



# Tedavi Naive HIV/AIDS Hastalarında HIV İlaç Direncinin ve Dirençten Sorumlu Gen Mutasyonlarının Araştırılması

Şeyma Topal<sup>1</sup>, Özgür Günal<sup>1</sup>, Ayşe Şenbaba Kara<sup>2</sup>, Süleyman Sırrı Kılıç<sup>3</sup>, Tülin Demir<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

<sup>2</sup>Tokat Zile Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

<sup>4</sup>Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal HIV-AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı

21.05.2024



# Amaç

HIV enfeksiyonuyla yaşayan bireylerin yaşam kalitelerinin artırılması ve tam viral baskılanmanın sağlanması amacıyla başlanan antiretroviral tedavinin (ART) bireylere özgü şekillendirilmesi gereklidir.

Ülkemizde ve dünyada ART rejimlerine karşı gelişen direnç oranlarındaki artış HIV ilaç direnç analizinin gerekliliğini ve tedavi başarısındaki önemini göstermektedir.

Bu çalışmada kliniğimizde takipli 260 HIV hastanın HIV ilaç direncinin ve dirençten sorumlu gen mutasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.



# Yöntem

Bu çalışmada 2014-2023 yılları arasında Samsun EAH Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde, HIV nedeniyle takipli 260 hastanın poliklinik kayıtları incelenerek hasta verilerine ulaşılmıştır.

Hastaların ART başlanmadan önce Sanger dizi analizi metoduyla Ulusal HIV-AIDS Doğrulama Merkezinde çalışılmış olan genotipik HIV İlaç direnci analiz raporları incelenmiştir.

Bu sekanslar Stanford Üniversitesi genotipik direnç değerlendirme algoritması aracılığıyla değerlendirilerek ilaç direnç mutasyonlarının sınıflandırılması (PI,NRTI ve NNRTI) direnç oranları ve dirençle ilişkili gen mutasyonları (DRM) tanımlanmıştır.

# Bulgular



Çalışmaya dahil edilen 260 hastanın 219'u (%84,2) erkek (yaş ortalaması 41,8), 41'i (% 15,8) (yaş ortalaması 43,1) kadındı.

Uygulanan direnç kriterleri doğrultusunda 260 hastanın 128'inde (%49.3) DRM saptandı. Veritabanında DRM olarak tanımlanan ancak ART duyarlılıklarında değişiklik oluşturmayan NRTI ilaç mutasyonlarından A62V ve S68G mutasyonları haricinde, 111 hastada (%42.69) ilaç direncine neden olan DRM saptandı.

Tüm hastalardaki DRM sıklığı değerlendirildiğinde; hastaların 47'sinde (%18.07) PI, 13'ünde (%5) NRTI, 57'sinde (%21.9) NNRTI direnci ile ilişkili mutasyon saptandı.

# Bulgular



Proteaz genindeki mutasyonlar majör ve minör mutasyonlar şeklinde sınıflandırıldı.

Hasta grubumuzda PI direnci ile ilişkili olarak izlenen en sık mutasyon M46L (n=40) (%36.03) olarak izlendi.

Hastaların dördünde (%3.60) M46V izlenirken, birer hastada I84V, K43T ve Q58E mutasyonları tespit edildi.

# Bulgular



NRTI ilaç grubu duyarlılık analizinde en sık izlenen mutasyon S68G (n=17, %15.3) olarak izlendi.

Ancak NRTI ilaç direnci ve K65R mutasyonu ile ilişkisi tam olarak belirlenememiş bir polimorfizm olan bu mutasyon ile subtip A dışında ilaç direnci ile ilişkili olduğu belirlenen A62V değerlendirme dışı bırakıldığında;

- hastaların yedisinde (%6.3) revertan mutasyonlardan T215D/N/S,
- dördünde (%3.6) 3TC (lamivudin) ve FTC (emtrisitabin) yüksek düzey direncine neden olan M184V,
- birer hastada TDF (tenofovir) , ABC (abacavir) ve 3TC/FTC azalmış duyarlılıkla ilişkili bulunan K65R ile Y115F ve M219E saptandı.



## Bulgular

NNRTI grubundan ajanlardan NVP (nevirapin), RPV(rilpivirin) ve ETV (etravirin) düşük düzey azalmış duyarlılıkla ilişkili olduğu belirlenen non-polimorfik aksesuar mutasyonlardan olan E138G (n=39; %35.1) ve ETR ile RPV azalmış duyarlılıkla ilişkili olan, E138A (n=12; %10.8) en sık saptanan NNRTI mutasyonları olarak tanımlandı.

Üç (%2.7) hastada EFV (efavirenz) ve NVP'e yüksek düzey direnç ile ilişkili K103N, birer hastada ise L100V, G190S, V108I mutasyonları saptandı.

**Tablo 1: Hastaların ilaç direnç oranları ve gen mutasyonları**

PI direnci (%18.05)	NRTI Direnci (%5)	NNRTI direnci (%21.9)
M46L (ATV ve LPV)	T215D/S/N (ABC, DDI)	E138G (NVP, RPV, ETV)
I184V (LPV, ATV, DRV)	M184V (3TC ve FTC)	E138A. (ETR ile RPV)
K43T (TPV)	K65R (TFV, ABC, 3TC)	K103N (EFV ve NVP)
Q58E (TPV)	Y115F	L100V
	K219E	G190S
		V108I



# Tartışma



Bu çalışmamızda en yüksek direnç oranının NNRTI grubu antivirallere olduğu izlenmiştir.

Ardından proteaz inhibitörlerine direncin de yüksek oranda olduğu belirlenmiştir.

HIV tedavisinde kalıcı viral yanıtın sürdürülebilir olması için ART bireye özgü düzenlenmelidir.

Hastalığın takibinde viral baskılanma sağlanamadığı durumlarda ve ART alırken viral yükte artış gözleendiği durumlarda hastaya ilaç direnç testleri yapılması önerilmektedir.

Viral baskılanma sağlanamayan kişilerde hastanın direnç profiline göre yeni tedavi rejimlerine geçiş önerilmekte olup direnç oranlarının popülasyonlar arası farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

# Tartışma



Hastaların tedavileri direnç test sonuçlarına göre düzenlenmiş olup tedaviye uyumsuz hastalara ilaçlarını kesmemeleri konusunda bilgi verilmiştir.

Sonuç olarak HIV hastalığının tedavisinde;

- Hastaya özgü ART başlanması,
- Hastaların tedaviye uyumunun artırılması
- Direnç testlerinin ulaşılabilir ve uygulanabilir olması tedavi başarısını artıracaktır.

# Kaynaklar

1. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Eng J Med 2004; 350(10): 1023-35.
2. European AIDS Clinical Society (EACS). HIV Guidelines Version 12.0, 2023. Erişim: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. 2021. Erişim: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
4. Chabria S, Gupta S and Kozal M. Deep Sequencing of HIV: Clinical and Research Applications. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2014. 15:295–325
5. Blassel L, Zhukova A, Villabona-Arenas C, Atkins K, Hue S, Gascuel O. Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. Curr Res Virol Sci. 2021. 51: 56-64

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...

**TÜRKİYE EKMUD**  
2006  
TÜRKİYE ENFEKSİYON VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ DERNEĞİ

**12. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ**

18-22 Mayıs  
**2024** | Susesi Kongre Merkezi  
**ANTALYA**