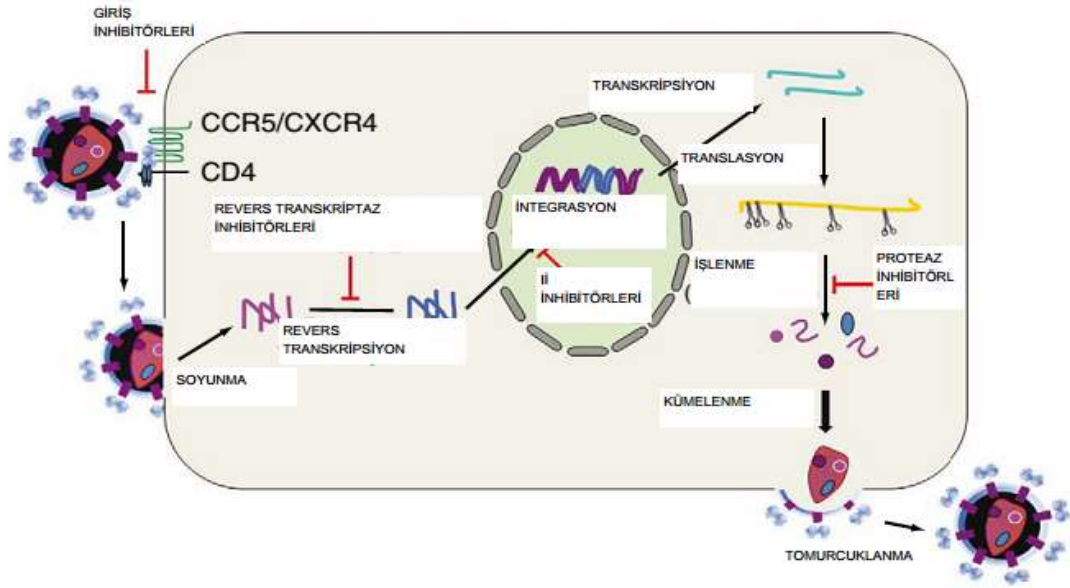
3. Proteaz inhibitörleri (Pİ)
4. Giriş inhibitörleri (Gİ)
5. Füzyon inhibitörleri (Fİ)
6. İntegraz inhibitörleri (İNİ)

Günümüzde kullanılmakta olan ART rejimleri tablo 9 de gösterilmiştir.

Tablo 9. Günümüzde Kullanılmakta Olan ART Rejimleri

Antiretroviral İlaçlar					
Nükleozid - nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)	Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)	Proteaz inhibitörleri (Pİ)	Giriş inhibitörleri (Gİ)	Füzyon inhibitörleri (Fİ)	İntegraz inhibitörleri (İNİ)
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV) Delavirdin (DLV) Etravirin (ETV)	Darunavir (DRV)	Maravirok (MVC)	Enfuvirtid (T-20)	Dolutegravir (DTG) Raltegravir (RAL) Elvitegravir (EVG) Bictegravir (BIC)
Tenofovir alafenamid (TAF)		Atazanavir (ATV)			
Abakavir (ABC)		Lopinavir (LPV)			
Lamivudin (3TC)		Ritonavir (RTV)			
Emtrisitabin (FTC)		Tipranavir (TPV)			
Zidovudin (AZT)		İndinavir (IDV)			
Zalsitabin (ddC)		Sakinavir (SQV)			
Didanozin (ddI)		Amprenavir (APV)			
Stavudin (d4T)		Fosamprenavir (FPV)			

HIV/AIDS tedavisinde iki ya da daha fazla sınıftan en az iki, üç ilacın kombinasyonu kullanılmalıdır. Böylece viral süpresyon daha güçlü şekilde sağlanır, virüsün yaşam döngüsünün farklı basamakları hedef alınır, ilaçların sinerjistik veya additif etkisinden yararlanır. Şekil 5’de ilaçların etki mekanizmaları verilmektedir (52).



Şekil 5. İlaçların Etki Mekanizmaları

2.6.1. Nükleozid-Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)

HIV virüsünde bulunan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ilaçlardır. Hücre içinde fosforile edilerek aktif hale gelir ve virüsün revers transkriptaz enzimi üzerinden proviral DNA'nın elongasyonunu engelleyerek DNA sentezini önler (53). Bu ilaçlar, klinik kullanıma giren ilk antiretrovirallerdir, NRTİ ile ilişkili mitokondriyal fonksiyon ve replikasyon inhibisyonu sonucu hiperlaktatemi, laktik asidoz, hepatik steatoz, periferik nöropati, miyopati ve lipoatrofi gibi ilaca özgü yan etkileri ortaya çıkabilir. NRTİ grubu ilaçlar HIV tedavisinin bel kemiğini oluştururlar (52).

ABC başlanan hastalarda fatal seyredabilen hipersensivite reaksiyonları görülebilmesi nedeni ile tedavi öncesinde HLA-B-5701 gen analizleri yapılmalıdır. Miyokard enfarktüsü riskini artırması nedeni ile yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (54, 55).

2.6.2. Non-nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

Revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesine yakın allosterik bölgeyle etkileşir yarışmasız olarak inhibe ederler. Revers transkriptaz enzimine bağlanma

bölgesindeki mutasyonlar sonucunda direnç gelişebilmektedir. Bu grup ilaçlardaki en önemli sorun hızla direnç gelişebilmesidir. Etravirin dışında K103N ve (Y181C) nokta mutasyonu sonucunda NNRTI grubunda yer alan tüm ilaçlara karşı direnç gelişmektedir. Uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Aktive olması için fosforilasyon gerektirmez ve HIV -2 karşı etkinliği yoktur (53).

2.6.3. Proteaz İnhibitörleri (PI)

Proteaz enzimi viral gag ve pol poliproteinini fonksiyonel alt ünitelerine parçalar. Bu enzim inhibisyonu ile ortaya fonksiyonel olmayan virüs parçaları çıkar. Yüksek direnç genetik bariyeri olan ilaçlar olarak tanımlanmaktadır (47). İnsülin direnci, hiperglisemi, diyabet, hiperlipidemi, lipodistrofi, hepatotoksisite, hemofili hastalarında kanama, PR aralığı uzaması görülebilmektedir (56, 57).

2.6.4. Giriş İnhibitörleri

Ko-reseptör inhibitörleri hedef hücrelere girmek için M (makrofaj)-tropik ve T (lenfosit)-tropik ko-reseptörler CCR5 veya CXCR4 ile etkileşir. Ko-reseptör ile viral glikoprotein gp120'nin etkileşimi, gp120 ile CD4 reseptörü etkileşimine ve gp41 ile dış hücre membranı füzyonunun engellenmesine neden olur. Klinik kullanımda CCR5 antagonisti olan maravirok bulunmaktadır. CCR5 ko-reseptör antagonistlerinin sadece R5 tropik suşlar üzerine etkisi vardır (58).

2.6.5. Füzyon inhibitörleri (Fİ)

HIV virüsü, membran zarfındaki gp 41 ile normal hücreyle füzyon oluşturur. Viral RNA'yı ve enzimlerini normal hücreye aktarır. Füzyon inhibitörleri virüs ile hücrenin füzyonunu engelleyerek etki gösterir. Füzyon inhibitörlerinde direnç bariyeri düşüktür. Bu durum kullanımını sınırlandırmaktadır (59).

2.6.6. İntegraz İnhibitörleri (İNİ)

İntegraz enzimi, viral DNA'nın konakçı hücrenin genomuna entegre edildiği işlemi katalize eder. İntegraz inhibitörleri Viral DNA'nın konak hücre genomuna entegre olmasını engeller. Düşük genetik bariyerli ilaçlardır (52).

Tedavi seçiminde hastanın komorbid hastalıkları, almakta olduğu diğer tedavileri, psikolojik ve sosyal durumu, ART direnci, tedavi öncesi HIV RNA düzeyi ve CD4 sayısı, genetik direnç bariyeri, yan etkileri, gebelik, HLA-B-5701 testi sonucu, hastanın uyum potansiyeli ve tercihi, ilacın kullanım kolaylığı göz önünde bulundurulmalıdır (52-59).

Tedavinin belkemiğini 2 NRTİ (bir FTC ya da 3TC olmak koşuluyla) üçüncü ajan olarak İNİ veya Pİ/r veya Pİ/c veya NNRTI' nin eklenmesiyle oluşturulan kombinasyonlar oluşturmaktadır(47). DHHS rehberinin naif hastalarda önerilen tedavi rejimleri Tablo 10 de gösterilmiştir.

Tablo 10. DHHS Rehberinin Naif Hastalarda Önerilen Tedavi Rejimleri

<p>2 NRTİ + İNİ</p> <ul style="list-style-type: none">• BIC/TAF/FTC (AI)• DTG/ABC/3TC (AI)— (sadece HLA- B*5701 negatif olan hastalar)• DTG + TDF/FTC (AI) (AI TAF/FTC ve TDF/FTC için)• RAL + TDF/FTC (BI TDF/FTC, TAF/FTC BII)• EVG/c/ TDF /FTC (BI)• RAL + ABC/3TC (CII)— HLA-B*5701 negatif ve HIV RNA <100,000 kopya/ml <p>Pİ + 2 NRTİ</p> <ul style="list-style-type: none">• (DRV/c veya DRV/r) + TDF /FTC (AI)• (ATV/c veya ATV/r) + TDF /FTC (BI)• (DRV/c veya DRV/r) + ABC/3TC — HLA-B*5701 negatifse (BII)	<p>NNRTİ + 2 NRTİ</p> <ul style="list-style-type: none">• DOR/TDF/3TC (BI) veya DOR + TAF/FTC (BIII)• EFV + TDF/FTC (BI - EFV 600 mg/TDF/FTC veya EFV 600 mg/TDF/3TC, BII - EFV 600 mg + TAF/FTC)• RPV/ TDF /FTC (BI)—HIV RNA <100,000 kopya/ml ve CD4 hücre sayısı>200 hücre/mm³- EFV/TDF/FTC (BI)- RPV/TDF/FTC (BI) <p>(sadece tedavi öncesi viral yük <100.000 kopya/ml ve CD4 sayısı > 200 hücre/mm³ olan hastalar)</p>	<p>ABC, TAF,TDF kullanılmadığında alternatif rejimler</p> <ul style="list-style-type: none">• DTG + 3TC (BI)• DRV/r + RAL BID (CI) — HIV RNA <100,000 kopya/ml ve CD4 hücre sayısı>200 hücre/mm³• DRV/r + 3TC (CI)
--	--	--

DHHS ve EACS klavuzu başta olmak üzere rehberler tedavileri genellikle ilk seçenek, alternatif ve diğer (DHHS) tedaviler olarak sınıflandırmaktadır (47, 50, 51). İlk seçenek tedavide önerilenler virolojik etkinlikleri kanıtlanmış, yan etki oranı düşük, iyi tolere edilen kombinasyonlardır. Alternatif tedavi seçenekleri, etkin ancak belirli koşullarda önerilen ve kullanımını destekleyen kısıtlı veriye sahip ilaçları içerir (47).

