



Çocuklarda Birinci Basamak Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Güvenliği ve Etkinliği: Türkiye'de Tek Merkez Deneyimi

The Safety and the Efficacy of First-line Antiretroviral Treatment Regimens in Children: A Single Center Experience in Turkey

Özge Kaba¹, Selda Hançerli Törün¹, Manolya Kara¹, Muammer Osman Köksal², Ali Ağaçfidan², Ayper Somer¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Kaba Ö, Hançerli Törün S, Kara M, Köksal MO, Ağaçfidan A, Somer A. Çocuklarda birinci basamak antiretroviral tedavi rejimlerinin güvenliği ve etkinliği: Türkiye'de tek merkez deneyimi. J Pediatr Inf 2018;12(4):135-139

Öz

Abstract

Giriş: Aktif antiretroviral tedavi insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda uzun dönem toksisiteyi önlemek amacıyla ilaç kombinasyonunun kullanımını ifade eder.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma 18 yaş altında olan ve 2001-2016 yılları arasında HIV ile enfekte olan 27 hastayı içermektedir. Birincil sonuçlar ciddi yan etkiler ve antiretroviral tedavi (ART)'ye virolojik yanıt idi.

Bulgular: Tanı anında hastaların ortalama yaşı 69.2 (1-204) aydı. Yirmi iki hastada başlangıçta birinci basamak ART olarak LPV/r bazlı rejim kullanıldı. Ortalama takip süresi 67.1 (6-192) aydı. Altı hastada birinci basamak tedavi değiştirildi. Dört hastada antiretroviral ilaçlara karşı direnç saptandı.

Sonuç: Hasta sayısının azlığına rağmen; proteaz inhibitörünün baz alındığı rejimin immün yanıtı olan çocuklar için iyi bir seçenek olduğu düşünüldü.

Anahtar Terimler: Toksikite, pediatrik, HIV, antiretroviral tedavi, direnç

Objective: Active antiretroviral therapy refers to the use of a combination of drugs for treating human immune deficiency virus infection with the aim of preventing long-term toxicity.

Material and Methods: This study included 27 HIV-infected patients less than 18 years of age, between the years of 2001-2016. Primary outcomes were serious adverse events and virologic response to ART.

Results: The mean age of the patients at the time of diagnosis was 69.2 (1-204) months. Twenty-two patients had LPV/r-based regimen as first-line ART, initially. The mean follow-up period was 67.1 (6-192) months. First line therapy was changed in 6 patients. Resistance against antiretroviral drugs was found in four patients.

Conclusion: Despite small number of patients, a protease inhibitor-based regime seems to be a good option for children in immune recovery.

Keywords: Toxicity, pediatric, HIV, antiretroviral treatment, resistance

Giriş

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu için yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi (ART)'nin ortaya çıkışı, dünya genelinde HIV ile yaşayan çocukların sonuçlarını büyük ölçüde iyileştirmiştir. ART, HIV enfeksiyonu tedavisi için

üç veya daha fazla antiretroviral (ARV) ilaç kombinasyonunun ömür boyu kullanılmasını ifade eder. Klinisyenler, ART başlamadan önce olası etkileşimleri, kontraendikasyonları ve doz ayarlamayı öngörmek için hastaların beslenme durumunu, komorbiditelerin ve diğer ilaçların varlığını göz önünde bulundurmalıdır.

Geliş Tarihi: 21.09.2018

Kabul Tarihi: 27.11.2018

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Özge Kaba

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
İstanbul-Türkiye

E-mail: ozgekabamd@gmail.com

©Telif Hakkı 2018
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuz güncellemeleri, nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitörü (NNRTI) maruziyetine bakılmaksızın, 3 yaşından küçük HIV enfeksiyonu olan tüm çocuklar için birinci basamak ART olarak Lopinavir/ ritonavir (LPV/r) bazlı rejim {AZT (zidovudin) + 3TC (lamivudin) + LPV/r} önerdi (1). Üç ila 10 yaş arası çocuklar için, nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) terapinin bel kemiğidir. Ergenler için birinci basamak ART, iki nonnükleosid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI) artı bir NNRTI ve sabit doz kombinasyonlarından oluşmalı ve/veya günde-bir rejimler tercih edilmelidir.

