

AIDS VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

AIDS AND DRUGS IN AIDS TREATMENT

Eser Eren SULUKAN, Kaan KÜÇÜKOĞLU*, H. İnci GÜL

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
25240 Erzurum, TÜRKİYE

ÖZET

HIV'in neden olduğu AIDS, ilk kez 1981 yılında ABD'de görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. O zamandan beri AIDS hastalarının sayısı sürekli artmıştır. Aralık 2008 verilerine göre dünyada 33.4 milyon kişi HIV virüsü ile yaşamaktadır. HIV'in özelliklerinin belirlenmesi ile birlikte anti-HIV ilaçlar klinik kullanıma girmeye başlamıştır. Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar AIDS tedavisinde kullanılmaya başlamış ve yedi ilaç grubundan oluşan Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) 1996 yılında ortaya çıkmıştır. Bugün HAART HIV'e karşı standart tedavidir. HAART'ın kullanımı ilaçların toksik yan etkilerinde ve HIV'in çoğalmasında önemli bir azalmaya neden olmuştur. Böylece AIDS nedeniyle ölen insan sayısı azalmıştır. Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen, çalışmalar, HIV'i eradike edecek ve AIDS tedavisinde kullanılacak yeni anti-HIV ajanların keşfini sağlamak amacıyla devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: HIV, AIDS, HAART

ABSTRACT

AIDS caused by HIV is an infection disease which was defined firstly in the USA in 1981. Since then, number of AIDS patients has increased continuously. 33.4 Million people have lived with HIV according to December 2008 data. With characterizing the properties of HIV, anti-HIV drugs has begun to enter into clinical usage. Drugs having different action mechanisms have been started to be used in the treatment of AIDS and Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) that is composed of seven drug groups emerged in 1996. Today, HAART is a standard therapy against HIV. The usage of HAART has caused a significant decrease in toxic side effects of the drugs and in HIV replication. Thus, people dying because of AIDS has

* correspondence:kucukoglu@yahoo.com.tr Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 25240, Erzurum, TÜRKİYE

declined. In spite of all these favourable developments, studies have been continuing to discover new anti-HIV agents to eradicate HIV and to use in the treatment of AIDS.

Key words: HIV, AIDS, HAART

GİRİŞ

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu), bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi ile fırsatçı enfeksiyonların hastalık tablosuna eklendiği bir enfeksiyon hastalığıdır (1).

AIDS'in etiyolojik ajanı HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsüdür (1). HIV virüsü, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemini etkisiz hale getirmektedir. Bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi, vücudun, virüsten etkilenmeden önce kolayca mücadele edebildiği diğer hastalık etkenleriyle artık baş edemeyecek duruma gelmesi anlamına gelmektedir. Bu da basit bir enfeksiyonun bile ölümcül hale gelmesine sebep olabilmektedir. AIDS hastalarının yarısından çoğu bağışıklık sistemlerinin etkisiz hale gelmesi sonucu basit enfeksiyonlar nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir (2).

AIDS hastalığı, ilk defa 1981 yılında ABD'de Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control; CDC) tarafından bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pneumocystis jiroveci* (eski adıyla *P. carinii*) pnömonisi (PCP), ağır mukozal kandidoz ve Kaposi sarkomu (KS) vakalarının saptanması sonucu tanımlanmıştır (3,4,5). 1983 yılında Fransa'da Pasteur Enstitüsü'nde F. Barré-Sinoussi ve L. Montagnier tarafından etken virüs ilk kez izole edilmiştir (6). Daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi bu virüsü "insan immün yetmezlik virüsü" (human immunodeficiency virus; HIV), virüsün neden olduğu "sendrom"u da "edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu" (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) olarak adlandırmıştır (7).

HIV virüsünün moleküler biyolojisini çözmek amacıyla yürütülen çalışmalar AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçların keşfini sağlamıştır. Kullanılan bu ilaçlar AIDS hastalarının hayatta kalma süresini önemli derecede uzatmakla birlikte virüsü eradike etmediğinden hastaların viral replikasyonu baskılamak amacıyla ilaçları ömür boyu kullanmaları gerekmektedir (8,9,10,11).

Birleşmiş Milletler HIV/AIDS ortak programı UNAIDS Aralık 2008 verilerine göre dünyada HIV virüsü taşıyan insan sayısı 33.4 milyondur. Bu sayının 15.7 milyonu kadın olmak üzere 31.3 milyonunu yetişkinler, 2.1 milyonunu 15 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. HIV pozitif

kadınların büyük bir çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 2008 Yılında bildirilen yeni vaka sayısı 2.7 milyondur. Aynı yıl AIDS nedeniyle 2 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Doğu Avrupa ve Asya'da HIV prevalansındaki artış devam etmekle birlikte salgın birçok bölgede stabilize olmuştur. Gençler arasında HIV prevalansı birçok ülkede düşmüştür. Antiretroviral tedavinin kapsama alanı 2003 yılında %7 iken 2008 yılında %42 olmuştur. Özellikle Doğu ve Güney Afrika'da yüksek bir orana (%48) ulaşılmıştır (12).

Sahra-altı Afrika, 2008 yılındaki tüm yeni HIV vakalarının %71 ve dünyadaki tüm HIV vakalarının %67'sinden sorumlu olarak 22.4 milyon hasta sayısı ile salgından en fazla etkilenen bölge olmayı sürdürmektedir. Asya, HIV taşıyan insan sayısı bakımından ikinci sırayı almaktadır. Hindistan, Asya kıtasındaki HIV prevalansının yaklaşık yarısından sorumlu ülkedir (12).

Gelişmekte olan ülkelerde HIV enfeksiyonundaki artış bu ülkelerdeki yoksulluk, sağlık hizmetlerinin yetersizliği ile hastalığı önleme ve bakım konularında kaynakların kısıtlı olmasına bağlanmaktadır (13). Hastalığı önlemede en önemli strateji eğitimidir (8).

Türkiye'de ise ilk defa 1985 yılında bir HIV pozitif hasta ve bir AIDS basamağına ulaşmış hasta bildirilmiş, daha sonra HIV/AIDS vakalarının sayısı her yıl giderek artmıştır (14). Sağlık Bakanlığının Haziran 2010 verilerine göre ülkemizde HIV enfekte 4177 kişi bulunmaktadır. Vakaların %70'ini erkekler oluşturmaktadır. Enfeksiyondan en fazla etkilenenler 25-39 yaş arasındaki kişilerdir. Bildirimi yapılan HIV pozitif vakaların %17.6'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır (15).