2.7. Korunma

HIV/AIDS epidemisinin giderek artmasıyla bulaşın azaltılması için gerekli önlemlerin alınması zaman zaman gündeme gelse de günümüzde daha ciddi ele alınmasının gerekliliği anlaşılmıştır. Bulaşın önlenmesinde davranış değişikliklerinin yapılması ve riskli durumlardan uzak durulması en önemli faktörlerdir. Davranışsal önlemlerde ise belki de en önemlisi bariyer yöntemlerinin kullanılmasıdır. Bariyer yöntemlerinden kondom kullanımı pratik ve yüksek koruyuculuğu olan HIV dışında cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların geçişini de önleyebilen etkili bir yöntemdir. Bunların yanında antiviral ilaç kullanımı tek başına yeterli olmasa da davranışsal önlemler ile birleştirildiğinde etkili bulunmuştur. Son yıllarda HIV/AIDS'den korunmada medikal tedaviler arasında en başta koruma amaçlı tedavi uygulaması yer almaktadır. Maruziyet öncesi ve sonrası profilaksi, mikrobisitler, HIV testleri, sünnet, aşı var olan diğer korunma yaklaşımlarıdır (60).

Koruma amaçlı tedavi uygulaması ART ile HIV-RNA düzeyinin düşürülmesi prensibine dayanarak virüsün genital sekresyonlardaki konsantrasyonunun azaltılması yöntemidir. Bu yöntemin bulaşı azalttığı görülmüştür ama koruyuculuğunun boyutu tam olarak bilinmemektedir.

Maruziyet öncesi profilakside (PrEp) her gün ilaç olarak virüsün geçişinin önlenmesi yöntemidir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtrisitabin (FTC) olmuştur. Maruziyet öncesi profilaksi özellikle kontrolsüz cinsel davranışları olan homoseksüel erkek gruplarında etkinliği kanıtlanmış klavuzlarda yerini almıştır. PrEp uygulaması HIV bulaşını önlemede etkili olsa da hayat tarzı değişiklikleri (riskli davranışların azaltılması, kondom

kullanımının artırılması gibi), standart önlemlere uyumun artırılmasıyla azami erkinlik sağlanacaktır (47, 50).

Maruziyet sonrası profilaksi (PEP) mesleki ve mesleki olmayan profilaksi olarak ayrılmaktadır. Özellikle sağlık personeline bulaş riski olan hastalıklar açısından bazal değerlendirme yapılmalıdır. Personele riskli davranışlar, korunma yöntemleri ve sonrasında yapılması gerekenler hakkında danışmanlık hizmeti verilmelidir. HIV geçiş riskinin yüksek olduğu maruziyetlerde mümkün olan en kısa zamanda (en geç 72 saat içinde) maruziyet sonrası profilaksi başlanmalı ve 28 gün süreyle verilmelidir. Profilakside iyi tolere edilen TDF/FTC ile birlikte raltegravir (RAL) ya da dolutegravir (DTG) kombinasyonunun kullanımı önerilmektedir (47, 50, 60).

Bunların dışında antiviral içeren mikrobisidlerin kullanımı, sünnet ve son yıllarda gündeme gelen aşı çalışmalarının HIV geçişini azalttığı gösterilmiş ama etki düzeyi hakkında net bilgilerin olmadığı diğer korunma yöntemleridir (60).

2.8. Tedavi Uyumu

HIV/AIDS dünyadaki birçok ülkede başlıca sağlık sorunlarından biridir. ART kullanılmaya başlamasından sonra insanların yaşamlarında önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Hastalar daha uzun yaşamaya başlamış, AIDS ilişkili ölümler de azalma görülmüştür (4). ART' ye uyum HIV enfeksiyonunun tedavisinde kritik nokta olarak kabul edilmektedir. Tedavi başarısını görmek için tedaviye yüksek derecede bağlılık gerekir. Uyumu tanımlamak zordur ve kabul görmüş ortak bir görüş mevcut değildir. Uyumu belirlemek için hasta beyanı, hap sayımı, eczane kayıtlarının denetlenmesi, kan ilaç seviyesinin ölçülmesi, viral yük tayini gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Her yöntemin avantajları ve zorlukları vardır (61). Optimal tedavi uyumu reçete edilen ilaçların %95' inin kullanılmasını gerektirir (7). Tedavi uyumu klinik sonuçları etkilemektedir. Uyum her hastayı bilgilendirerek, planlanan tedavi kapsamında hasta ve hekimin karşılıklı işbirliği ile sürdürebilir (62). Tedavi uyumu demografik özellikler, depresyon, tedavi karmaşıklığı, ilaç yan etkisi, bakım veren ve hasta arasındaki ilişki gibi birçok parametreden etkilenmektedir (63). Tedaviye uyumu kötü olan hastalarda, tedavi başarısızlığı, düşünlük, AIDS'e daha

hızlı ilerleme, ilaca dirençli HIV suşlarının ortaya çıkması veya ölüm görülebilir. Yüksek tedavi uyumunun hastanın klinik ve immünolojik durumunda iyileşme, yaşam kalitesinde artış gibi faydalarının yanı sıra bulaşı önleme, tedavi maliyetinde azalma gibi halk sağlığı faydaları da mevcuttur (64).



3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışmasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayından sonra (15.01.2018 tarihli ve 2017/216 protokol numaralı) 1 Ocak 2018–31 Temmuz 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne müracaat edip HIV/AIDS tanısı almış ve en az 3 ay (3-216 ay) süreyle ART kullanımını olan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onam veren 72 hasta çalışmaya alınmıştır. Tanı algoritmasında, literatürün önerdiği şekilde, serumunda ELISA yöntemiyle anti-HIV pozitifliği saptanan hastalarda test tekrarlanmış, pozitif çıkan sonuçlar Ulusal Viroloji Laboratuvarı'nda yapılan Western-Blot testi ile doğrulanarak olgularda HIV/AIDS tanısı konulmuştur.

Çalışmanın dahil etme kriterleri; 18 yaşından gün alınmış olunması, Ulusal Viroloji Laboratuvarı tarafından doğrulanmış HIV/AIDS tanısı olması, en az 3 ay ART kullanım öyküsü olması ve çalışmaya katılmayı kabul etmesi kriterleri esas alındı.

Dışlama kriterleri ise 18 yaşından küçük olmak, HIV/AIDS şüphesi ve testin doğrulanmamış olması, ART kullanım süresinin 3 aydan az olması ve çalışmadan çıkma isteği olarak belirlendi.

Çalışmamızda HIV/AIDS tanısıyla izlenen bu hastalarda indirekt yöntemlerle ART uyumu belirlenmiştir. Bu amaçla Uyum Değerlendirme merkezi (Center for Adherence Support Evaluation) kriterleri kullanılarak hazırlanan CASE uyum testi kullanılmıştır (Şekil-6). Bu test tedavi uyumunu belirlemeye yönelik sorulardan oluşan, hasta beyanına dayanan bir testtir. CASE uyum testine göre 10 ve altı puan alan hastalar tedaviye uyumsuz, 10 puan üzeri alan hastalar tedaviye uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Reçete edilen ilaç sayısı ile kullanılan ilaçların sayısının oranına dayanan hap sayım metodu hastaların ilaç kutularını unutmalarından dolayı yapılamadı. Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların sosyodemografik özellikleri, olası bulaş yolları, başvuru nedenleri, klinik özellikleri, komorbid hastalıkları, başlanan tedavileri ve bunlara ait yan etkileri, kullanmakta olduğu ek tedavileri, klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları her hasta için doldurulan özel hazırlanmış HIV/AIDS takip formlarına kaydedilmiştir (Ek-1). Kayıt

edilen bilgiler prospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi uyumuna etkisini değerlendirdiğimiz parametrelerden biri olan depresyon şiddetini ölçmek için hastalarımıza 17 maddelik Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAM-D) kullanılmıştır (Şekil-7).

Verilerin analizi aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

<p>1. Belirlediğiniz saatten 2 saat den fazla geçirmemek zamanında ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır. HIV ilaçlarını zamanında almakta zorluk yaşıyor musunuz? .</p> <p>4 Asla 3 Nadiren 2 Sıklıkla 1 her zaman</p> <p>2. Ortalama haftada kaç gün HIV ilaçlarını almayı unutuyorsunuz?</p> <p>1 Hergün 2 haftada 4-6 gün 3 haftada 2-3 gün 4 haftada bir gün 5 haftada bir günden az 6 hiçbir zaman</p> <p>3. HIV ilaçlarını almayı en son ne zaman unuttunuz?</p> <p>1 Geçen hafta 2 1-2 hafta önce 3 3-4 hafta önce 4 1-3 ay önce 5 3 aydan uzun süre önce 6 Hiç unutmadım</p> <p>Sonuç : _____</p> <p>> 10 = uyumlu hasta ≤ 10 = uyumsuz hasta</p>
--

Şekil 6. Uyum Değerlendirme testi (Center for Adherence Support Evaluation questionnaire)

İsim: _____ Tarih: _____

- 1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 - 0- Yok
 - 1- Yalnızca soruları cevaplarırken anlaşılıyor.
 - 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
 - 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor.
 - 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.
- 2) Suçluluk duyguları
 - 0- Yok
 - 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
 - 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
 - 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
 - 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
- 3) İntihar
 - 0- Yok
 - 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
 - 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
 - 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
 - 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)
- 4) Uykuya dalamamak
 - 0- Bu konuda zorluk çekmiyor.
 - 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
 - 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.
- 5) Geceyarısı uyanmak
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
 - 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)
- 6) Sabah erken uyanmak
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
 - 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
- 7) Çalışma ve aktiviteler
 - 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
 - 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
 - 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
 - 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

- 8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
 - 1- Görüşme sırasında hafif reterdasyon hissediliyor.
 - 2- Görüşme sırasında açıkça reterdasyon hissediliyor.
 - 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
 - 4- Tam stuporda.
- 9) Ajitasyon
- 0- Yok
 - 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
 - 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
- 10) Psişik anksiyete
- 0- Herhangi bir sorunu yok.
 - 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
 - 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
 - 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
 - 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.
- 11) Somatik anksiyete
- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- İlmli
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:
Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.
- 12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal
- 0- Yok
 - 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
 - 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
- 13) Somatik semptomlar- Genel
- 0- Yok
 - 1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
 - 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
- 14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)
- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- Şiddetli
- 15) Hipokondriaklık
- 0- Yok
 - 1- Kuruntulu.
 - 2- Aklımı sağlık konularına takmış durumda.
 - 3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
 - 4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

0- Kilo kaybı yok.

1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.

2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.

1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.

1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor.

2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

Şekil 7. Hamilton Depresyon Ölçeği

4. BULGULAR

HIV/AIDS tanısıyla takip ettiğimiz 72 hastanın 52 (%72,2)'si erkek 20 (%27,8)'si kadındı. Hastaların ortalama yaşları $44,9 \pm 14,8$ ' idi. Erkeklerin yaş ortalaması $43,9 \pm 19,0$ iken kadınların yaş ortalaması $47,6 \pm 18,9$ ' idi. Hastalar en sık 31-40 ve 51-60 yaş aralığında (%22,2), ardından 18-30 ve 41-50 yaş aralığında idi.