ART'nin yönetimi, büyüyen organizmalar oldukları ve bu ajanların uzun süreli toksik etkilerine daha yatkın oldukları için yetişkinlere oranla çocuklarda daha zordur. Ayrıca ilaç formülasyonları her zaman küçük çocuklar ve bebekler için uygun olmayabilir, bu nedenle ART bireyselleştirilmelidir. Bu çalışmada çocuklarda birinci basamak ART rejimlerinin güvenliğini, etkinliğini araştırmayı; virolojik ve immünolojik yanıtın yanı sıra uzun süreli metabolik etkileri ele almayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma pediatrik enfeksiyon hastalıkları kliniğimizde 2001 yılından 2016 yılına kadar 14 yıllık dönem boyunca HIV enfeksiyonu tanısı alan 27 pediatri hastasının bir klinik analizidir. ≥ 18 çocuklar için HIV enfeksiyonu tanısı, ikinci bir HIV antikor testi ve pozitif virolojik test ile teyit edilen pozitif HIV antikor testine dayanmaktadır. HIV tanısı, HIV ya da bileşenlerine yönelik pozitif virolojik test ile konur ve doğumdan dört haftadan fazla süre sonra alınan ayrı bir saptamadan elde edilen ikinci bir virolojik testle teyit edilir. On sekiz yaşından küçük HIV enfeksiyonu taşıyan çocuklar için aileleri kayıt yaptırır (2).

Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verileri, tedavi modalliteleri, tedavi yanıtı, yan etkiler, komplikasyonlar ve sonuçları toplamak amacıyla hastaların çizelgeleri retrospektif olarak incelendi. Laboratuvar incelemeleri CD4 ve CD8 sayımları ve tüm katılımcılardan HIV RNA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'ndan oluşuyordu. Monoklonal antikorlar dört renkli akış sitometri yöntemi ile ölçülmüştür (BD Facs Calibur, BD Calibur, BD Biosciences, San Jose, California, ABD). Hasta verileri yaş için ayarlanmış referans değerleri ile karşılaştırıldı.

Mikrobiyoloji Bölümümüzde HIV RNA analizi, 2001 ve 2007 yılları arasında LCx HIV RNA Sayısal Analizi (Abbott Laboratories, North Chicago, Ill, US) ile $< 178-5.011.872$ kopya/mL dinamik ölçüm aralığında ve 2007 tarihinden 2010 tarihine kadar Artus HIV-1 QS-RGQ test (QIAGEN Ltd, Crawley, UK) ile $< 72- 25.000.000$ kopya/mL dinamik ölçüm aralığında ve 2010 yılından sona kadar COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 test 96 sistemi (Roche Molecular Diagnostics, Basel, Switzerland) ile 20-10.000.000 kopya/mL aralığında yapılmıştır.

PR ve RT genlerinin (PRRT) viral RNA izolasyonu ve RT-PRC'si daha önce belirtildiği gibi şu primerler kullanılarak gerçekleştirildi: PRRT-F, 50 -GAAGAAATGATGAC AGCATGTCA-GGG-30 (nt 1819-1844) ve PRRT-R 50-T AATTTATCTACTTGTT-CATTTCCCTCCAAT-30 (nt 4202-4173) ve PRRT-2F, 50 -AGACA-GGCTAATTTTTAGG GA-30 (nt 2023-2045) ve bir yuvalanmış PCR için PRRT-2R, 50-ATGGTTCTTGA TAAATTTGATATGTCC-30 (nt 3585-3559). 1.5 kb PCR ürünü, Exo-SAP ile saflaştırıldı ve tarif edildiği gibi dizildi (3).