1. HIV

1.1. Tanım

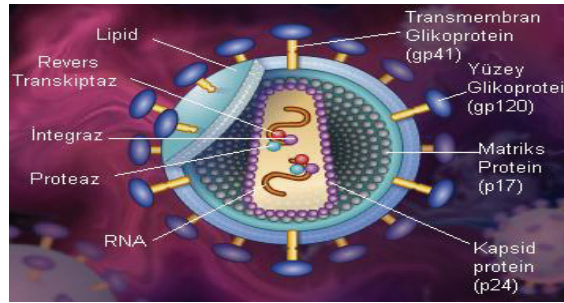
AIDS hastalığını oluşturan HIV, genetik ve serolojik özelliklerine göre HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere ikiye ayrılır (16). Bu iki virüs tipi orijinlerinin farklı olması nedeniyle birbirinden nispeten farklıdır ve nükleik asit serileri %40 oranında benzerlik gösterir (8). HIV-1 ilk kez 1983 yılında Paris'te, HIV-2 ise ilk olarak 1986 yılında Batı Afrika'da izole edilmiştir (16). Dünyada AIDS olgularının %98'inden HIV-1 sorumludur (8). Bu virüs tipine Afrika, Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da yaygın olarak rastlanmaktadır. HIV-2 ise özellikle Batı Afrika'da, daha az sıklıkla Avrupa'nın bazı ülkelerinde ve ABD'de rastlanan HIV tipidir (17). Her iki virüs tipi de AIDS'e neden olmakla birlikte prevalansı daha düşük olan HIV-2 HIV-1'e göre daha zayıf bir virüstür. Bulaşma özelliği daha azdır (8), hastalığın oluşma süresi daha uzun olup (18), klinik bulgular daha geç ortaya çıkar. HIV-2 ile oluşan enfeksiyonda mortalite de HIV-1 ile oluşan enfeksiyona göre daha düşüktür (17).

1.2. Genetik Yapı

HIV, Retrovirüsler ailesinin Lentivirüs alt ailesine üye bir virüs tipidir. Lenti yavaş anlamına gelir. Dolayısıyla bu tür virüslerin oluşturdukları enfeksiyonlarda kişinin enfekte olması ile ciddi semptomların ortaya çıkışı arasında uzun bir süre vardır. Genetik materyal olarak DNA taşıyan normal virüslerin tersine Retrovirüsler yapılarında RNA barındırırlar (19).

HIV, 100-120 nm çapında büyüklüğe sahip sferik yapıda bir virüstür (Şekil 1). RNA genomunu içeren koni şeklindeki nükleokapsidi (özyapı) bir lipit membran çevreler (20). Her virüste iki adet tek iplikli RNA bulunur. RNA'nın her bir ipliği virüs genlerinin kopyasına sahiptir. Kapsid içerisinde aynı zamanda iki molekül HIV revers transkriptaz enzimi (RT) bulunur (19). Retrovirüsler, genetik bilgilerini bu enzimi kullanarak dönüştürme yeteneğine sahiptir. RT enzimi RNA genomunu çift iplikli DNA haline çevirir. Bu DNA daha sonra enfekte hücre kromozomuna entegre edilir ve 'provirüs' adını alır (8).

Viral zarf yüzeyinden dışarıya doğru yönelmiş kompleks proteinler 'çıkıntı' olarak ifade edilir. Bu çıkıntılar HIV'in konak hücreye bağlanmasını sağlayan donanımlardır. Her HIV virüsü ortalama 72 adet çıkıntıya sahiptir. Her bir çıkıntı gövde ve başlık olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur (19). Her bir gövde 3 transmembran glikoprotein (gp41) ve her bir başlık 3 yüzey glikoproteininden (gp120) oluşur. Bunlar non-kovalent bağlarla birleşmiş haldedir (19,21).



Şekil 1. HIV'in yapısı (22)

HIV, 3 adet gene sahiptir: Grup spesifik antijen (*Gag*), polimeraz (*Pol*) ve zarf (*Env*). Bu genlerin yanısıra iki düzenleyici protein (Transkripsiyonel transaktivatör-*Tat* ve virüs gen ekspresyonunu düzenleyici-*Rev*) ve dört yardımcı protein (Negatif efektör-*Nef*, viral enfektivite faktörü-*Vif* ve viral proteinler *r* [*Vpr*] ve *u* [*Vpu*]) de HIV virüsünde bulunur (20). Bunlar kopyalama, hücre içi taşınma, viral RNA dönüşümünün kontrolü ve enfektivitenin devamını sağlama gibi önemli görevler üstlenir (8).

Env geni prekürsör bir glikoprotein olan gp160'a dönüştürülür (8). Golgi aparatında bulunan proteaz enzimleri aracılığıyla gp160, gp41 ve gp120'yi oluşturmak üzere ikiye ayrılır (8,18). Gp41

önce hücre membranının içerisindeki zarf glikoprotein kompleksine sonra virüs zarfına bağlanır. Gp120 hücre yüzey reseptör proteinleri için tanıma yöresi taşır. HIV bu yöre vasıtasıyla başta CD4 hücrelerine ve koreseptörlere bağlanır. Viral zarf ve hücre membranının füzyonunu ise gp41 sağlar (8,24,25).

Gag geni de viral proteazlar tarafından açılan bir poliprotein prekürsörü (Pr55) oluşturmak üzere dönüşüme uğrar. Pr55 tomurcuklanmaya hazırlanan virüs ile birleşir ve bölünme gerçekleşir. Sonuçta virüs partikülünün iç zarını oluşturan p17 matriks protein (MA) ortama salınır (8). MA, *gag* proteininin toplanma yöresini hedeflemesi için gerekli sinyalleri sağlar (23). Diğer bölünme ürünlerinden p24 kapsid proteini (CA) yüksek hidrofob özelliği ile kapsid yapısının temel elemanıdır. Olgunlaşmamış virüs partiküllerinin toplanması için gerekli *gag-gag* etkileşimlerine aracılık eder (8,26,27,28). Diğer bir bölünme ürünü p9 nükleokapsid proteindir (NC). Virüs partikülünde RNA genomuna bağlanarak onu örter. Ayrıca toplanma sırasında *gag-gag* etkileşimlerini destekler. *Gag* prekürsöründen ayrıldıktan sonra revers transkripsiyonu ve entegrasyonu stimüle etmek görevini üstlenir (8,23). Son bölünme ürünü ise virüsün tomurcuklanmasını olanaklı kılan ve *vpr* proteinine bağlanan p6 proteindir (8).

Pol geni *gag-pol* füzyon poliproteinini (pr160) oluşturur. Bu lipoprotein, önce virüs partikülü ile birleşir; sonra virüsün enzimatik komponentlerini oluşturmak üzere bölünür. Bölünme sonucunda replikasyon sırasında RNA'nın çift zincirli DNA şeklinde kopyalanmasını sağlayan RT enzimi, partikül içerisinde yarılarak *gag* proteinlerini oluşturan proteaz (PR) ve hedef hücre kromozomlarındaki çift iplikli proviral DNA (dsDNA) içerisine girerek proviral DNA'nın konak hücre genomu ile birleşmesini sağlayan integras (IN) enzimleri oluşur (8,16,17,26,27).