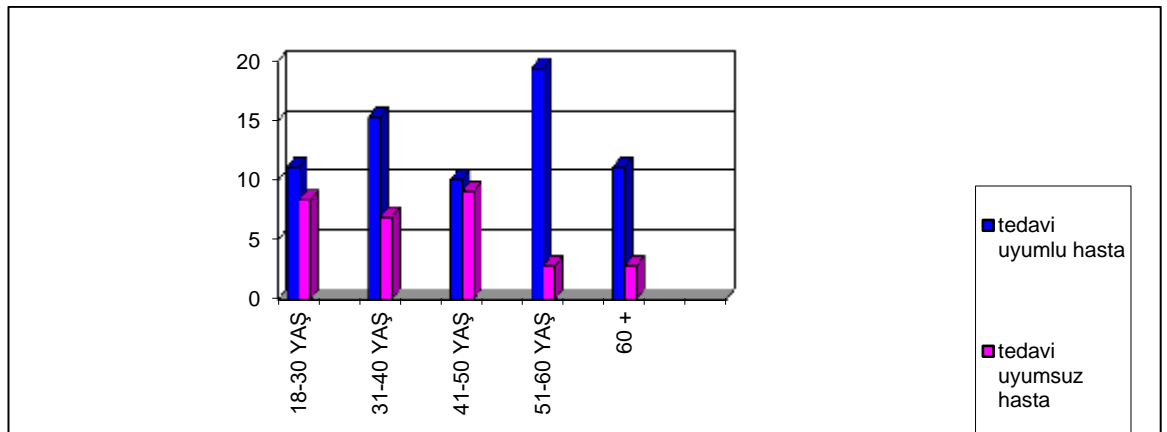
%80,6 hastada heteroseksüel ilişki sonrası bulaş olmuştu. Hastaların %48,6'sında rutin taramalar sırasında tanı konulurken, %19,4'ünde şüpheli cinsel ilişki sonrası hastanın talebi üzerine yapılan tetkikleri sırasında, %16,7'sinde klinik semptomlar gelişmesi sonrası, %15,3'ünde fırsatçı enfeksiyon gelişmesi nedeni ile yapılan tetkiklerinde tanı koyulmuştu.

72 hastadan CASE uyum testine göre 10'nun üzerinde puan alan 43 (%59,7) hasta tedaviye uyumlu kabul edilmiştir. Tedavi uyumlu hastaların 10 (%23,3)' u kadın, 33 (%76,7)' ü erkekti. Cinsiyet ve tedavi uyumu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.438$).

Uyumun en yüksek olduğu yaş aralığı 51-60 yaş aralığı (%32,6), ardından 31-40 yaş aralığı idi (%18,6). 51-60 yaş aralığındaki hastaların tedaviye uyumları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p = 0.028$).

Hastaların tedavi uyumu - yaş aralığı dağılımı Grafik 1 de gösterilmiştir.

Grafik 1. Hastaların Tedavi Uyumu - Yaş Aralığı Dağılımı



Hastaların %55,6 'ü evli, % 30,5'i bekar, %13,9'u ise dul – boşanmıştı. Hastaların medeni hali ile tedaviye uyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.768).

Hastaların eğitim durumları incelendiğinde çalışmada en sık ilkokul (%36,1) ve lise mezunu (%25,0) olan hastalar mevcuttu. Hastaların eğitim durumları ile tedavi uyumu arasındaki ilişki incelendiğinde, okuma yazma bilmeyen hasta grubunun tedaviye en az uyum gösterebilen grup olduğu görülmüştür (p = 0.008).

Hastaların %54,2'i Trabzon ve çevresinde ikamet etmekte iken %45,8'i diğer bölgelerde yaşamakta idi. Diğer bölgelerden gelen hastalar yaşadıkları bölgede hastalığın bilinmesinden korkma, damgalanma gibi nedenlerden dolayı Trabzon ilini tercih etmekte idi. Yaşanılan yer ile tedavi uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.632).

Hastaların mesleki durumları incelendiğinde %33,3'i işçi, %19,4'ü ev kadını, %19,4'ü emekli, %12,5'ü öğrenci-işsiz, % 8,4 ü memur, %7'si ise şoför-turizm işçisi idi. Hastaların meslek grupları karşılaştırıldığında tedavi uyumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.181).

Hastaların %52,8'inin sigara kullanmakta idi. Sigara kullanımı ile tedavi uyumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0.565). Hastaların %22,2'si alkol kullanmakta idi. Hastalar kendilerini sosyal içici olarak tanımlamakta, özel günlerde veya hafta bir almakta idi (p = 0.770). Hastaların %5,6'sı keyif verici madde (esrar, kokain) kullanmakta idi. Keyif verici madde kullanımı olanların tedavi uyumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p = 0.023).

Hastalarımızın 7 (%9,7)'sinde hepatit B veya C virüsü ile ko-enfeksiyonu mevcuttu. Ko-enfeksiyonu olan hastaların %4,2'sinde HBV, %5,6 'sında HCV ko-enfeksiyonu mevcuttu. Hepatit ko-enfeksiyonu olan hastalar ile diğer hastalar tedavi uyumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p =0.1).

Hastalarımızın %58,3'ünde Anti-HBs pozitifliği, 55 (%76,4)'inde anti-HAV Ig G pozitifliği mevcuttu. 8 (%11,1) hastamız da sifiliz nedeni ile tedavi almıştı.

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi; $25,9875 \pm 4,8$ ’ di. Hastalarımızın 31’inde (%43,0) komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalık HT (%16,7), ikinci olarak ise diyabet (%13,9). Hastalarımızın 3 (%4,2)’ünde tanı anında veya takiplerinde malignite tespit edilmişti. Hastaların framingham scor ortalaması $6,7 \pm 7,2$ di. Hastaların ek hastalıklarının tedaviye uyum etkisi incelendiğinde diyabet tanısıyla takip edilen hastaların tedavi uyumunun daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,042$). Bu hastalar aynı zamanda 3 ay aralıkla kontrole gelen hastalardı.

25 (%34,7) hasta ART yanında ek ilaç kullanmakta idi. Çalışmaya alınan hasta popülasyonunda polifarmasi olarak adlandırılan 5 ve üzeri sayıda ilaç alan hasta yoktu. En sık hipertansiyon için ilaç kullanımı mevcuttu. ART yanında ek ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar tedaviye uyum açısından karşılaştırıldığında ek ilaç kullanımının tedavi uyumuna etki etmediği görülmüştür ($p=0,83$).

Hastaların 28’i (%38,0) üç aylık periyotlarda, 25’i (%34,7) altı aylık periyotlarda, 16’sı (%22,2) dört aylık periyotlarda, 3’ü (%4,2) yıllık periyotlarla kontrole gelmekte idi. Takip aralıkları ile tedavi uyumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p =0,020$). Üç aylık periyotlarda kontrole gelen hastalarımızın tedavi uyumu daha yüksekti.

Hastalarımızın %44,4 (32)’ünün depresif duygu durumu mevcuttu. Depresif duygu durumu olan hastaların % 40,6’ sı tedavi uyumlu idi. Depresif duygu durumu ile tedavi uyumu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p =0,007$). Depresif duygu durumu olan hastaların tedaviye uyumları daha düşüktü. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, tedavi uyumlu hasta sayısı – oranı dağılımı ve tedavi uyumuna etkisi tablo 11 de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı ve Uyuma Etkisi

	Toplam	Tedavi uyumlu hasta sayısı	Tedavi uyumsuz hasta	P	OR
	n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet					
Kadın	20(27,8)	10(13,9)	10(13,9)	0.438	
Erkek	52 (72.2)	33 (45.8)	19(26,4)		
Medeni Durum					
Evli	40 (55.6)	25 (37.7)	15(20,8)	0.768	
Bekar - boşanmış	32(44.4)	18 (25.0)	14(19,4)		
Eğitim Durumu					
Okur yazar olmayan	5 (6.9)	0 (0)	5(6.9)	0.008	2.79 (2.02-3.84)
İlkokul	26 (36.1)	16 (22.2)	10(13,9)	0.507	
Ortaokul	9 (12.5)	4 (9.3)	5(6.9)	0.470	
Lise	18 (25.0)	12 (16.7)	6(8.3)	0.585	
Üniversite	14 (19.4)	11 (15.2)	3(4.2)	0.137	
Yaşadığı Yer					
Trabzon ve çevresi	39 (54.2)	22 (30.5)	17(23,6)	0.632	
İl dışı	33 (45.8)	21 (29.2)	11(15.2)		
Meslek Durumu					
Çalışan	35 (48.6)	23 (31,9)	12(16.7)	0.181	
Ev kadını -emekli-işsiz	37 (51.4)	20 (27.8)	17(23,6)		
Alışkanlıklar					
Sigara	38 (52.8)	23 (31.9)	15(20,8)	0.565	
Alkol	16 (22.2)	6 (8.3)	10(13,9)	0.770	
Madde kullanımı	4 (5.6)	0	4(5.6)	0.023	0.368 (0.269-0-502)
Ko-enfeksiyon					
HBV	3(4.2)	2(2.8)	1(1.4)	0.780	
HCV	4(5.6)	2(2.8)	2(2.8)	0.80	
Komorbid Hastalık					
HT	12(16.7)	6(8.3)	6(8.3)	0.527	
DM	10(13.9)	9(12.5)	1(1.4)	0.042	
Guatr	9(12.5)	4(5.6)	5(6.9)	0.470	
Böbrek Hastalığı	6(8.3)	2(2.8)	4(5.6)	0.212	
Kalp hastalığı	4(5.6)	2(2.8)	2(2.8)	1	
Karaciğer hastalığı	3(4.2)	3(4.2)	0	0.268	
Ek Tedavi Varlığı					
Var	25(34.7)	11(15,3)	14(19.4)	0.083	
Yok	47(65,3)	32(44,4)	15(20,8)		
Takip Sıklığı					
3 aylık takip süresi	28(38,9)	23(31,9)	5(6.9)	0.004	5.52(1.59-20.30)
3 aydan fazla takip süresi	44(61.1)	20(27.8)	24(33,3)		
Depresif Duygu Durumu					
Var	32 (44.4)	13(18.1)	19(26,4)	0.003	4.385(1.605-11.977)
Yok	40(55.6)	30(41,7)	10(13,9)		

ART almakta olan 72 hastanın tedavi kombinasyonları incelendiğinde 60 (%83,3) hasta tek tablet rejim içeren tedavi kullanmakta idi. En sık uygulanan kombinasyon TAF/FTC + EVG/c'di. Hastaların tedavi kombinasyonu ile tedavi uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tek tablet rejim kullanan hastalar ile diğer rejimleri kullanan hastalar arasında da tedavi uyumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 12).

