

DOI: 10.4274/tpa.731

## HIV enfeksiyonu nedeniyle izlenen bir olguda gelişen ilaç direnci

### *Drug resistance during follow up of a case with HIV infection*

#### Sayın Editör,

İnsan immün yetersizlik virüsü (HIV), tüm dünyada hızla sürdürülen ilaç ve aşı çalışmalarına rağmen halen yüksek oranda ölüm ve hastalığa neden olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre düşük-orta düzeyde gelir seviyesine sahip ülkelerde antiretroviral tedavi almakta olan HIV pozitif gebe kadın sayısı her gün daha da artmaktadır. İnsan immün yetersizlik virüsü ile enfekte çocukların %90'ından fazlasında enfeksiyon gebelik süresince, doğum sırasında veya emzirme döneminde kazanılmıştır (1). Doğurgan çağıdaki kadınların enfeksiyondan korunmasının yanı sıra enfekte kadınlardan bebeklerine bulaşın önlenmesi bu nedenle önem taşımaktadır (2). Tüm çabalara rağmen anneden bebeğe geçiş olması durumunda tedavi gerekliliği doğabilmektedir. Küçük yaşta kazanılan enfeksiyonun izleminde tedaviye uyumsuzluk veya ilaç direnci gibi durumlar sıklıkla sorun yaratabilmektedir. Bu olgu aracılığı ile HIV enfeksiyonu nedeni ile izlenen ve tedavi sürecinde ilaç direnci gelişen olgularda ilaç direnci gelişimi ve tedavisine dikkat çekmek istiyoruz.

Annesinde HIV enfeksiyonu varlığı nedeniyle 11 yaşında iken yapılan tarama testinde HIV pozitif olduğu saptanan olguya bu tarihten itibaren lamivüdin, nevirapin ve zidovüdin karma tedavisi başlandı. Bu tedaviyi iki yıl süreyle ancak düzensiz olarak kullanan olgunun bir yıl izlemsiz kaldığı dönem sonrası başvurusunda viral yük; 6,67 E2 kopya/ml düzeyinde artmış olarak bulundu. Transaminaz düzeyleri ve böbrek işlevleri normal olan olguda toplam beyaz kan hücre sayısının 3 510/mm<sup>3</sup>, CD4 (+) T hücresi oranının %29'a kadar (534/mm<sup>3</sup>) düştüğü gözlemlendi. Özgeçmişinde iki yıl önce akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatışı dışında özellik olmayan olgunun soygeçmişinde babasının kafa içi apse nedeniyle yapılan tetkiklerinde HIV enfeksiyonu saptandığı ve bu nedenle kaybedildiği, annesinde de eşzamanlı olarak HIV enfeksiyonu saptandığı öğrenildi. Fizik bakıda büyüme ve gelişmesi normal bulundu ve sıra dışı bulguya rastlanmadı. Olguda daha önce HIV enfeksiyonuna yönelik tanısal test yapılmamıştı ancak annede HIV enfeksiyonu olduğu için anneden geçtiği

düşünüldü. İzleminde düzensiz ilaç kullanımı olduğunun belirtilmesi üzerine ilaç direnci gelişmiş olabileceği öngörülerek Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nde ilaç direnci çalışması yapıldı. Nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTI) karşı lamivüdin'e yüksek dirençli metiyonin valin transizyonu (M184V) ve nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri dışındakilere (NNRTI) karşı valin alanin transizyonu (V106A) direnç mutasyonları gösterildi. Çocukluk çağıında antiretroviral tedavi kullanım protokolü göz önünde bulundurularak, öncesinde iki NRTI ile bir NNRTI tedavisi verilmiş olan olgularda direnç gelişimi durumunda önerildiği üzere, tedavisi direnç sonuçlarına göre seçilen iki NRTI (Zidovudin+Tenofovir) ile bir proteaz inhibitörü (Lopinavir/Ritonavir) verilmek üzere düzenlendi (3). Bir aylık izleminin sonunda HIV viral yük testinde düşüş sağlanan ve ikinci ayda viral yük testi negatif bulunan, CD4 pozitif lenfosit düzeyi normal olan olgunun bir yıllık süreçteki izlemi sorunsuz sürmektedir.

İnsan immün yetersizlik virüsü tedavisi sırasında tedavi rejimine hastanın tam uyum sağlamaması nedeniyle direnç gelişmekte ve bu durum, erken müdahale edilmediği takdirde hastanın sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Enfeksiyonun tedavisinde başlangıçta NRTI'lerin kullanımı ve ardından karma antiretroviral tedavi (kART) yaklaşımının kullanıma girmesi, HIV ile ilişkili ölüm ve hastalıkları belirgin düzeyde azaltmıştır (4). Lamivüdin (3TC) içeren tedavi rejimleri ile başarılı sonuçlar sağlanmakla birlikte, tek pozisyonunda M184V gibi mutasyonlar; ilaca karşı duyarlılığın 100-1000 kat arasında azalmasına neden olmaktadır (5). Metiyonin valin transizyonu mutasyonu, başlıca lamivüdin'e karşı yüksek düzeyde olmakla birlikte, bu gruptaki diğer ilaçlara karşı da direnç gelişiminden sorumludur (6,7). Valin alanin transizyonu mutasyonu ise nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri dışındakilere ve özellikle de nevirapine direnç ile ilişkilendirilmiştir (8).

Tedavi sürecinde kullanılan ilaçlara karşı yeni direnç gelişimi söz konusu olabileceğinden, HIV tedavisi alan olgular yakından izlenmelidir. Direnç gelişmiş olmasına dair en küçük bir kuşku bulunması durumunda direnç testleri yapılmalı ve bu testlerin sonuçları doğrultusunda tedavi seçenekleri dikkatle

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Başak Yıldız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: basakyildiz@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 23.12.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.01.2011

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

değerlendirilerek vakit kaybetmeden yeni bir tedavi rejimine geçiş yapılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

**Başak Yıldız, Deniz Gökengin, Dilek Yılmaz Çiftdoğan,  
Fadıl Vardar**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İzmir, Türkiye*

### Kaynaklar

1. World Health Organization, HIV/AIDS Department. Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2010: 90.
2. World Health Organization, HIV/AIDS Department. Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges. Switzerland: Geneva, 2002.
3. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection 2009; 91-2.
4. Pallela FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998;338: 853-60.
5. Brenner BG, Turner D, Wainberg MA. HIV-1 drug resistance: can we overcome? Expert Opin Biol Ther 2002;2: 751-61.
6. Ait-Khaled M, Stone C, Amphlett G, et al. M184V is associated with a low incidence of thymidine analogue mutations and low phenotypic resistance to zidovudine and stavudine. AIDS 2002;16(12): 1686-9.
7. Lafeuillade A, Poggi C, Hittinger G, et al. Phenotypic and genotypic resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 clinical isolates. HIV Med 2001;2(4): 231-5.
8. Millinkoviç A, Martinez E. Nevirapine in the treatment of HIV. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2(3): 367-73.