Yardımcı proteinlerden *vif* düzenleyici bir viral proteindir. *Vif* proteininin APOBEC3G'nin virüslere entegrasyonunu bloke ettiği ve parçalanmasını sağladığı son zamanlarda saptanmıştır (8,29). Diğer yardımcı protein *vpr*, hücre döngüsünün durmasını sağlayabilir ve enfekte hücrelerdeki doğal öldürücü hücrelerin reseptörlerini etkileyebilir. *Vpu* ise hücreden virüsün çıkmasını kolaylaştırır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar ile virüs tomurcuklanması üzerinde inhibitör etkiye sahip tetherini etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir (8). HIV-2 virüsü *vpu* yerine *vpx* proteini barındırır (18).

Düzenleyici bir protein olan *Tat* transkripsiyonun güçlü bir düzenleyicisidir. HIV replikasyonunu düzenlemede transaktivatör rolü oynar. Bunun için yeni kopyalanmış viral mRNA'ların 5' ucunda bulunan "*Tat*-duyarlı bölge'ye (Transaktivasyon yanıt bölgesi, TAR)

bağlanarak hücrese RNA polimeraz II'nin aktivitesinin çok artmasına neden olur. Bu da viral protein miktarının çoğalması ile sonuçlanır (8,18,30).

Diğer düzenleyici protein *Rev*, viral RNA'da bulunan "Rev'e duyarlı element"e (RRE) bağlanarak birbirine eklenmemiş RNA'ların nukleustan çıkarak sitoplazmaya girmelerini ve progeni üretimi için gerekli tam uzunlukta proteinlerin oluşmasını sağlar. Ayrıca hücre döngüsünün erken ve geç aşamalarını kontrol eder (8,18,30).

Viral patojenezin önemli bir etkeni olan *Nef* proteini CD4 ve majör doku uyuşması kompleksi (MHC-I) sayısını baskılar. Böylece immün yanıtlardaki normal hücre-hücre etkileşmelerini bozmuş olur. Ayrıca hücre aktivasyon yollarını module eder ve partikül enfektivitesini artırır (8,30).

1.3. Replikasyon

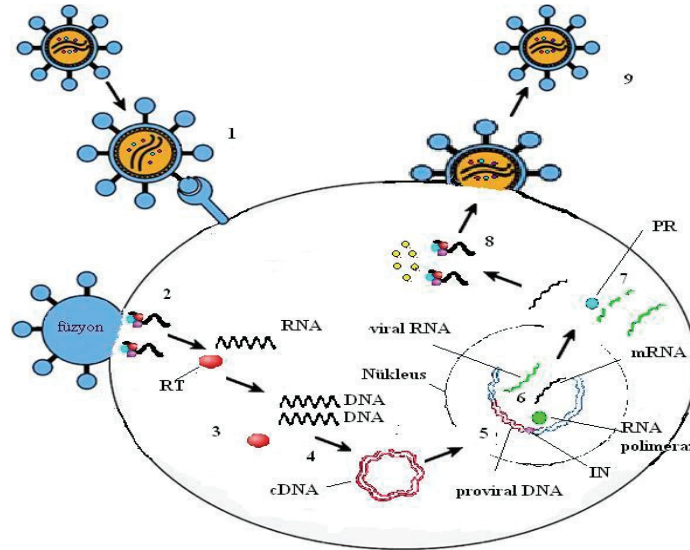
HIV'in replikasyon döngüsü kompleks ve hem viral hem de konak hücre faktörlerine bağlı çok aşamalı bir işlemdir (30) (Şekil 2). HIV virüsünün vücuttaki hedefi, bağışıklık sisteminde görevli bir tür lenfosit olan T hücreleridir. Bu hücrelerin yüzeyinde bulunan CD4 reseptörü ile HIV lipid membranında bulunan yüzey glikoproteini gp120 arasında kimyasal bir bağ oluşur. Daha sonra gp120, konak hücre yüzeyinde bulunan CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerine bağlanır. Lentivirüslerin hücre membranı ile füzyon yapabilmek için fiçi şeklindeki bu kemokin reseptörlerine ihtiyaçları vardır (19,31,32). Koreseptöre bağlanma membran füzyonuna aracılık eden gp120 ve gp41'de bir seri konformasyonel değişikliğe neden olur (33,34). Birkaç gp41 molekülü hidrofobik bir uca sahip sarmal bir yapı oluşturur. Bu uç, hedef hücre membranına penetrasyona izin verir. Virüs zarfı hücre membranına yaklaşır ve füzyon oluşur (8). Füzyon sonucu kapsid hedef hücrenin sitoplazmasına salınır. Kapsid yapısının içerisindeki RT enzimi diploid RNA genomunu dsDNA haline dönüştürmeye başlar. Bunun için önce RNA ipliği RT enziminin ribonükleaz H (RNaz H) fonksiyonu tarafından degradesyona uğrattılır ve DNA iplikleri sentez edilir. HIV DNA'sının her iki ucunda uzun terminal tekrar dizileri (LTR) vardır. LTR'ler transkripsiyonu aktive etme yeteneğine sahip hücrese proteinler için bağlanma yöreleri taşır (8,35,36,37,38,39,40).

Oluşan proviral DNA konak hücrenin nukleusuna girer ve p17 proteininde bulunan nuklear bir lokalizasyon sinyali (NLS), *vpr* ve integras enzimi bu taşıma işlemine yardımcı olur. IN, önce virüs DNA'sı içine girerek kademeli bir kesme işlemi yapar ve DNA'yı konak hücre DNA'sına kovalan bağlarla birleştirir. Bu işleme entegrasyon adı verilir. Konak hücre DNA'sına giren HIV DNA'sı ise provirüs olarak adlandırılır. Provirüs kendi başına replikatiftir. Virüs bu safhaya ulaşırsa

enfeksiyon kalıcıdır. Provirüs bu entegrasyon işlemini gerçekleştirdiğinde yıllarca sessiz kalabilir veya aktif olarak yeni virüsler yapabilir (8,19,40,41,42,43).

Provirüs transkripsiyon işlemi sırasında RNA molekülleri üretmeye başlar. Daha sonra *Tat* ve *Rev* proteinleri sitoplazmadan nukleusa geçer. Nukleusta *Tat* proteininin TAR RNA yapısına bağlanması ile viral RNA polimeraz aktive olur ve DNA'yı iki parçaya ayırır. Ayrılanların her biri yeni bir RNA oluşturmak için kullanılır. Translasyon esnasında konak hücre sitoplazmasındaki yapılar mRNA'yı protein ve enzimlerin yapımında kullanırlar. Sonuçta MA, CA, NC ve p6 proteinlerinden oluşan *gag* poliprotein prekürsörü, viral enzimler proteaz (PR), RT ve IN'i kodlayan *gag-pol* poliprotein prekürsörü ile *env* glikoprotein prekürsörü (gp160) oluşturulur (8,19,44).