Tenofovir temelli rejim alan 50 hastanın 28'i tedavi uyumlu iken, 22 'si tedavi uyumsuz olarak değerlendirildi. Uyumsuzluk nedenleri incelendiğinde çalışma kapsamında tedavi hastalarının büyük çoğunluğu bu rejimi almakta olduğu ve dolayısıyla çalışmada tedavi uyumunu etkileyen faktörlerden etkilendiği bulunmuştur. 22 hastanın 3'ü tedavi naif, 19 'u tedavi revizyonu yapılan hastalar idi. Hastaların tedavi değişim nedenlerine bakıldığında uyum zorluğu ve tedaviyi basitleştirme isteği olarak saptanmıştı. Tedavi revizyonu sonrasında da uyum zorluğunun devam ettiği görülmekte idi. 22 hastanın eğitim durumları incelendiğinde 4'nün okur yazar olmadığı, 8'nin ilkokul, 5'inin ortaokul mezunu olduğu, 5'nin lise mezunu olduğu saptandı. Çalışmada madde kullanan 4 hastanın 3'ü TAF/FTC + EVG/c kullanmakta idi. Yaş grupları incelendiğinde tedaviye en uyumlu grup bulunan 51-60 yaş arasında yer alan 2 hasta TAF/FTC + EVG/c almakta idi. Tenofovir temelli rejim alan hastaların çoğunluğu (14) 50' yaşın altında idi. TAF/FTC + EVG/c alan hastaların depresif duygu durumu incelendiğinde % 47.4 ' ün depresif duygu durumunun olduğu görüldü. Bu durumun tedavi uyumuna olumsuz etki ettiği saptanmıştır ($p=0.017$, OR:5.57, 1.29-23.93). Tedavi uyumunun 3 aylık periyotlarla kontrole gelen hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştı. Tenofovir bazlı rejimlerden TAF/FTC + EVG/c alan tedavi uyumsuz hastaların 2'sinin üç ayda bir kontrole geldiği çoğunluğunun takip sürelerinin 3 aydan uzun olduğu görüldü.

Tablo 12. Tedavi Rejimi Uyum İlişkisi

	Toplam	Tedavi uyumlu hasta	Tedavi uyumsuz hasta	P
Tedavi kombinasyonu	n (%)	n (%)	n (%)	0.754
Tek tablet rejimler	60 (83,3)	36(38.9)	24(33.3)	
Tenofovir temelli rejimler	50(69.4)	28(38.9)	22(30.6)	
Diğer	10 (13.9)	8 (11.1)	2(2.8)	
Tek tablet olmayan rejimler	12(16.7)	8(11.1)	4(5.6)	

Tedavi alan hastalarımızın son vizitinde bakılan HIV RNA 3 hasta dışında negatifti. CD4 oranları ise $29,2 \pm 10,5$, mutlak CD4 değerleri ise $729 \pm 348,3$ hücre/mm³ tü. Hastaların HIV RNA ve CD4 değerleri ile tedavi uyumu karşılaştırıldığında uyuma anlamlı etki etmediği saptanmıştır ($p>0,05$). HIV RNA'sı pozitif olan hastalar tedavi uyumu olmayan hastalardı. Bu hastalar tedavinin ortalama $60 \pm 18,4$ ayında idi. Mutlak CD4 değerleri ise $209,5 \pm 321,7$ hücre/mm³ tü. Bu hastaların 2 si HAM-D depresyon skoruna göre şiddetli, diğer hastamız orta şiddetli depresyon tanımlamasına uymakta idi.

Tedavi başlanan hastaların 44 (%61,1)'ünün başlangıç tedavi rejimlerinde değişime gidilmişti. Hastaların ART revizyon öncesi ortalama $49,4 \pm 38,8$ ay tedavi alma öyküsü mevcuttu. Tedavi revizyonu yapılan ve revizyon yapılmayan hastaların tedavi uyumları incelendiğinde tedavi uyumları arasında fark saptanmamıştır ($p=0,428$). Hastaların 25'ine tedaviyi basitleştirmek amacı ile, 16'sına yan etki nedeni ile, 3 hastada direnç tespit edilmesi nedeni ile tedavi revizyonu yapılmıştı. Direnç saptanan hastaların 2'si TDF/FTC+LPV/r, 1'i TDF/FTC + EFV almaktaydı. Tedavi takibi düzensiz ve depresif duygu durumu olan hastalar idi. Tedavi revizyonu yapılan hastaların 31'i TAF/FTC + EVG/c, 7 si TDF/FTC + EVG/c, 3'ü 3TC/ABC/DTG, 2'si TDF/FTC + DTG, 1'i ise TDF/FTC + EFV almaktaydı. Hastalar mevcut ART tedavisini ortalama $18,5 \pm 19,2$ ay (en kısa 3 ay en uzun 216 ay) kullanmaktaydı. ART uyumlu hastalar ortalama $18,3 \pm 17,6$ ay ART kullanmakta iken uyumsuz hastalar ortalama $18,3 \pm 17,6$ ay kullanmaktaydı. ART kullanım süresinin tedavi uyumuna etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,941$).

Hastaların ART ile ilişkilendirilebilen yan etkileri irdelendiğinde 13 hastamızda yan etki görülmüştü (%18,1). En sık santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmüştü (%11,1). Bu yan etki en sık efavirenz alan hastalarda görülmüş olup tedavi revizyonu hastaların tedavilerini değiştirmek istememesi nedeniyle tedavi revizyonu yapılmamıştı. İkinci sırada gastrointestinal problemler (%4,1) yer almakta idi. Bu yan etkiler semptomatik tedavi ile kontrol altına alınmıştı. %2,7 hastada ise böbrek fonksiyon bozuklukları görülmüştü. Yan etki ile tedavi uyumu arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,157$).

Çalışmamızın gücünü artırmak için anket çalışması yanında hap sayım yöntemi de kullanılmaya çalışılmıştır. Hastaların 21'i ilaç kutusunu poliklinik kontrolüne getirmiştir. Hastaların çoğu damgalanma korkusuyla kutuları yanında taşımamaktadır. Hap sayımı yapılan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında tedavi uyumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

HIV/AIDS hastalarında tedavi etkinliğinin sağlanabilmesi için ART ye uyum ve uyumu etkileyen faktörlerin tanımlanması önemlidir. Uyumu tanımlamak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Hasabi ve arkadaşları ile Kalichman ve arkadaşları hap sayımı yöntemiyle hastaların tedavi uyumunu değerlendirirken, García ve arkadaşları Remor tarafından geliştirilen anket yöntemiyle, Drachier ve arkadaşları 21 soruluk SEA-ART uyum skalasını kullanarak, Wei ve arkadaşları CASE kriterleri kullanılarak hazırlanan anket yöntemini kullanarak uyumu değerlendirmiştir. Kan ilaç seviyesinin ölçülmesi, viral yük tayini gibi çeşitli yöntemler de uyumu belirlemek için kullanılabilse de zahmetli ve invaziv işlem gerektirmeleri, maliyetli olmaları nedeniyle tercih edilmemektedir. Anket yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcut olup tedavi uyumu değerlendirmede benzer sonuçlar bulunmuştur (65-69). Çalışmamıza dahil edilen 72 hastanın ART uyumunu değerlendirmek için kullanım kolaylığı, anlaşılır olması, maddi ve fiziksel yük getirmemesi sebebiyle CASE kriterleri kullanılarak hazırlanan anket yöntemiyle uyum değerlendirildi. Hap sayım yöntemi hastaların bir sonraki vizitlerinde ilaç kutularını unutmaları sebebiyle etkili olmadı. Bu yöntemin kullanıldığı diğer çalışmalarda olduğu gibi 10 puan ve altı puan alan hastalar tedavi uyumsuz, 10 'nun üzeri puan alan hastalar tedavi uyumlu olarak değerlendirildi (68, 70).

Dünya genelinde HIV/AIDS hastalarının çoğunu kadınlar oluşturmakla birlikte Sahra altı Afrika'nın dışında kalan bölgelerde HIV/AIDS hastalarının çoğunu erkekler oluşturmaktadır. Kadın hasta sayısında giderek artış olduğu görülmektedir (4). Ülkemiz verilerine bakıldığında Sağlık Bakanlığının 2018 verilerine göre Türkiye'de bildiri yapılan vakaların %79,6'si erkek, %20,4'ü ise kadındır. Çalışmamızdaki hastaların 52 (%72,2)'si erkek 20 (%27,8)' si kadındı. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer oranlar karşımıza çıkmaktadır (5, 20). Çalışmaya alınan 72 hastanın ART uyumları incelendiğinde 43 (%59,7)' ü tedavi uyumluydu. Tedavi uyumlu hastaların 10 (%23,3)' u kadın, 33 (%76,7)' ü erkekti. Berg ve arkadaşlarının yaptığı 1013 ART kullanan hastanın dahil edildiği çalışmada erkek hastaların ART uyumunun daha yüksek olduğu saptandı. Kadın hastalardaki bu durum yakın arkadaşları ve çevresine hastalığı ile bilgi vermemesi, hastalığını

saklaması ve toplum baskısından korkmasından dolayı ilaçlarını aksatmasından kaynaklandığı düşünüldü (71). Çalışmamızın sonuçlarında ise kadın ve erkek cinsiyeti ile ART uyumu arasında literatürden farklı olarak uyumu etkilemediği saptandı. Bu durum çalışmada yer alan kadın hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Sağlık bakanlığı verilerine göre ülkemizde HIV/AIDS tanılı erkekler en sık 30-45 yaş, kadınlar ise 30-39 yaşları arasındadır. HIV/AIDS tanısı en sık 25-35 yaşları arasında konulmaktadır. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda yaş dağılımı oldukça değişken olup yeni tanı alan hastaların yaşlarının düşmeye başlamış olması dikkat çekmektedir. 35-44 yaş grubunun giderek azaldığı, buna karşılık 20-24 yaş aralığındaki hastaların arttığı dikkat çekmektedir (72, 73). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama yaşları $44,9 \pm 14,8$ olup, erkek hastaların yaş ortalaması $43,9 \pm 19,0$ iken, kadın hastaların yaş ortalaması $47,6 \pm 18,9$ idi. Bununla birlikte klinik bulguların geç dönemlere kadar fark edilmemesi ve hastaların sağlık kurumlarına geç müracaatı gibi nedenlerle hastalığın tanısı daha ileri dönemlere kalabilmektedir. Hastalarımızın tanı anındaki ortalama yaşları $38,6 \pm 12,5$ olarak bulundu. Erkeklerin tanı anındaki yaş ortalaması $37,6 \pm 12,4$ iken kadınların tanı anındaki yaş ortalaması $41,1 \pm 12,2$ idi. Tanı aldığı dönemde yaşın tedavi uyumu üzerine etkisi saptanmadı. Hastalar en sık 31-40 ve 51-60 yaş aralığında (%22,2), ardından 18-30 ve 41-50 yaş aralığında idi (%19,4). Hastaların ART uyumun en yüksek olduğu yaş aralığı 51-60 yaş aralığı (%32,6), ardından 31-40 yaş aralığı idi (%18,6). Drachler ve arkadaşlarının 275 HIV pozitif ART alan hastalarda yaptığı çalışmada 35 yaş ve üzeri hastaların ART uyumu 18-34 yaş arası hastalara göre çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek olduğu saptandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (66). Bu durum 35 yaş üzeri hastaların hastalığı kabullenip tedavi olma arzusu ve genç yaş grubu hastaların sosyal çevreden hastalığı saklama isteği, damgalanma korkusu yüzünden tedaviyi aksatmaları ile açıklanmıştır. Ülkemizde Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (74). Çalışmamızda Drachler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde 51-60 yaş grubunda bulunan hastaların tedavi uyumunun daha yüksek olduğu saptandı.