Primer sonuçlara ART'nin ciddi yan etkileri, virolojik ve immünolojik yanıt da dahildir. Ciddi yan etkiler, Yan Etki Toksikitesi Ölçeğine (AIDS 2004 Bölümü) göre 1 ila 4 arasında sınıflandırıldı (4). Bu ölçeğe göre 1. ve 2. derece hafif ve orta dereceli semptomları, 3. derece ciddi semptomları ve 4. derece önemli klinik müdahaleyi gerektiren yaşamı tehdit eden olayları ifade etmektedir.

Virolojik yanıt saptanamayan viral yükün başarısı olarak kabul edildi. İmmünolojik cevap; bunu, hücreler/ μ L'de ifade edildiği gibi taban çizgisinden CD4 lenfosit konsantrasyonundaki ortalama değişim olarak tanımladık.

İkincil sonuçlar: ART ilaç direncinin gelişimi ana genotipik direnç mutasyonlarının edinimi olarak tanımlandı. Küçük mutasyonlar rapor edilmedi.

Çalışma için onay kurumsal etik inceleme kurulundan (2017/1290) alındı.

Bulgular

2001-2016 yılları arasında Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, 18 yaş altı yirmi yedi hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 1). Katılımcılarda erkek/kadın oranı 1.2 ile 1 arasında olup çalışmada 15 erkek ve 12 kadın yer aldı.

Tanı anında hastaların ortalama yaşı 69.2 (1-204) aydı. Hastaların %44.4'ü 3 yaşın altında, %37.1'i 3 ile 10 yaş arasında olup geri kalan hastalar ise 10 (%18.5) yaşından daha büyüktü.

Birinci basamak ART olarak LPV/r bazlı rejim (AZT + 3TC + LPV/rb), 22 (%81.4) hastada başlandı. Ayrıca hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olan bir hasta, birinci basamak ART olarak tenofovir alafenamid fumarat (TDF), 3TC ve nevirapin (NVP) aldı. Sabit doz kombinasyon tedavisi (elvitegravir 150 mg + kobisistat 150 mg + emtrisitabin (FTC) 200 mg + TDF 300 mg) 15 yaşından büyük 2 çocukta tercih edildi. İntrakraniyal tromboembolik atak geçiren bir hastaya başlangıçta AZT + 3TC + NVP kombinasyonu verildi. Lenfoma hastalarında tercih edilen birinci basamak ART rejimi; efavirenz (EFZ) + 3TC + AZT idi.

İmmünolojik/Virolojik Yanıt

Klinik evre 3 hastalığı ve difüz intrakraniyal trombozu olan bir hasta, immünolojik bir yanıt geliştirmemiştir ve antiviral dirençli 3 hastada birinci basamak LPV/rb'ye virolojik yanıt görülmemiştir.

Tablo 1. Kan örneklerinin birinci basamak antiretroviral tedavi (ART) rejiminin immünolojik, virolojik yanıtı ve toksisitesi açısından analizi

| Tedavinin başlangıcında yaş (ay) | ART rejimi | İmmünolojik yanıt | Virolojik yanıt | Toksosite | Antiviral direnç | Takip süresi (ay) | Son ART rejimi |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|---|------------------|-------------------|-----------------------|
| 96 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Anemi (Derece 4) | - | 91 | 3TC + TDF + LPV/rb |
| 72 | TDF + 3TC + NVP | + | + | - | - | 72 | Aynı |
| 32 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | - | - | + ¹ | 60 | AZT + TDF + LPV/rb |
| 204 | EVG + FTC + TDF | + | + | - | - | 6 | Aynı |
| 4 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 108 | Aynı |
| 33 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 18 | Aynı |
| 1 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | + ² | 192 | AZT + 3TC + RTV + DRV |
| 108 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 108 | Aynı |
| 13 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Nötropeni (Derece 2) Hiperamilazemi (Derece 2) | - | 96 | Aynı |
| 24 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Kusma (Derece 2) | - | 120 | Aynı |
| 3 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 72 | Aynı |
| 96 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 60 | Aynı |
| 72 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Kusma (Derece 1) | - | 48 | Aynı |
| 144 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 36 | Aynı |
| 8 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 132 | Aynı |
| 72 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 48 | Aynı |
| 144 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Hiperlipidemi (Derece 2) | - | 36 | Aynı |
| 60 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Hiperlipidemi (Derece 2) | - | 132 | Aynı |
| 180 | EVG + FTC + TDF | + | + | - | - | 7 | Aynı |
| 48 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | - | - | + ³ | 72 | AZT + TDF + LPV/rb |
| 4 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 12 | Aynı |
| 24 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | Hiperamilazemi (Derece 2) | - | 8 | Aynı |
| 34 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 109 | Aynı |
| 96 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | - | - | + ⁴ | 48 | 3TC + EFV + DTG |
| 33 | AZT + 3TC + LPV/rb | + | + | - | - | 96 | FTC + TDF + DTG |
| 72 | AZT + 3TC + NVP | - | + | - | - | 8 | Eks ⁵ |
| 180 | EFV + 3TC + AZT | + | + | - | - | 37 | Eks ⁶ |