Oluşan bu protein komponentleri ile birlikte viral RNA konak hücre membranının içerisinde bir araya gelir. Viral komponentlerin her birinin birleşmesini kontrol eden *gag* tarafından toplanma yönlendirilir. Virüs partikül üretimi yeni oluşmuş virüsün plazma membranından tomurcuklanması ile tamamlanır (19,28). Viral partikül enfekte konak hücreden dışarı çıktığında proteinleri konak hücre membranından alır. Bunlar partikülün viral zarfı olacaktır. HIV-1 virüsü ile birleşmiş bir hücre protein olan siklofilin virüsü diğer hücre protein olan tripartit motif protein 5 α 'nın (TRIM 5 α) giriş sonrası inhibitör etkisinden korur. Viral döngünün son aşamasında PR, HIV partikül özyapısındaki uzun protein ve enzim zincirlerini keser ve partikül bulaşıcı hale gelir. Bu aşamada HIV partikülü artık olgun hale gelmiştir (8,19).



Şekil 2. HIV'in replikasyon siklusunu: 1. Tutunma, 2. Füzyon (kapsidin soyulması ve nükleokapsidin hücre içine girişi), 3. Revers transkripsiyon, 4. cDNA sentezi, 5. İntegrasyon (proviral DNA oluşumu), 6. mRNA ve viral RNA sentezi, 7. Viral proteinlerin sentezi, 8. Özyapı oluşumu, 9. Salınım. RT (Revers transkriptaz enzimi), IN (İntegraz enzimi), PR (Proteaz enzimi)

1.4. Virüs Değişkenliği

HIV RT hücrel DNA polimerazlara göre yüksek bir hata oranına sahiptir. Bazları sıklıkla uygunsuz birleştirir. RT, diğer normal nükleotidleri de yanlış birleştirebilir; böylece genetik materyal ve virüsün ürettiği proteinler de değişir (8). HIV'in replikasyonu sırasında her 10000 baz çiftinde 1 adet mutasyon gerçekleşir (45). HIV enfeksiyonu sırasında günde yaklaşık 10^{10} yeni virüs partikülü yapıldığı düşünüldüğünde bu her gün 10^6 mutant virüsün oluştuğunu gösterir. Böylece virüsün farmakolojik metodlardan ve bağışıklık sisteminin savunma mekanizmalarından kurtulabilme yeteneği oluşur. Bu özellik, HIV'e karşı etkili bir aşının üretilmesindeki zorlukların da temelini oluşturur (8). HIV'de görülen mutasyonların bir diğer nedeni de her virüste iki viral RNA'nın bulunması ve RNA'lar arasında gen alışverişinin (rekombinasyon) oluşmasıdır. Bu durum üretici hücredeki farklı provirüslerden kaynaklanabilir (8,46,47).

1.5. HIV Virüsünün Bulaşma Yolları

HIV, genel olarak, 4 vücut sıvısı aracılığı ile bulaşır: Kan, meni, vajinal ve anal sekresyonlar ile anne sütü (Tablo 1). HIV'in bulaşması için HIV enfekte bir sıvının enfekte kişiden enfekte olmamış kişiye transferi gerekir. Ancak sıvının enfekte olmamış kişiye dokunması enfekte olmak için yeterli değildir. Çünkü sağlıklı bir deri HIV'in vücuda girişini engelleyen mükemmel bir bariyerdir. Enfekte olmayan kişinin derisindeki kesi veya yara yolu ile veya anüs, rektum ve genital bölge gibi mukoz membranlar yolu ile HIV bulaşır (19,48). HIV, tükürük, ter, gözyaşı ve idrarda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu nedenle bu sıvılarla temas ile HIV bulaşmaz (19). Ayrıca böcek veya sivrisinek ısırması, enfekte kişi ile dokunma, el sıkışma, kucaklaşma ve konuşma gibi rutin gündelik ilişki ile HIV'in bulaşması mümkün değildir. HIV ancak insan vücudunun sağladığı ideal bir çevrede çoğalır. Vücut dışında hayatta kalmaz (19,48).

Dünyada HIV'in yayılmasını sağlayan en önemli bulaşma yolu heteroseksüel cinsel temastır (>%75) (49). HIV, enfekte kişinin vücut sıvıları (meni, vajinal sekresyonlar ve kan) ve enfekte olmayan kişinin kan veya mukoz membranları arasında doğrudan bir teması içeren cinsel ilişki ile bulaşır (19). HIV enfekte kişiyle cinsel temasın sayısı bulaşmayı etkileyen bir faktördür (50).

Tablo 1. HIV bulaşma yolları (49)

Bulaşma Yolu	Bulaşma Riski (%)
Seksüel	0.2-0.5
Parenteral (Kan veya kan ürünleri alan hastalar)	90
Dikey	15-40
Yasadışı ilaç kullanımı	0.5-1.0
Kaza ile yaralanma	0.2

HIV, deriyi delen aletler (ilaç enjektörleri, traş bıçağı, dövme iğneleri veya sünet aletleri gibi) yoluyla bulaşır (19). Bu bağlamda intravenöz yolla ilaç kullananlar önemli bir risk grubudur. Çünkü bu tür madde bağımlıları kullandıkları enjektörleri paylaşırlar ve birbirlerine virüsü bulaştırırlar (51).

Kontamine kan veya kan ürünlerinin hastalara nakli HIV'in en kolay bulaşma yoludur (19,50). Ayrıca sağlık bakım ünitelerinde çalışan sağlık personeli de risk altındadır. HIV enfekte iğne veya diğer keskin nesnelere kaza ile batması sonucu sağlık çalışanlarına HIV bulaşabilir (19,51).

Dikey bulaşma yolu olarak da ifade edilen enfekte bir anneden çocuğuna HIV bulaşma riski doğumdan önce veya doğum sırasında %15-25'tir (19). Anne sütündeki yüksek viral yük nedeniyle bu risk emzirme sırasında artar (18).