Hastalarımızın %55,6'sı evli, %44,4'i bekar - dul veya boşanmıştı. Marineide Gonçalves de Melo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada partneri olan ve olmayan

HIV hastalarının ART uyumu karşılaştırıldığında medeni halin tedavi uyumu üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Ülkemizden Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sosyal desteğin ART uyumu ile ilişkili olduğunu ama evli veya bekar olma ile ART uyumu arasında çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmiştir (74, 75). Çalışmamızda medeni halin tedavi uyumunu etkilemediği saptandı. Verilerimiz literatür ile uyumlu idi.

Ülkemizde 2016 yılında yayınlanan Çerçi ve arkadaşlarının yaptığı ve aynı yıl yayınlanan Ertunç ve arkadaşlarının HIV/AIDS'li olguları değerlendirdiği çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da hastalık en sık ilkokul (%36,1) ve lise mezunları (%25,0) arasında yaygın olduğu görülmüştür (76, 77). Matharu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmayla Sharma ve arkadaşlarının yaptığı 2841 hastayı dahil ettiği çalışmada düşük eğitim seviyesinin ART uyumunu olumsuz etkilediği saptanmıştır(78, 79). Bizim çalışmada hastaların ART uyumları incelendiğinde literatürle uyumlu şekilde okuma yazma bilmeyen grubun tedaviye uyumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde en az uyum gösterebilen grup olduğu bulunmuştur. Bu durum ART uyumu yüksek olan hastalarımızın HIV/AIDS ve ART ile ilgili bilgilere daha kolay ulaşımı ve daha çok bilgi edinebilme fırsatıyla açıklanmıştır.

Hastalarımızın yaşadığı yerler incelendiğinde %54,2'i Trabzon ve çevresinden gelmektedir. Hastalar yaşadıkları çevrede hastalığın bilinmesi,damgalanma korkusu ile yaşadıkları çevreden ziyade il dışı hastaneleri tercih edebilmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Trabzon ve çevresinden gelen hastalar ile diğer şehirlerden gelen hastaların tedavi uyumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarımızın meslek dağılımları irdelendiğinde hastaların çoğunluğunu işçiler oluşturmakta idi. Ülkemizden bir diğer çalışmada ev kadınlarının çoğunlukta olduğu görülmektedir (77). Çalışmamızda sık görülen diğer meslek grupları ise emekliler ve serbest meslek grupları gelmekte idi. Yapılan birçok çalışmada özellikle Afrika ve Hindistan'da çalışma saatlerinin fazlalığının (8 saatten uzun), iş yoğunluğunun tedavi uyumunu azalttığı bulunmuştur (65, 74, 80, 81). Uyum azlığı kendine vakit ayıramama, yoğun tempoda dozların unutulması ve iş ortamında damgalanma korkusu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda ise çalışan HIV/AIDS'li

hastalar ile çalışmayan hastalar karşılaştırıldığında ART uyumları arasında anlamlı fark bulunmadı ve bu durum çalışan hasta sayısının az olması ve çalışan hastaların çalışma saatlerinin uzun olmaması ile açıklanmaktadır.

Sigara, alkol ve keyif verici madde kullanımı komorbid hastalıkların ortaya çıkışını artırmakta, damar içi madde kullanımı HIV bulaşını kolaylaştırmaktadır. Madde kullanımı HIV/AIDS bulaşı açısından risk oluşturmanın yanında bulaş sonrası hastalık seyrinde görülebilen depresif bozukluklar da madde bağımlılığında artışa neden olabilmektedir. Cioe ve arkadaşlarının homoseksüel erkekler arasında yaptığı çalışmada ART uyumunda sigara kullanımının etkisi bulunmamıştır (82). Ülkemizde sigara kullanımı ve tedavi uyumuna etkisini irdeleyen çalışma yoktur. Çalışmamızda Cioe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonucuna benzer şekilde sigara kullanımının ART uyumuna etkisi saptanmamıştır.

Hastalarımızın %22,2'si alkol kullanmakta olup kendilerini sosyal içici olarak tanımlamaktadırlar. Hendershot ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde alkol kullanımının doz bağımlı olarak ART uyumunu etkilediği belirtilmiştir. Schensul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuç bulunmuş olup tedavi uyumsuzluğu alkolün ilaçla etkileşiminden sakınılması, sarhoş olup ilacı almayı unutma, damgalanma korkusu ile açıklanmıştır (83, 84). Çalışmamızda ise alkol kullanımı ile ART uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hasta sayımızın azlığı ve hastalarımızın aldığı alkol dozu ile ilişkilendirildi.

Hastalarımızın 4 (%5,6)'ünün keyif verici madde kullanım öyküsü mevcut idi. Alkol ve keyif verici madde kullanımının toplumumuzda hoş karşılanmaması ve psikososyal baskılar nedeniyle hastalar bu konuda her zaman doğru bilgi vermeyebilmektedir. Keyif verici madde kullanımı ile tedavi uyumu, Rivero ve arkadaşlarının İspanyada yaptığı çalışma ile Ali ve arkadaşlarının Pakistanda intravenöz ilaç bağımlıları arasında yaptığı çalışmada benzer şekilde düşük saptandı (85, 86). Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada da literatüre benzer şekilde keyif verici madde kullanımının tedavi uyumunu azalttığı saptanmıştır. Keyif verici madde kullanımının nörokognitif fonksiyonları etkileyerek, ilaç alımının unutulmasına yol açtığı ve maddenin ART ile etkileşmesi korkusu ile aksatılarak uyumu etkileyebilmektedir.

Benzer yollar ile bulaş olması nedeni ile HIV/AIDS hastaları cinsel yolla bulaşan başka hastalıklar açısından da taranmalıdır. Çalışmamızda hastaların 7 (%9,7)'sinde hepatit B veya C virüsü ile ko-enfeksiyonu mevcuttu. Ko-enfeksiyonu olan hastaların %4,2'sinde HBsAg, %5,6 'sında HCV ko-enfeksiyonu mevcuttu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda sıklık oranları değişmekle birlikte benzer sonuçlar bulunmuştur. Shuper ve arkadaşlarının HIV/HCV koenfekte hastalar ile HIV monoenfekte hastalarda yaptığı çalışmada HCV koenfeksiyonunun ART uyumunu etkilemediğini saptanmıştır (77, 87, 88, 89). HBV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda tedavi uyumu ile ilgili çalışma yapılmamış olup çalışmamızda ART uyumunu etkilemediği saptanmıştır. Bu durum hepatitle koenfekte HIV/AIDS hastalarının HCV-HBV enfeksiyonuna bağlı komplikasyonları takip ettirmek için daha sık hastane başvurusu olması ile açıklanabilir.

Hastaların halihazırda var olan komorbid hastalıkları, kullanmakta olduğu diğer medikal tedaviler, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri yönünden takip edilmeli, gerekli durumlarda müdahale edilmelidir. Çalışmamızda hastalarımızın %43'ünde komorbid hastalık bulunmakta idi. En sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon, ikinci en sık görülen hastalık ise diyabetti. Yapılan çalışmalarda ek hastalık varlığının tedavi uyumunu olumsuz etkilediği belirtilirken çalışmaya dahil ettiğimiz diyabet hastalarının literatürden farklı olarak ART uyumlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (65, 81). Bu uyum yüksekliği diyabetin komplikasyonu nedeniyle sürekli kontrol altında bulunan bu hasta grubunun ART uyumu ile ilgili yeterli bilgilendirilmesinden kaynaklanmaktadır.

25 (%34,7) hastamız ART yanında ek ilaç kullanmaktadır. Hastaların hiçbiri literatürde tanımlanan polifarmasi tanımına uygun ilaç kullanmamaktadır. En sık hipertansiyon için ilaç kullanımı mevcuttu. Yapılan çalışmalarda ek hastalığın mevcut olmasının, ko-enfeksiyonun, çoklu ilaç kullanımının ART uyumunu olumsuz etki ettiği saptanmıştır (65, 90, 91). Çalışmamızda ART dışında ek ilaç kullanımının literatürden farklı olarak tedavi uyumunu etkilemediği görülmüştür. Bu durum örneklem sayımızın azlığına ve hastalarımızın kullandığı ilaç miktarının polifarmasi tanımına uygun olmamasından kaynaklanmaktadır.

ART'nin klinik etkinliğini sürdürebilmesi için ilaç uyumunun sürekli olması gerekmektedir. Tedavi seyrinin takip edilmesi, ART kullanımı ile ilgili problemlerin

çözülmesi tedavi uyumunun uzun süre devam etmesinde ve tedaviye bağlılığın artmasında teşvik edici olmaktadır. Klinik takip sıklığı tedavi devamlılığı ve uyumu ile doğru orantılıdır. Her klinik vizitte tedavi uyumu sorgulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda HIV hastalarının kaçırılan klinik randevu sayısının virolojik başarısızlık için risk faktörü olduğunu belirtmektedir. Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışma olmamakla birlikte literatürde kısa periyotlarla kontrole gelen hastaların motivasyonunun daha yüksek olduğu, uyuma teşviğin artmasından dolayı ART uyumu daha yüksek saptanmıştır (80, 92). Çalışmamızda da benzer şekilde üç aylık periyotlarda kontrole gelen hastalarımızın tedavi uyumlarının daha uzun periyotlarla gelen hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

HIV'in doğrudan merkezi sinir sistemini etkilemesine, immünsüpresyon sonucu fırsatçı enfeksiyon ve malignite sonrası merkezi sinir sistemini etkilemesine veya kullanılan ART'nin yan etkilerine bağlı hastaların önemli bölümünde nörokognitif bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Tanı aldıktan sonra damgalanma, çevreden soyutlanma, sosyal desteğin azalması gibi faktörlere bağlı hastalarda depresif duygu durumu gelişebilmektedir. HIV/AIDS hastalarında normal popülasyona göre depresif duygu durum sıklığı artmıştır. Çalışmamızda hastalarımızın HAM-D depresyon değerlendirme ölçeğine göre %44,4'ünün depresif duygu durumu mevcuttu. Shumba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresif duygu durumunun tedavi uyumunu olumsuz etkilediği saptanmıştır. Güney Amerika'da 216 hasta üzerinde yapılan çalışmada BECK Depresyon skalası kullanılarak depresif duygu durumu saptanan hastaların tedavi uyumlarının anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Amerika'da yapılmış başka bir çalışmada da benzer şekilde depresif duygu durumunun tedavi uyumunu azalttığı saptanmıştır(50, 51, 93, 94, 95). Ülkemizde HIV/AIDS hastalarında depresif duygu durum sıklığı ile ilgili çalışma yapılmadığından karşılaştırma yapılamamıştır. Bizim çalışmamıza alınan depresif duygu durumu olan hastaların % 59,4' ü tedavi uyumsuz idi. Çalışmamızda depresif duygu durumunun literatürle uyumlu bir şekilde tedavi uyumunu düşürdüğü saptanmıştır. Depresif duygu durumunun öz bakımı azaltması, içe kapanma/sosyal izolasyona neden olması dolayısıyla sosyal destekten yoksun kalma gibi nedenlerle tedavi uyumunu azalttığı düşünülmekte olup bu hastaların psikolojik destek almaya yönlendirilmesi gerekmektedir.