¹ NRTI direnç mutasyonları: M184V² NRTI direnç mutasyonları: D67N, T69NT, K70R, K219Q NNRT direnç mutasyonları: A98G, Y181C PI gen mutasyonları: 33F, I54V, V82A, L90M³ NRTI direnç mutasyonları: A62AV, M184V NNRT direnç mutasyonları: K103EK, V106I⁴ INT gen mutasyonu: L68V, L74I PI gen mutasyonları: M46Im, I47A, L10V, K20I, Q58EQ⁵ İntrakraniyal tromboemboli nedeniyle eks⁶ Non-hodgkin lenfoma için yapılan kemik iliği transplantasyonu sırasında invaziv aspergillozis nedeniyle eks

* AZT: Zidovudin, DRV: Darunavir, DTG: Dolutegravir, EFV: Efavirenz, FTC: Emtrisitabin, EVG: Elvitegravir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, NVP: Nevirapin, TDF: Tenofovir alafenamid fumarat, 3TC: Lamivudin.

Toksisite

Yedi hastada sekiz toksisite semptomu görüldü. AZT + 3TC + LPV/rb alan bir hasta, transfüzyon gerektiren şiddetli anemi ile acil servise başvurdu. Olası infeksiyöz ve hematolojik nedenlerin ortadan kaldırılmasından sonra, anemi AZT'nin bir yan etkisi olarak değerlendirildi. AZT, TDF ile değiştirildi ve anemi iyileşti.

AZT + 3TC + LPV/rb kullanan iki hastanın kusma şikayeti oldu. Bunlardan biri, hafif dehidratasyon ile birlikte ya da dehidratasyon olmadan sık sık kusma dönemleri geçirirken diğeri oral alım ile hiç müdahale olmadan ya da minimal müdahale ile aralıklı kusma dönemleri yaşadı. Hiçbiri terapide değişiklik gerektirmedi.

Laboratuvar testleri AZT + 3TC + LPV/rb ile tedavi edilen iki hastada amilaz düzeylerinin (1.6-2.0 x ULN) yükseldiğini ve bu hastalardan birinin nötropeni (800/mm³) geçirdiğini gösterdi. Diğer iki hastada, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerinin (130-189 mg/dL) arttığı gözlemlenmiştir.

Antiviral Direnç

Antiretroviral ilaçlara karşı direnç, hastaların 4/27'sinde mevcuttu. Hastaların üçünde ART daha önce hiç uygulanmamıştı ve bunlardan biri tedavi sırasında ARV direnci geliştirdi. Tespit edilen gen mutasyonları Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Takip Süresi

Ortalama takip süresi 67.1 (6-192) ay idi. Dokuz (%76) genç hasta tedavi süresince aynı rejimi aldı. Birinci ART, altı hastada olası ilaç yan etkileri (n: 2) ve antiviral direnç (n: 4) nedeniyle değişmiştir. Bu hastalardan biri, kompaksiyon olmayan kardiyomyopati geçiren 11 yaşında bir kız çocuğuydu ve onun ART'si kardiyak toksisiteyi azaltmak için emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat ve dolutegravir sodyum olarak değiştirildi.