1.6. HIV Enfeksiyonunun Aşamaları ve Semptomları

1.6.1. Primer Enfeksiyon

HIV, başlangıçta submukozal tabakalardaki makrofaj/dendritik hücreleri enfekte eder; sonra bu hücreler vasıtasıyla replikasyon ve yayılmanın gerçekleşeceği lenf düğümlerine taşınır (8). Virüsün bulaşmasından 2-4 hafta sonra HIV enfekte kişilerin %87'si birkaç gün boyunca grip benzeri semptomlar gösterir. Akut HIV sendromu da denilen bu dönemde karşılaşılan semptomlar, ateş, titremeler, baş ağrısı, gece terlemeleri, kırgınlık, artralji, makulopapular döküntü, myalji, ağız ülserleri, salgı bezlerinde şişme ve farenjitir. Bazen Guillain-Barré sendromu gibi nörolojik komplikasyonlar ve Bell felci görülür. Semptomların çoğu 7-10 gün sonra geçer. Bu aşamada olan hastalar genital sıvılarındaki yüksek HIV miktarı nedeniyle son derece bulaştırıcıdır (19,49).

1.6.2. Serokonversiyon

Bu dönem, vücudun virüse karşı antikorları üretmeye başladığı süreci ifade eder. Serumda spesifik anti-HIV antikorlarının görülmesi genellikle 6-12 haftalık bir süre içerisinde gerçekleşir. Bazı hastalarda bu süre 6 aya kadar uzayabilir (19,49).

1.6.3. Asemptomatik Enfeksiyon

Klinik olarak latent dönem olarak da ifade edilen bu aşamada hastalık hiçbir belirti veya semptom göstermez. Bu dönemin süresi değişkendir ve süre kişinin sağlık durumu ve bağışıklık sistem fonksiyonları ile ilişkilidir. HIV enfekte bir kişinin semptom göstermeden geçirdiği süre ortalama 7-8 yıldır. Bazı hastalarda birkaç ay içerisinde semptomlar görülebilirken, bazıları 10 yıldan fazla bir süre semptom göstermez. Klinik semptomların yokluğunda HIV çoğalmaya ve

bağışıklık sistemi hücrelerine zarar vermeye devam eder. HIV enfekte bir kişinin vücudundaki HIV düzeyi (Sıklıkla plazmadaki viral yük olarak ifade edilir) CD4+ hücre sayısının azalma hızı ile korelasyon gösterir. Her gün yaklaşık 10^{10} virüs üretilir ve yaklaşık 10^8 lenfosit yıkılır. HIV hastalığının enfeksiyondan şiddetli immün yetersizlik gelişimine kadar olan doğal seyri yavaş bir süreçtir; 10 yıl veya daha uzun bir süreyi kapsayabilir (8,19).

1.6.4. İlerlemiş HIV Enfeksiyonu/Klinik AIDS

Bağışıklık sistemi fonksiyonlarında şiddetli bir azalma, yoğun HIV replikasyonu, antijen sunumunun durması ve enfeksiyonlara duyarlılığın artması ile karakterize dönemdir (52).

Normalde sağlıklı insanları etkilemeyen fırsatçı enfeksiyonlar AIDS'li hastalarda bağışıklık sistemlerinin fonksiyonlarını kaybetmesi nedeniyle sıklıkla şiddetli seyrederek; bazen de ölümcüldür. Fırsatçı enfeksiyonlar normal bağışıklık sistemine sahip insanlarda hastalığa neden olmayabilen bakteri, mantar veya virüslerin etken olduğu enfeksiyonlardır (19).

CD4 hücre sayısı $350/\text{mm}^3$ olduğunda hasta *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* ve varicella zoster virüsü gibi patojenlere duyarlı hale gelir. Genç hastalarda zona gelişebilir. Düşen CD4 hücresi sayısı $200/\text{mm}^3$ 'e yaklaştığında tekrarlayan oral ve vajinal kandidoz sorun oluşturmaya ve etkeni Epstein-Barr virüsü olan oral kıllı lökoplaki dilin yan kısımlarında görülmeye başlar. CD4 hücre sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde PCP yaygın olarak görülür. Ayrıca hastada serebral toksoplazmosis ve özofageal kandidoz gelişebilir. İnsan herpes virüsü 8'in etkeni olduğu AIDS tanımlayıcı en yaygın kötü huylu tümör olan KS görülebilir. CD4 sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ten daha az olduğunda *Cryptococcus neoformans*, *Penicillium marneffei* ve *Histoplasma capsulatum*'un etken olduğu sistemik fungal enfeksiyonlar gelişebilir. En yaygın belirtileri retinit ve kolit olan sitomegalovirüs enfeksiyonu ile ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML), primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PCNSL) ve AIDS bunamasına neden olan HIV ensefalopatisi gibi nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. En yaygın ikinci AIDS tanımlayıcı kötü huylu tümör olan non-Hodgkin lenfoma görülebilir. Bu kanser türü HIV enfekte kişilerde enfekte olmayanlara göre 100 kat daha yaygındır (49).

2. ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

2.1. Antiretroviral Tedavi Öncesi Hastaya Yaklaşım

İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu tanısı alan her hastanın tam tıbbi öyküsü, fizik muayenesi ve laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu işlemin amacı HIV enfeksiyonunun durumunu ve eşlik eden ko-enfeksiyonun varlığını belirlemektir. Başvuran her yeni hastada istenmesi gereken laboratuvar testleri; HIV antikör testi, CD4 hücre sayısı, plazma HIV RNA

düzeyi, tam kan sayımı ve idrar analizidir. Ayrıca kronik enfekte hastalarda tedaviye başlamadan önce direnç testlerinin uygulanması ve cinsel yolla bulaşan hastalık riski taşıyan ya da riskli davranışları bulunan kişilerde *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoea* testleri yapılması uygundur (53).

Tedavi yanıtı için ilk değerlendirmede ve izlemede tedavi öncesi CD4 hücre sayısı ve viral yük bakılmalıdır (54).

HIV enfeksiyonunun en önemli özelliklerinden biri, vücudun bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan CD4 lenfosit hücrelerinin disfonksiyonu ve sayısının azalmasıdır (55).

Viral yük ise kanda bulunan HIV miktarını gösteren bir parametre olup, 1 ml kanda ne kadar HIV olduğunu bildirir. Kanında virüs bulunan fakat HIV miktarı tespit edilemeyecek kadar düşük olan kişide viral yük sıfırdır (55).

HIV, enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerinde her gün yaklaşık 1 milyar viral partikül dolaşıma katılır. Viral yük ile CD4 lenfosit sayısı arasında tersine bir ilişki vardır. Bağışıklık sisteminde görevli akyuvar hücreleri olan CD4 lenfositlerinin içerisinde HIV bulunması, bu hücrelerin işlev görmesine engel olur. Böylece akyuvar sayısı azalır ve vücut bağışıklık sisteminin normalde kolayca üstesinden gelebileceği enfeksiyonlarla artık savaşamayacak duruma gelir. Böylece bağışıklık sistemi zayıflar ve hasta ölür (56).

2.2. Antiretroviral Tedavinin Hedefleri

Günümüzde antiretroviral tedavi rejimleri ile HIV enfeksiyonu eradike edilemez (57).