Hastaların viral yük ve mutlak CD4 sayılarının belirlenmesi ile hastalığın prognozu belirlenebilmektedir. HIV-RNA viral replikasyonun bir göstergesidir. Hastalarımızın son vizitinde bakılan HIV RNA değerleri 3 hasta dışında negatifti. CD4 oranları ise $29,2 \pm 10,5$, mutlak CD4 değerleri ise $729 \pm 348,3$ hücre/mm³ idi. HIV RNA sı pozitif olan hastalar tedavi uyumu olmayan hastalardı. Mutlak CD4 değerleri ise $209,5 \pm 321,7$ hücre/mm³ idi. Hastalarımızın ART ile birlikte mutlak CD4 sayılarında artış, HIV RNA düzeylerinde düşme görülmüştür. Foca ve arkadaşları ile Hasabi ve arkadaşlarının ayrı ayrı yaptığı çalışmalarda çalışmamızdan farklı olarak mutlak CD4 değerlerinin yüksek olmasının ART uyumunu artırdığını, ART uyumunun artması ile de mutlak CD4 miktarında artma olduğu belirtilmiştir. Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CD4 sayısının ART uyumu etkilemediği saptandı (65, 81, 96). Bizim çalışmamızda hastaların erken dönemde başvurmaları ve mutlak CD4 sayılarının ortalamasının yüksek olmasından dolayı Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde CD4 sayısının ART uyumu etkilemediği saptandı. HIV RNA düzeyi ile uyum ilişkisine bakıldığında literatürde HIV RNA ve tedavi uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı (79, 97). Ülkemizde tedavi uyumu ve virolojik-immünolojik cevap ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu sonuç bulundu. Bu durum HIV-RNA' nın hastalığın akut evresinden sonra sabit düzeyde seyretmesi ve yüksekliğinin uzun süre kliniği etkilememesinden kaynaklanmaktadır.

HIV/AIDS hastaları, etkin tedavi rejimlerinin kullanıma girmesiyle birlikte, sağlıklı bireylere yakın yaşam süresi ve kalitesine ulaşmaktadır. Tedaviye önerileri zaman içinde değişiklik göstermiş ve günümüzde asemptomatik hastalar dahil enfekte tüm bireylerin tedaviye başlanmasını savunmaktadır. İlk yıllarda 3TC/ZDV içeren rejimler kullanılırken iken ilerleyen yıllarda TDF/FTC + EFV veya LPV/r içeren rejimler kullanılmış günümüzde ise TAF/FTC + EVG/c, TDF/FTC + EVG/c, 3TC/ABC/ DTG gibi tek tablet rejimler ön plana çıkmıştır (47-51). Çalışmaya aldığımız hastaların %83'ü tek tablet tedavi rejimi kullanmakta idi. En sık kullanılan tedavi kombinasyonu TAF/FTC + EVG/c, ikinci sırada TDF/FTC + EVG/c, üçüncü sırada ise 3TC/ABC/ DTG gelmekteydi. Altice ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde tek tabletli tedavi rejim kullanan hastaların tek tabletli olmayan tedavi rejimleri ile kıyaslandığı çalışmalarda tek tabletli tedavi rejim kullanan hastaların

ART uyumunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Hasabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ART rejiminin tedavi uyumu ile ilişkili olmadığı görüldü (65, 98). Ülkemizden yapılmış çalışmada da ART rejiminin tedavi uyumu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (74). Çalışmamızda ise Hasabi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde ART rejiminin tedavi uyumu ile ilişkili olmadığı görüldü. Elde ettiğimiz sonuç, hastalarımızın çoğunluğunun tek tabletli rejim almasından ve diğer hastaların da tedavi rejimlerinde aldıkları tablet sayısının polifarmasi tanımına uymadığından kaynaklanabilir.

HIV/AIDS ile takipli hastalar ART başladıktan sonra tedavi uyumu ve tedavinin muhtemel yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir. Hastalarda tedaviyi basitleştirmek, yan etki veya ilaç direnci nedeniyle tedavi değişikliğine gidilebilmektedir. Çalışmamızda hastaların %61,1'inde başlangıç tedavi rejimlerinde değişime gidildi. Tedavi değişimine gidilen hastaların %56,8'inde tedaviyi basitleştirmek amacı ile %36,3'ünde yan etki nedeni ile, %6,8'inde direnç tespit edilmesi nedeni ile tedavi revizyonu yapılmıştı. ART değişimi öncesi hastaların tedavi uyumu incelenmediğinden uyum artışı ile ilgili yorum yapılamamıştır. Hastalar mevcut ART'yi ortalama $18,5 \pm 19,2$ aydır kullanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ART kullanım süresi uzadıkça tedavi uyumunda artış olmaktadır (65, 67, 74). Literatürden farklı olarak çalışmamızda ART süresi ile uyum arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Bu farklılığın ART kullanım süresinin literatür verileri ile kıyaslandığında kısa olmasından kaynaklanmasıyla açıklanmaktadır.

Kullanılan ilaçların yan etkileri hem tedavi uyumu açısından hem de yaşam kalitesinin optimum seviyede sürdürülebilmesi açısından takip edilmelidir. Yan etkilerin çoğu tedavinin ilerleyen dönemlerinde azalmakla birlikte semptomatik yaklaşımlar kısmen yeterli olurken bazen de tedavi rejiminin değiştirilmesi gerekebilmektedir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkilerdir. NRTI'larda laktik asidoz, NNRTI'larda nöropsikiyatrik şikayetlerin sıklığı artmaktadır (11, 52, 56, 57). ART kullanmakta olan hastaların ART ile ilişkilendirilebilen yan etkileri irdelendiğinde %18,1 hastamızda görüldü. En sık santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmekte idi. Merkezi sinir sistemine (MSS) ait yan etkiler irdelendiğinde en fazla MSS yan etkisi efavirenz ile ortaya çıkmaktadır. Uyuşukluk, dikkat dağınıklığı ile kendini göstermektedir. Tedavinin

ilerleyen dönemlerinde MSS yan etkilerinde azalma beklenmektedir. Çalışmamızda efavirenz alan 4 hastamız mevcut olup MSS yan etkilerine alıştıklarını belirtip tedavi revizyonu istememişlerdir. En sık ortaya çıkan yan etkiler; sersemlik hissi, baş ağrısı, baş dönmesi ve konsantrasyon güçlüğü idi. Tedavi revizyonu yapılan 44 hastamızın %36,3 'ünün tedavi revizyon nedeni yan etkiydi. En sık santral sinir sistemi yan etkilerine bağlı revizyon yapılmıştı. Gastrointestinal sistem yan etkisi en sık görülmekte olup hastalarımızda bulantı, kusma şeklinde kendini göstermiş olup semptomatik tedavi ile kontrol altına alınmış revizyon yapılmamıştı. Böbrek fonksiyonlarda bozukluk, virüsün direkt etkisiyle veya kullanılan ART rejimine bağlı görülebilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğuna en sık yol açabilen ajan TDF'dir. Çalışmamızda %11,3 hastamızda böbrek fonksiyonlarında bozulma nedeniyle tedavi revizyonuna gidilmişti. ART yan etkilerinin kontrol altına alınması tedavi uyumunun istenen seviyelerde sürdürülebilmesinde önemli yer tutmaktadır. Hastalar yan etki açısından bilgilendirilmeli ve istenmeyen etkiler görüldüğünde tedavinin kesilmesinin önü alınmalıdır. Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan tedavi rejimlerinin yan etkilerinin ART uyumunu olumsuz etkilediği bulunmuştur. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde ART rejimine bağlı yan etkilerin ART uyumunu anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür (74, 81). Elde ettiğimiz sonuçların Saha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olması çalışmanın yapıldığı yıllarda HIV/AIDS tedavisinde kullanılan ART'lerin günümüzde tercih ettiklerimizden farklı olarak yan etkileri fazla olan kombinasyonlar olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tez çalışmamızda tezin kısıtlılıkları; veri toplama döneminin 6 ay gibi kısa süre ile sınırlı olması, tedavi uyumunun güvenilirliğinin hasta beyanına dayanması nedeniyle tartışmaya açık olması, hastalara poliklinikte bir defa anket yapılmış olması, hasta sayısının azlığı, tedavi uyumunu değerlendiren diğer yöntemlerin güvenilirliği artırmak veya desteklemek amaçlı kullanılmamış olmasıdır. Bununla birlikte çalışmamız uyumu etkileyen parametrelerin tanımlanmasıyla ülke verilerine ve literatüre katkı sağlamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. HIV/AIDS hastalarımızın ortalama yaşları $44,9 \pm 14,8$ yaş olup çoğunluğu erkek idi.
2. Hastaların 43 (% 59,7)' ü tedavi uyumlu idi.
3. Cinsiyetler ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark görülmedi.
4. Uyumun en yüksek olduğu yaş aralığı 51-60 yaş aralığı idi.
5. Hastaların %55,6 'ü evli, idi. Tedavi uyumları arasında fark görülmedi.
6. Hastalarımızın çoğunluğunun eğitim düzeyi düşük saptandı, eğitim düzeyinin tedavi uyumunu etkilediği görüldü.
7. Hastaların çoğunluğu Trabzon ve çevresinde ikamet etmekteydi. Yaşanan bölgenin tedavi uyumuna etki etmediği görüldü.
8. Hastalar en sık işçi olarak çalışmakta, ardından ev kadınları ve emekliler gelmekteydi. Tedavi uyumları arasında fark görülmedi.
9. Hastaların %52,8'i sigara, %22,2'u alkol, %5,6' sı keyif verici madde kullanmakta idi. Sigara ve alkol kullanımı tedavi uyumunu etkilemez iken keyif verici madde kullanımı olan hastaların tedavi uyumu düşük saptandı.
10. Hastaların %34,7'si ART yanında ek ilaç kullanmakta idi. En sık hipertansiyon için ilaç kullanımı mevcuttu.
11. Hastaların 3'te biri üç aylık periyotlarda kontrole gelmekte idi. Üç aylık periyotlarda kontrole gelen hastalarımızın tedavi uyumu daha yüksek saptandı.
12. Hastaların yarısına yakınında (%44,4) depresif duygu durumu mevcuttu. Depresif duygu durumu olan hastaların tedavi uyumunun düşük olduğu görüldü.
13. Hastalarımızın %83.3'ü tek tablet olan tedavi rejimleri kullanmakta olup en sık kullanılan kombinasyon TAF/FTC + EVG/c idi. Kullanılan tedavi rejimi ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı.

14. Tedavi başlanan olguların yaklaşık üçte ikisinde tedavi değişikliği yapıldı. En sık tedaviyi basitleştirmek amacı ile değişiklik yapılmıştı.
15. Hastalar mevcut ART tedavisini ortalama $18,5 \pm 19,2$ aydır kullanmakta idi. ART kullanım süresi ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı.
16. Hastalarımızın %18,1'inde ART ye atfedilen yan etki görüldü. En sık santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmekte idi.
17. İlaç yan etki ile tedavi uyumu arasında anlamlı fark saptanmadı.