Tartışma

Düzenli kontrollü çalışmalar ve epidemiyolojik verilerden elde edilen kanıtlara göre, 17 yaştan büyük olanlar için tercih edilen ART; 2 NRTI + 1 NNRTI veya bir PI kombinasyonundan oluşmuştur (5-8). Pek çok çözülmemiş sorun, özellikle NRTI ile ilişkili toksisite, timidin analogları ve müteakip tedaviye etkileyecek çapraz direnç olasılığı vardır. Daha basit doz rejimleri ve daha düşük toksisiteye sahip yeni antiretroviral ilaçların geliştirilmesi, uzun süreli toksisitenin önlenmesi ve tedaviye uyumun artırılması amacıyla tedavi gören hastalardaki başlangıç ART için ikili tedavi gibi yenilikçi stratejilerin değerlendirilmesine yol açmıştır. Teşvik edici sonuçlara rağmen, bazı kombinasyonların tatmin edici olmayan sonuçları rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, hastaların %81.4 (n= 22/27)'ü NRTI ve PI tabanlı dozajlar alırken 19'u aynı ilaçları yaklaşık 71 aydır al-

yordu (8-132). Bu grupta LPV/r nedeniyle dehidratasyon (n: 2) ve LDL-C düzeylerinde (n: 2) yükselme olmadan sık görülen kusma atakları tespit edildi. Bu rahatsız edici semptomlara rağmen, ilaç tedavisini değiştirmedik ve bu şikayetler zamanla beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi gibi temel önerilerle düzeldi. LPV/r bazlı rejimleri kullanmak, uzun vadede herhangi bir ciddi komplikasyona yol açmamakla birlikte, bazı metabolik rahatsızlıklara neden olmuştur. Ayrıca immünolojik ve virolojik yanıtlar da iyiydi.

Laboratuvar testlerinde hiperlipidemi, artmış amilaz seviyeleri ve nötropeni gözlemlendi. Hiçbiri terapide değişiklik gerektirmedi. Çalışmamızda AZT tedavisi alan sadece bir hasta (n= %14.3) kan transfüzyonu gerektirecek kadar anemi yaşadı. HIV enfeksiyonu olan çocuklar arasında AZT içeren ART'de anemi riski vardır (9). AZT, TDF ile değiştirildi ve anemi sorunu çözüldü. Renner ve arkadaşları, şiddetli aneminin başlangıçta sık görüldüğünü ve insidansının çocuklar arasında nadir olmasına rağmen birinci basamak ART reçetesini yönlendirdiğini bildirdi (10). Birinci basamakta şiddetli yetersiz beslenme, şiddetli anemi gelişimi için güçlü bir belirleyiciydi. Bu nedenle klinisyenler ART'ye başlarken bazal aneminin farkında olmalıdır.

Antiviral ilaca direnç 4/27 hastada gözlemlendi. İki hastada 3TC/FTC'ye direnç oluşturan NRTI direnç mutasyonu M184V vardı. 3TC, TDF ile değiştirildi. Erken virolojik yetmezliği olan bir başka hastada *INT* geni ve *PI* geni mutasyonları görüldü. İntegral inhibitörler, raltegravir ve elvitegravire karşı direnç, integras genindeki L68V, L74I mutasyonlarından dolayı oluşur (11). Altı ay içinde virolojik yanıtla sonuçlanan dolutegravir bazlı rejime geçtik.

AZT, 3TC, LPV/r ve DRV ile tedavi öyküsü olan bir hastada NRTI ve PI direnç mutasyonları gelişti. Fakat NNRTI mutasyonları A98G ve Y181C, rapor edilen ilaç tedavisi ile ilişkili olamaz ve anneden çocuğa bulaşabilir veya mevcut rejime başlamadan önce eksik bir anamnostik rapordan kaynaklanabilir. Nijerya'da yeni teşhis edilmiş HIV'lı çocuklar arasında NNRTI ile ilişkili olarak görülen yüksek ilaç direnci mutasyonları ülke çapında bir süreyansta gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, anneden çocuğa bulaşma öyküsünün önlenmesinden bağımsız olarak, HIV ile enfekte olmuş genç çocuklarda proteaz inhibitörü bazlı birinci basamak rejimlerin kullanımını desteklemektedir (12). DSÖ, bebeklerde ilaç direnci riski nedeniyle proteaz-inhibitör bazlı birinci basamak rejimi önermektedir (1).