Antiretroviral tedavi hedefleri;

- Viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak,
- İmmunolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek,
- Yaşam kalitesini arttırmak,
- HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (58,59,60).

2.3. Antiretroviral Tedaviye Başlama Zamanı

AIDS göstergesi hastalık hikayesi olan veya HIV enfeksiyonunun ciddi semptomlarını gösteren tüm hastalara CD4 lenfosit sayısından bağımsız olarak antiretroviral tedavi önerilir (61,62,63). HIV enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlama kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (64).

Tablo 2. HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama kriterleri

	CD4 hücre sayısı	Plazma HIV RNA düzeyi	Öneri
AIDS göstergesi hastalık veya ciddi semptomlar	Herhangi bir değer	Herhangi bir değer	Tedavi
Asemptomatik	CD4 hücre <200/mm ³	Herhangi bir değer	Tedavi
Asemptomatik	CD4 hücre 201-350/mm ³	Herhangi bir değer	Tedavi hastaya göre değerlendirilmelidir
Asemptomatik	CD4 hücre >350/mm ³	≥100.000 kopya/mL	Çoğu hekim tedavinin ertelenmesini önerirken, bazıları tedavi önerir

2.4. Yüksek Aktiviteli AntiRetroviral Tedavi (HAART)

Virüs yükündeki artış ve CD4 sayısındaki azalma HIV enfeksiyonunun progresyonu ile ilişkilidir (65).

İlk olarak 1996 yılında uygulanmaya başlanan Highly Active Anti-Retroviral Therapy (Yüksek Aktiviteli AntiRetroviral Tedavi, HAART), bugün HIV enfeksiyonu için standart tedavi haline gelmiştir. HAART, viral yükte belirgin azalmaya ve CD4 hücre sayısının artmasına neden olur (66).

HIV enfeksiyonunda antiretroviral tedavinin amaçları yaşam süresini uzatmak ve kalitesini artırmak, HIV enfeksiyonunun etkilerini azaltmak, kilo kaybını durdurmak ya da yavaşlatmaktır. Günümüze kadar HIV enfeksiyonunun biyolojisi ve patogenezi ile ilgili yeni bilgiler kazanılmış ve bu bilgiler ışığında yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Verilen tedavinin etkin olup olmadığını anlamak için izlenmesi gereken bazı parametreler vardır. Bunlardan en önemlileri virüs yükündeki azalma (viral RNA, proviral DNA vb.) ve immün fonksiyonlardaki düzelmedir (CD4 sayısı, β-2 mikroglobulin vb.) (65).

Şu anda, HAART'ta 7 farklı ilaç sınıfı bulunmaktadır (67):

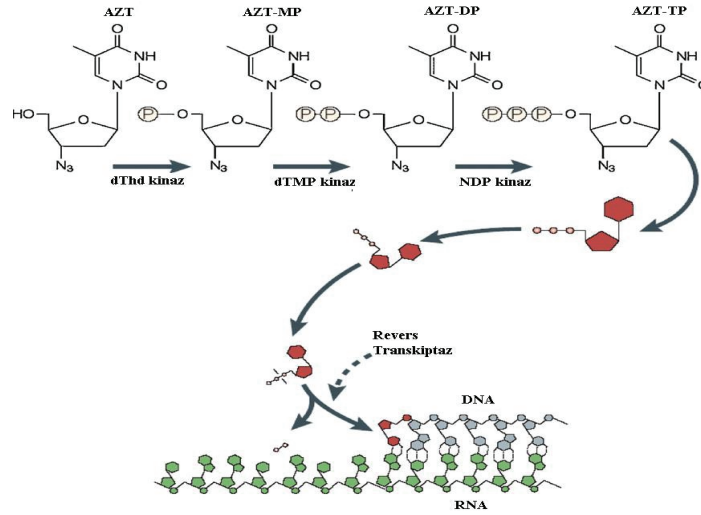
2.4.1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ)

NRTİ'ler, HIV virüsünde bulunan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ilaçlardır (68). Bu grup ilaçlar, 2',3'-dideoksinükleozid (ddN) analoglarına sahiptir ve bu ilaçların etki mekanizmaları birbirine benzer. NRTİ'ler hücre içine alındıktan sonra, 5'-monofosfat (ddNMP), 5'-difosfat (ddNDP) ve 5'-trifosfatlarına (ddNTP) dönüşürler. Bu işlem, ddNMP'nin, normal deoksinükleozit trifosfatın (dNTP) kompetitif inhibitörü/alternatif substratı olarak işlev görmesinden önce olur (67).

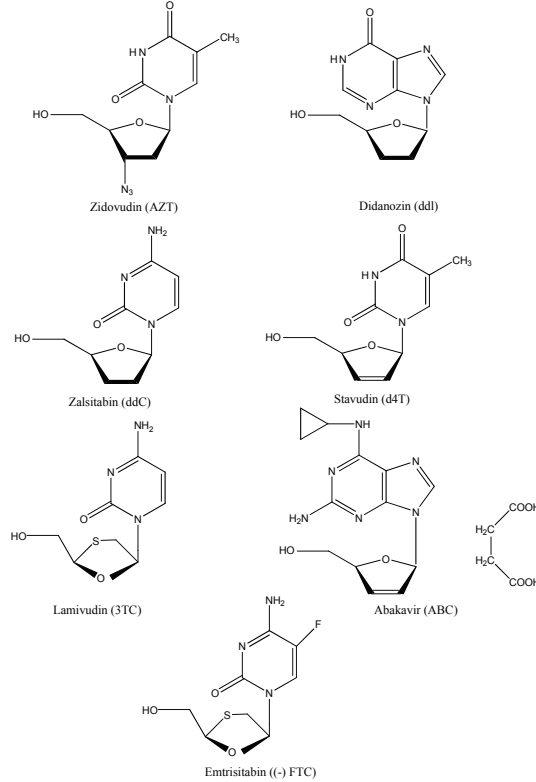
Normal substratın kompetitif bir inhibitörü olarak ddNTP, normal substratın DNA zinciri ile birleşmesini inhibe eder ve ddNMP halinde alternatif bir substrat olarak bu zincire katılır. Böylece

zinciri sonlandırıcı olarak işlev görür (67). Bu etki mekanizması Şekil 3'te AZT için örneklenmektedir (69,70).

HIV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanan 7 tane NRTİ vardır: Zidovudin (AZT), didanozin (ddl), zalsitabin (ddC), stavudinin (d4T), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) ve emtrisitabin ((-) FTC) (Şekil 4) (67).