6.2. Öneriler

1. Başlanan ek tedaviler ve kullanılan ART' lerin yan etkileri dikkatle izlenmeli, özellikle ilaç yan etkileri hakkında hastalar bilgilendirilmeli, hastaların tedavileri ile ilgili sorunlar mevcut ise çözüm üretilmelidir.
2. Hastaların tedavi uyumunu takip etmek için ve uyumu arttırmak açısından daha sık aralıklarla izlenmelidir.
3. ART uyumunu belirleyen en önemli faktörlerden biri hastalık ve ART hakkında hastalara yeterli bilgi verilmesidir. Bu nedenle her vizitte hastalara yeterli zaman ayırıp bilgilendirmek suretiyle gerekli farkındalık oluşturulmalıdır.
4. Alkol ve madde kullanımı tedavi uyumunu düşürmesinden dolayı hastalarımızda alkol ve madde kullanımını sınırlandırmaya yönelik olarak ilgili kurum ve bölümlerden destek alınmalıdır.
5. Genç yaş grubunda tedavi uyumu daha düşük saptanmış olup hastalığı kabullenme sürecinde destek olunmalıdır.
6. 50 yaş ve altı HIV/AIDS hastaları daha sık kontrole çağırılmalıdır.
7. Eğitim seviyesi düşük özellikle okuma yazma bilmeyen hastaların HIV/AIDS hakkında bilgilendirilmeleri için yol gösterilmelidir.
8. HIV/AIDS hastalarında depresif duygu durumu normal popülasyona göre daha yaygın olup tedavi uyumunu olumsuz etkilemektedir. Bu hastalara hayat tarzı değişikliği açısından yardımcı olunarak sosyal destek verilmeli,

ihtiyacı olan hastalar psikolojik destek alabilecekleri uzmanlara yönlendirilmelidir.

9. HIV/AIDS yukarıda belirtildiği gibi tüm sistemleri etkileyebilen multisistemik bir hastalık olduğundan bu hastaların yönetiminde ve tedavi uyumunda multidisipliner yaklaşım önemlidir. HIV/AIDS hastalarının takip edildiği kurumlarda bu yaklaşımı sağlayacak uyumlu çalışan bir ekip kurulmalı ve hastalar bu ekiple takip edilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Freed EO, Martin AM. Human Immunodeficiency Viruses: Replication. Fields Virology. 6th edition. In: Knipe DM, Howley PM, editor. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. P. 1503-56.
2. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia Los Angeles: Morbidity and Mortality Weekly Report [İnternet]. 1981[son güncelleme Haziran 2019;16 Haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm.
3. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983; 220(4599): 868-71.
4. UNAIDS. Epidemic Transition Metrics, Trend of New HIV Infections. [İnternet]. 2018. [son güncelleme kasım 2018; 10 haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://aidsinfo.unaids.org>.
5. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tani Klavuzu. Bölüm 2, 1-51. [internet]. 2018 [son güncelleme şubat 2019; 17 haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici_hastaliklar-db/duyurular/hiv-aids-tani_klavuzu/HIV___AIDS_Tani_Klavuzu_Ek_4701663_6.pdf.
6. Sabin LL, DeSilva MB, Gill CJ, Li Z, Vian T, Wubin X, Feng C, Keyi X, Guanghua L, Haberer JE, Bangsberg DR, Yongzhen L, Hongyan L, Gifford AL. Improving adherence to antiretroviral therapy with triggered real time text message reminders: the china through technology study (CATS). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2015; 69 (5): 551-59.
7. Edward L, Machtinger MD, Bangsberg MD, David R. Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. HIV Insite Knowledge Base Chapter[İnternet]. 2006.[son güncelleme Ocak 2006; 5 Haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=kb-03-02-09>.
8. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science. 1984; 224 (4648): 497-500.
9. Klatt EC (2014). Biology Of Human Immunodeficiency Virus. Pathology of AIDS [tez]. Savannah: Mercer University; 2014.
10. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. New England Journal of Medicine. 1998; 339 (1): 33-9.

11. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy Ş, Arslan M, Köksal I. HIV/AIDS'li 36 Olgunun Retrospektif Analizi. *Klinik Dergisi*. 2011; 24 (1): 11-6.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2006; 55 (31): 841-4.
13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Bennett JE, editor. 8th ed. Canada: Elsevier; 2015. p. 1474-78.
14. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, Goh LE, Cohen MS. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Journal of Infectious Diseases*. 2004; 189 (10): 1785-92.
15. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342 (13): 921-29.
16. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaiordanou PMO. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sexually Transmitted Diseases*. 2005; 32(4): 214-19.
17. Royce RA, Sena A, Cates JW, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(15): 1072-78.
18. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333(26): 1721-25.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human immunodeficiency virus infection in the United States: A review of current knowledge. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1987; 36(6): 1-48.
20. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV-Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016; 9(1): 6-11.
21. Mayer KH, Beyrer C. HIV epidemiology update and transmission factors: risks and risk contexts 16th International AIDS Conference epidemiology plenary. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44(7): 981-87.
22. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 1999; 397(6718): 436-41.

23. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ, Shepherd J, Robb M, Kigozi G, Kagaayi J, Serwadda D, Makumbi FE, Reynolds SJ, Gray RH. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2009; 23(18): 2479-84.
24. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, Lane HC, Fedio J, Saah AJ. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures: a prospective evaluation. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 113(10): 740-46.
25. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL, US Public Health Service Working Group. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013; 34(9): 875-92.
26. Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1986. 35(20): 334-39.
27. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2014; 63(3): 1-10.
28. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Bennett JE, editor. 8th ed. Canada: Elsevier; 2015. p.1542-1543.
29. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, Kiddugavu M, Lutalo T, Nalugoda, F, Wabwire MF, Meehan MP, Quinn TC. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(9): 1403-09.
30. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 122(8): 573-79.
31. Musey L, Hughes J, Schacker T, Shea T, Corey L, Mcelrath MJ. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337(18): 1267-74.
32. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, Gaub J, Scheibel E, Karlsmark T. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *Bmj*. 1989; 299(6692): 154-57.

33. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *Journal of Infectious Diseases*. 1993; 168(6): 1490-501.
34. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen MS. How can we better identify early HIV infections. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2015; 10(1): 61-8.
35. Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR, Blattner WA, Wiesner D, Eyster ME, Goedert JJ. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *Jama*. 1995; 274(7): 554-58.
36. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *Journal of Infectious Diseases*. 1992; 165(2): 352-63.
37. Patrikar S, Basannar DR, Bhatti VK, Kotwal A, Gupta RM, Grewal RS. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy. *Medical Journal Armed Forces India*. 2014; 70(2): 134-38.
38. Hanson DL, Chu SY, Farizo KM, Ward JW. Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome- defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Archives of Internal Medicine*. 1995; 155(14):1537-42.
39. Farizo KM, Buehler JW, Chamberland ME, Whyte BM, Froelicher ES, Hopkins SG, Reed CM, Mokotoff ED, Cohn DL, Troxler S, Phelps AF, Berkelman RL. Spectrum of disease in persons with human immunodeficiency virus infection in the United States. *Jama*. 1992; 267(13): 1798-805.
40. Marrazzo JM, Del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH, Kumarasamy N. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *Jama*. 2014; 312(4): 390-409.
41. Phillips AN, Elford J, Sabin C, Bofill M, Janossy G, Lee CA. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *Jama*. 1992; 268(19): 2662-66.
42. Zhang Y, Yang H, Yu J, Wei H. Rapid and sensitive detection of HIV-1 p24 antigen by immunomagnetic separation coupled with catalytic fluorescent immunoassay. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016; 408(22): 6115-21.
43. Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, Ferrera C, Liska S, Myers R, Peel S, Swenson P, Gadelle S, Shriver MK. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV-1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *Journal of Clinical Virology*. 2011; 52(1): 57-61.

44. Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS*. 2010; 24(1):1407-14.
45. De Majo E, Ravina A, Ricciarelli L, Parri F, Mazzetti M, Di Pietro M, Colao MG, Milo D, Romagnani S. Screening and confirmatory tests for antibody to HTLV-III/LAV retrovirus in individuals at risk for AIDS. *Ricerca In Clinica E In Laboratorio*. 1986; 16(3): 489-94.
46. Gallo D, Diggs JL, Shell GR, Dailey PJ, Hoffman MN, Riggs JL. Comparison of detection of antibody to the acquired immune deficiency syndrome virus by enzyme immunoassay, immunofluorescence, and Western blot methods. *Journal of Clinical Microbiology*. 1986; 23(6): 1049-51.
47. United States Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[Internet]. 2009[son güncelleme haziran 2019; 7 Temmuz 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
48. Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(9): 795-807.
49. Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(9): 808-22.
50. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 8.0[Internet]. 2015[son güncelleme ekim 2018; 21 haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org/files/2018/guidelines->
51. World Health Organization. Guidelines and Policy Briefs on HPV [Internet]. 2018[son güncelleme aralık 2018; 29 Nisan 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en>.
52. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Bennett JE, editör. 8th ed. Canada: Elsevier; 2015. p. 1622-35.
53. De Clercq E. Anti-HIV drugs. *Verhandelingen-Koninklijke Academie Voor Geneeskunde Van België*. 2007; 69(2): 81-104.
54. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Wannamaker P, Phillips DS, Mallal S, Shaefer M. High sensitivity of human leukocyte antigen-b* 5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46(7): 1111-18.

55. Ding X, Andraca CE, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012; 61(4): 441-47.
56. Tsiodras S, Perelas A, Wanke C, Mantzoros CS. The HIV-1/HAART associated metabolic syndrome—novel adipokines, molecular associations and therapeutic implications. *Journal of Infection*. 2010; 61(2): 101-13.
57. Soliman EZ, Lundgren JD, Roediger MP, Duprez DA, Temesgen Z, Bickel M, Shlay JC, Somboonwit C, Reiss P, Stein JH, Neaton JD. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS*. 2011; 25(3): 367-77.
58. Westby M, van der Ryst E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. 2005; 16(6): 339-54.
59. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, Chung J, DeMasi R, Bolognesi D. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; 3(3): 215-25.
60. Kaya S. The prevention of HIV infection. *Turkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special Topics*. 2016; 9(1): 108-12.
61. Patel A, Hirschhorn L, Fullem A, Ojikutu B, Oser R. Adult adherence to treatment and retention in care. USAID- AIDSTAR-One Project[Internet]. 2010[son güncellenme haziran 2010; 23 haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://pdfs.semanticscholar.org/e9db/c12ba977a16322e8142b700729c161d68000.pdf>
62. EL Machtinger, DR Bangsberg. Adherence to HIV Antiretroviral Therapy[İnternet]. 2006[son güncellenme haziran 2019;25 Haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=kb-03-02-09>.
63. Amberbir A, Woldemichael K, Getachew S, Girma B, Deribe K. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons: a prospective study in Southwest Ethiopia. *BMC Public Health*. 2008; 8(1): 265-74.
64. Begley K, McLaws ML, Ross MW, Gold J. Cognitive and behavioural correlates of non-adherence to HIV anti-retroviral therapy: Theoretical and practical insight for clinical psychology and health psychology. *Clinical Psychologist*. 2008; 12(1): 9–17.