Türkiye'de HIV-1 ile enfekte olan çocukların sayısının artması nedeniyle, önümüzdeki yıllarda HIV/AIDS öncelikli halk sağlığı sorununa dönüşebilir. Özet olarak analiz edilen örneklerin %14.8 (4/27)'inde ilaca dirençli varyantlar bulduk. Üç hastada, aktarım veya tedavinin kesilmesinden kaynaklanan direnç mutasyonları gösteren varyantlar gözlemlendi. Bu nedenle inanıyoruz ki ülkemizde yanlış antiretroviral ilaç seçimi

minden dolayı önemli ölçüde kısıtlanabilecek olan rutin temel direnç testi çocuklar için sadece ART başlangıcında değil, aynı zamanda hayatlarının başlangıcında standartlaştırılmalıdır.

Sonuç

Hasta sayısının az olmasına rağmen, bizim sonuçlarımız çocuklarda bağışıklığın iyileşmesi için NRTI ve PI tabanlı rejimlerin iyi bir seçenek olduğunu göstermiştir.

Etik Komite Onayı: Çalışma için onay kurumsal etik inceleme kurulundan (2017/1290) alındı.

Hasta Onamı: Çalışma laboratuvar verilerinin retrospektif bir incelemesi olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ÖK; Tasarım SHT; Denetleme - SHT, AS, AA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - ÖK, EMK, MOK; Analiz ve/veya Yorum - ÖK, EMK, MOK; Literatür Taraması - ÖK, SHT; Yazıyı Yazan - ÖK, SHT; Eleştirel İnceleme - SHT, AS, AA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Health Organization; second edition Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2016 Geneva: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en> (Accessed 05 August 2017).
2. Prasitsuebsai W, Kariminia A, Puthanakit T, Lumbiganon P, Hansudewchakul R, Siew Moy F, et al. Impact of antiretroviral therapy on opportunistic infections of HIV-infected children in the therapeutic research, education and AIDS training Asia pediatric HIV observational database. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:747-52.
3. Alpsar D, Agacfidan A, Lübke N, Verheyen J, Eraksoy H, Cağatay A, et al. Molecular epidemiology of HIV in a cohort of men having sex with men from Istanbul. *Med Microbiol Immunol* 2013;202:251-5.
4. Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2004.
5. Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Mwangwa F, Plenty A, Charlebois E, et al. Growth recovery among HIV-infected children randomized to lopinavir/ritonavir or NNRTI-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1329-32.
6. Dahourou DL, Amorissani-Folquet M, Malateste K, Amani-Bosse C, Coulibaly M, Seguin-Devaux C, et al; MONOD Study Group. Efavirenz-based simplification after successful early lopinavir-boosted-ritonavir-based therapy in HIV-infected children in Burkina Faso and Côte d'Ivoire: the MONOD ANRS 12206 non-inferiority randomised trial. *BMC Med* 2017;15:85.
7. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD004772.
8. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al; GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-80.
9. World Health Organisation. Geneva: WHO; Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2006 [cited 2012 March 30] Available from: www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf.
10. Lorna AR, Fatoumata D, Fla K, Karen M, Ramatoulaye D, Edmond A, et al. Anaemia and zidovudine-containing antiretroviral therapy in paediatric antiretroviral programmes in the leDEA Paediatric West African Database to evaluate AIDS. *J Int AIDS Soc* 2013;17;16:18024.
11. Malet I, Subra F, Charpentier C, Collin G, Descamps D, Calvez V, et al. Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *MBio* 2017;26;8.
12. Inzaule SC, Osi SJ, Akinbiyi G, Emeka A, Khamofu H, Mpazanje R, et al. High prevalence of HIV drug resistance among newly diagnosed infants aged <18 months: results from a nationwide surveillance in Nigeria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77:e1-e7.