Şekil 3. AZT'nin etki mekanizması



Şekil 4. NRTİ'lerin kimyasal yapıları

2.4.2. Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NtRTİ)

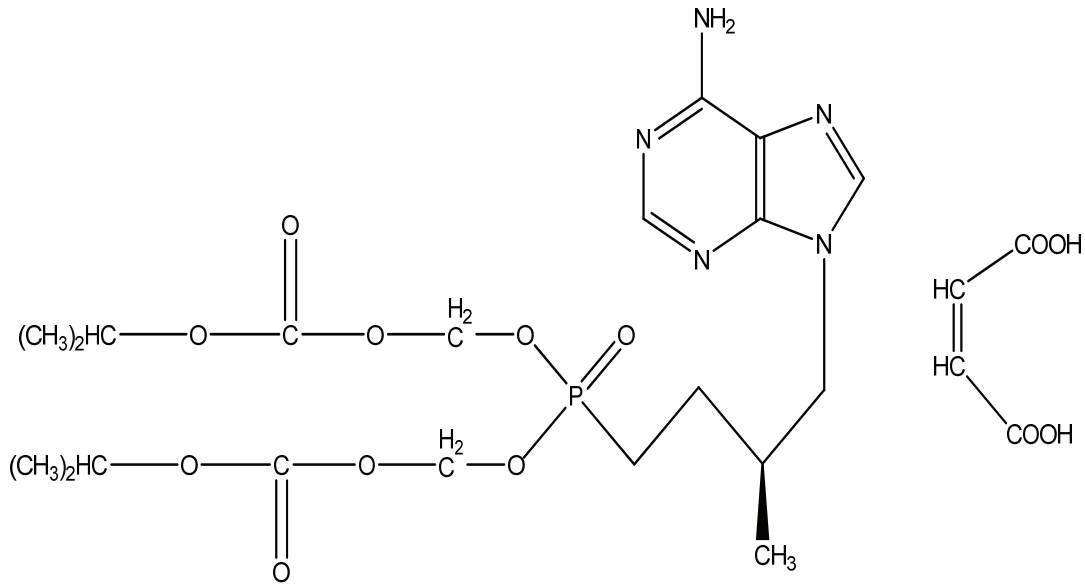
NtRTİ'ler de NRTİ'ler gibi HIV virüsünde bulunan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ilaçlardır (68).

NtRTİ sınıfı ilaçlar, NRTİ'lerden kolayca ayırt edilir; çünkü NtRTİ'ler nükleotid analoglarıdır. NtRTİ'ler aktif formun oluşması için sadece iki fosforilasyona ihtiyaç duyarlar. En önemli özellikleri, NtRTİ'lerin, nükleozid türevleri ile karşılaştırıldığında (AZTMP, ddAMP, ddCMP vb.) 3'-terminal uçtan bir defa birleştiğinde bu bileşiklerin yarılmasını daha zor hale getirecek ve hidrolazlar vasıtasıyla parçalanmayacak bir fosfonat grubu taşımalarıdır (67).

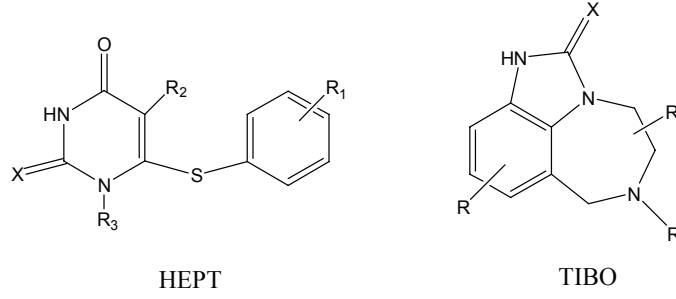
Bu sınıf ilaçların prototipi tenofovirdir (71). Tenofovirin oral prodrug formu tenofovir disoproksil fumarattır (TDF). TDF (Şekil 5), HIV enfeksiyonlarının tedavisi için sıkça kullanılan ilaçlardan biridir. TDF, 2008'den itibaren kronik hepatit B enfeksiyonlarının tedavisi için de onaylanmıştır (67).

2.4.3. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTİ)

Bu grup ilaçların kategorize edilen ilk iki sınıfı, kısaca HEPT olarak bilinen 1-[(2-hidroksietoksi)metil]-6-(feniltiyo)timin yapısına sahip bileşikler (72) ile kısaca TIBO olarak ifade edilen 4,5,6,7-tetrahidro-5-metilimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-on türevleridir (Şekil 6) (73). Bu yapıya sahip bileşiklerin, ilk olarak HIV-1 revers transkriptazın allosterik yöresiyle etkileştiği saptanmıştır. Dolayısıyla bu grup ilaçlar HIV-1'in spesifik inhibitörleri olarak tanınmıştır (74).



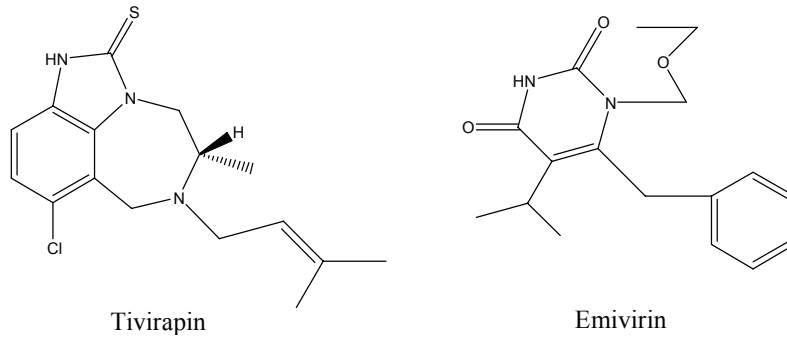
Şekil 5. TDF'nin kimyasal yapısı



Şekil 6. HEPT ve TIBO'nun genel kimyasal yapıları

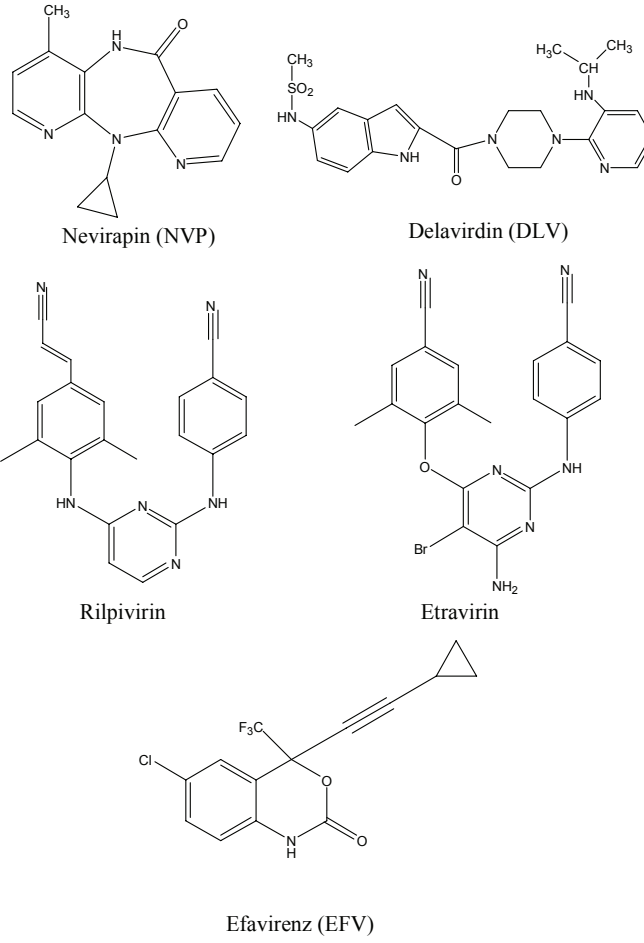
HEPT ve TIBO türevlerinin iki prototipi, emivirin ve tivirapinin (Şekil 7), yapısal özelliklerinde dikkate değer benzerlikler olduğu fark edilmektedir (74).