65. Hasabi IS, Shivashankarappa AB, Kachapur C, Kaulgud RS. A study of compliance to antiretroviral therapy among HIV infected patients at a tertiary care hospital in North Karnataka. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10(5): 27-31.
66. Drachler ML, Drachler CW, Teixeira LB, Leite JCC. The scale of self-efficacy expectations of adherence to antiretroviral treatment: a tool for identifying risk for non-adherence to treatment for HIV. *Plos One*. 2016; 11(2): 1-11.
67. Salmanton-García J, Herrador Z, Ruiz-Seco P, Nzang-Esono J, Bendo V, Bashmakovic E, Nseng-Nchama G, Benito A, Aparicio P. Self-reported adherence to antiretroviral therapy in HIV+ population from Bata, Equatorial Guinea. *AIDS Care*. 2016; 28(5): 543-53.
68. Wei H, Li M, Zhang X, Bu K, Feng Y, Liu X, Shi L, Chen Y, Bai C, Fu G, Huan X, Wang L. Compliance of antiviral therapy and influencing factors in people living with HIV/AIDS in Nanjing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 2015; 36(7): 672-76.
69. Kalichman S, Kalichman MO, Cherry C. Medication beliefs and structural barriers to treatment adherence among people living with HIV infection. *Psychology & Health*. 2016; 31(4): 383-95.
70. Mannheimer SB, Mukherjee R, Hirschhorn LR, Dougherty J, Celano SA, Ciccarone D, Graham KK, Mantell JE, Mundy LM, Eldred L, Botsko M, Finkelstein R. The CASE adherence index: A novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2006; 18(7): 853–61.
71. Berg KM, Demas PA, Howard AA, Schoenbaum EE, Gourevitch MN, Arnsten JH. Gender differences in factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *Journal of General Internal Medicine*. 2004; 19(11): 1111-17.
72. Gökengin D. Türkiye’de HIV enfeksiyonu: hedefe ne kadar yakınız?. *Klinik Dergisi*. 2018; 31(1): 4-10.
73. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV-AIDS İstatistik [İnternet]. 2019[son güncelleme mart 2019; 21 Haziran 2019 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-hiv-aids-istatistik.html>.
74. Ceylan E, Koç A, İnkaya AÇ, Ünal S. Determination of medication adherence and related factors among people living with HIV/AIDS in a Turkish university hospital. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49(1): 198-205.
75. Melo MG, Varella I, Gorbach PM, Sprinz E, Santos B, Rocha TM, Simon M, Almeida M, Lira R, Chaves MC, Baker Z, Kerin T, Nielsen-Saines K. Antiretroviral adherence and virologic suppression in partnered and unpartnered HIV-positive individuals in southern Brazil. *PloS one*. 2019; 14(2): 1-14.

76. Çerçi P, İnkaya AÇ, Alp Ş, Tümer A, Ünal S. Evaluation of 255 HIV/AIDS cases: Hacettepe cohort, Ankara, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2016; 50(1): 94-103.
77. Ertunc B, Kaya S, Koksall I. Clinico-Epidemiological Analysis of HIV/AIDS Patients. *Eurasian Journal of Medicine*. 2016; 48(3):157-161.
78. Sharma M, Rathore M, Kashyap A, Kumar C. Non-compliance to antiretroviral therapy: road blocks and possible solutions. *Indian Medical Gazette*. 2015; 141-48.
79. Bansi-Matharu L, Loria GR, Cole SR, Mugerwa H, Vecino I, Lundgren J, Pulik P, Smith C, Phillips A, Insight Start Study Group. Risk factors for antiretroviral therapy (ART) discontinuation in a large multinational trial of early ART initiators. *AIDS*. 2019; 33(8): 1385-90.
80. Kalichman SC, Grebler T. Stress and poverty predictors of treatment adherence among people with low-literacy living with HIV/AIDS. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72(8): 810-16.
81. Saha R, Saha I, Sarkar A.P, Das DK, Misra R, Bhattacharya K, Roy RN, Bhattacharya A. Adherence to highly active antiretroviral therapy in a tertiary care hospital in West Bengal, India. *Singapore Medical Journal*. 2014; 55(2): 92-8.
82. Cioe PA, Gamarel KE, Pantalone DW, Monti PM, Mayer KH, Kahler CW. Cigarette smoking and antiretroviral therapy (ART) adherence in a sample of heavy drinking HIV-infected Men who have Sex with Men (MSM). *AIDS and Behavior*. 2017; 21(7): 1956-63.
83. Schensul SL, Ha T, Schensul JJ, Vaz M, Singh R, Burleson JA, Bryant K. The role of alcohol on antiretroviral therapy adherence among persons living with HIV in urban India. *Journal of Studies on Alcohol And Drugs*. 2017; 78(5): 716-24.
84. Hendershot CS, Susan A. Stoner SA, Pantalone DW, Simoni JM. Alcohol use and antiretroviral adherence: Review and meta- analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009; 52(2): 180-206.
85. Sánchez-Rivero I, Madoz-Gúrpide A, Parro-Torres C, Hernández-Huerta D, Ochoa Mangado E. Influence of substance use and cognitive impairment on adherence to antiretroviral therapy in HIV+ patients. *Adicciones*. 2018; 0(0): 1025-37.
86. Ali B, Nisar N, Nawab F. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-positive, male intravenous drug users in Pakistan. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2018; 24(3): 237-42.

87. Yemisen M, Aydın AO, Gunduz A, Ozgunes N, Mete B, Ceylan B, Kumbasar HK, Yıldız D, Sargın F, Ozaras R, Tabak F. Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in Istanbul: the largest case series from Turkey. *Current HIV Research*. 2014; 12(1): 60-4.
88. Yildiz SM, Candevir A, Kibar F, Karaboga G, Turhan FT, Kis C, Dincer S, Guvenc B. Hepatitis B, Hepatitis C, Human immunodeficiency virus and syphilis frequency among blood donors: A single center study. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015; 53(3): 308-14.
89. Shuper PA, Joharchi N, Irving H, Fletcher D, Kovacs C, Loutfy M, Walmsley SL, Wong DKH, Rehm J. Differential predictors of ART adherence among HIV-monoinfected versus HIV/HCV-coinfected individuals. *AIDS Care*. 2016; 28(8): 954-62.
90. Kara E, İnkaya AÇ, Aydın Haklı D, Demirkan K, Ünal S. Polypharmacy and drug-related problems among people living with HIV/AIDS: a single-center experience. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49(1): 222-29.
91. Krentz HB, Gill MJ. The impact of non-antiretroviral polypharmacy on the continuity of antiretroviral therapy (ART) among HIV Patients. *AIDS Patient Care and STDs*. 2016; 30(1): 11-7.
92. Maqutua D, Zewotira T. Optimal HAART adherence over time and time interval between successive visits: their association and determinants. *AIDS Care*. 2011; 23(11): 1417-24.
93. Shumba C, Atukunda R, Imakit R, Memiah P. Prevalence of depressive symptoms amongst highly active antiretroviral therapy (HAART) Patients in AIDS Relief Uganda. *Journal of Public Health in Africa*. 2013; 4(19): 84-7.
94. Moraes RP, Casseb J. Depression and adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive men in São Paulo, the largest city in South America: Social and psychological implications. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(12): 743-9.
95. Holloway IW, Tan D, Dunlap SL, Palmer L, Beougher S, Cederbaum JA. Network support, technology use, depression, and ART adherence among HIV-positive MSM of color. *AIDS Care*. 2017; 29(9): 1153-61.
96. Focà E, Odolini S, Sulis G, Calza S, Pietra V, Rodari P, Giorgetti PF, Noris A, Ouedraogo P, Simpoire J, Castelli F, Pignatelli, S. Clinical and immunological outcomes according to adherence to first-line HAART in a urban and rural cohort of HIV-infected patients in Burkina Faso, West Africa. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14(1): 153-160.

97. Gare J, Kelly-Hanku A, Ryan CE, David M, Kaima P, Imara U, Lote N, Crowe SM, Hearps AC. Factors influencing antiretroviral adherence and virological outcomes in people living with HIV in the highlands of Papua New Guinea. *PLoS One*. 2015; 10(8): 1-8.
98. Altice F, Evuarherhe O, Shina S, Carter G, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer and Adherence*. 2019; 13(1): 475-90.



8. EKLER

Ek-1

HIV/AIDS takip formu

AD SOYAD:
CİNSİYET
DOSYA NO
DOĞUM YILI
YAŞ
BM İNDEKS
İLK TANI TARİHİ
TANI ALDIĞI YAŞ
Ek Viral Hastalık:
AŞILAMANMA DURUMU:
ANEMNEZ:

ALDIĞI ANTI-VİRAL TEDAVİ SÜRESİ:
Tedavi Deneyimi:
ÖNCEKİ ANTİVİRALİ KULLANDIĞI SÜRE:
Tedavi REVİZYON NEDENİ:

0-klinik cevapsızlık/kötüleşme	1-Viral başarısızlık	2.Simplifikasyon	3-ilaç yan etkisi	4-İlaç direnci	
-----------------------------------	-------------------------	------------------	----------------------	-------------------	--

İLAÇ UYUMU:
GÖRLEN YAN ETKİ:

1:Dermatoloji Yan Etkiler	2:Gastrointestinal Yanetki	3,Kc Hasarı	4,Nefrolojik Yan Etki	5:Psikiyatrik Yan Etki	6:Lipid Bozukluğu	7:Nörolojik Semptom	
------------------------------	-------------------------------	----------------	--------------------------	---------------------------	----------------------	------------------------	--

EK TEDAVİLER:
TAKİP UYUMU:
İLK NERDE TANI:

1: Evlilik İşlemleri Öncesi	1:Kan Vermek-Diş Çekimi Öncesi Tarama	3:Fırsatçı Enfeksiyon Sırasında	4:Şüpheli Temas Sonrası
--------------------------------	--	------------------------------------	-------------------------

EK TEDAVİLER

TAKİP UYUMU

İLK NERDE TANI

YAŞADIĞI YER

MESLEK

EĞİTİM DURUMU

Bulaş Yolu		
Medeni Hal		
Eşinde Hiv Pozitifliği		
Çocuklarda Hiv +		

Sigara		
Alkol		
Madde Kullanımı		
Yurtdışı Seyahat Öyküsü		
Depresyon Tanısı		
Eacs Klavuzuna Göre Puan		
Hematolojik Hastalık		
Kanser Varlığı		

LAB:

HBV:		
HCV		
PPD		

TOKSO IG M		
CMV IG G		
CMV IG M		
RUBELLA IG G		
RUBELLA IG M		
VDRL-TOTAL SİFİLİZ		
ELEKTROLİT İMBALANSI VAR MI		
LİPT BOZUKLUĞU VAR MI		
TFT BOZUKLUĞU VAR MI		
KCFT BOZUKLUĞU VAR MI		
BFT BOZUKLUĞU VAR MI		
HBA1C:		
VİTAMİN D DÜZEYİ		
HLA-B5701		
DİRENÇ VARLIĞI		
Ted. Öncesi HIV-RNA		
Lenfosit%		
CD4%		
Ted. Öncesi CD4		
1.Ay HIV-RNA		
1.Ay Lenfosit%		
1.Ay CD4%		
1.Ay CD4		
3. Ay HIV-RNA		
3. Ay Lenfosit%		
3.Ay CD4%		
3.Ay CD4		
Son HIV-RNA		
Son Lenfosit%		
Son CD4%		
Son CD4		
Kanser taraması		
Depresyon		