Emivirin ve tivirapin ile yapılan çalışmalar sonucunda nevirapin, delavirdin, efavirenz, etravirin ve rilpivirin gibi farklı ve etkili NNRTİ grubu ilaçların geliştirilmesi mümkün olmuştur (Şekil 8) (67).



Şekil 7. Tivirapin ve emivirinin kimyasal yapıları

NNRTİ grubu ilaçlar, HIV virüsünde bulunan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesine yakın allosterik yöreyle etkileşir (68). NNRTİ-bağlanma yöresi, substrat (dNTP)-bağlanma yöresine uzaysal olarak yakın bir mesafede olduğu için NNRTİ'lerin aktif (katalitik) yöre ile etkileştiği, böylece revers transkriptaz enziminin normal fonksiyonunu bozduğu varsayılabilir. NNRTİ-bağlanma bölgesi içerisinde NNRTİ'ler ile etkileşen aminoasitler mutasyona yatkın olabilir. Bu durum, aminoasit artıkları lizin (K103N) ve tirozin (Y181C) için kanıtlanmıştır (75). Bununla birlikte, daha eski nevirapin gibi NNRTİ'ler ile etravirin ve özellikle rilpivirin gibi daha yeni NNRTİ'ler karşılaştırıldığında, yeni ilaçlar ile ilk kez K103N ve Y181C revers transkriptaz mutantlarına karşı yeterli aktivite sağlandığı gözlenmiştir (76). Rilpivirin, başarılı bir anti-HIV ilaç için tüm gereklilikleri (sentez ve formülasyonun kolay olması, diğer NNRTİ'lere dirençli HIV-1 mutantlarına karşı yüksek etkinlik, oral biyoyararlanım ve uzun süre devam eden aktivite süresi) hemen hemen karşılamaktadır (67).



Şekil 8. NNRTİ grup ilaçların kimyasal yapıları

2.4.4. Proteaz İnhibitörleri (Pİ)

HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan 10 adet proteaz inhibitörü (Pİ) vardır: Sakuinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir ve darunavir. Kumarin iskeleti taşıyan tipranavir dışında bütün Pİ'ler "peptidomimetik" ilkesine dayanır. Bu ilaçlar, normalde HIV proteaz enzimi tarafından açılan ve peptid bağına benzeyen ancak kendisi açılmayan bir hidroksietilen iskeleti taşır. Böylece bu grup ilaçlar HIV proteazın normal fonksiyonunu yerine getirmesini önler; bu sayede prekürsör viral proteinlerin olgun viral proteinlere proteolitik süreci engellenir. Bu gruptan sakuinavir, ritonavir, indinavir, lopinavir ve atazanavir HIV enfeksiyonu tedavisi için sık kullanılan Pİ'lerdir (Şekil 9) (77,78).

2.4.5. Füzyon İnhibitörleri (Fİ)

HIV virüsü, membran zarındaki gp41 sayesinde normal hücre ile füzyon (kaynaşma) oluşturarak viral RNA'sını ve viral enzimlerini normal hücreye aktarır. Son yıllarda bu füzyonu engellemek için yapılan çalışmalar sonucu bir füzyon inhibitörü (Fİ), enfuvirtit (Şekil 10),

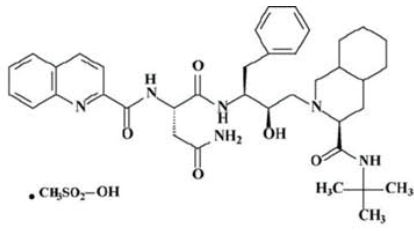
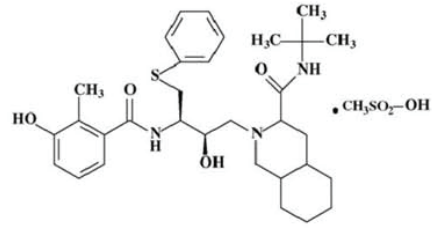
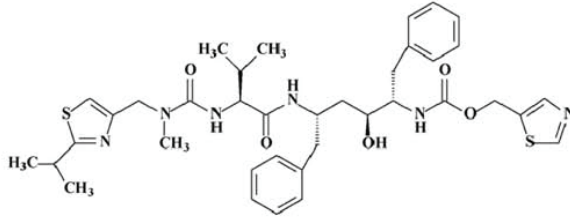
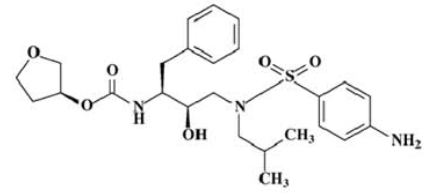
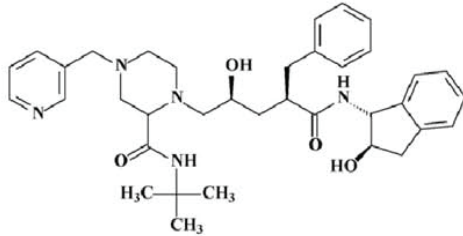
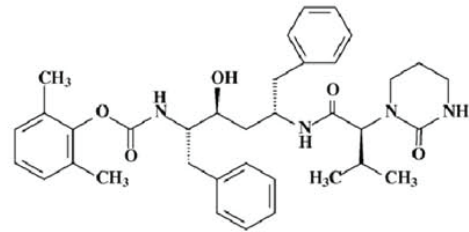
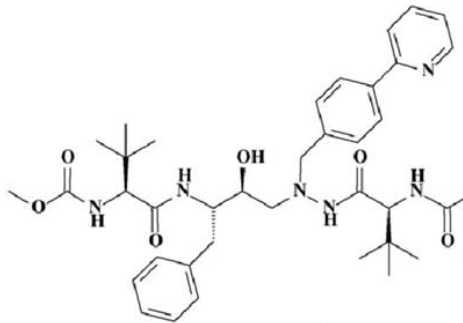
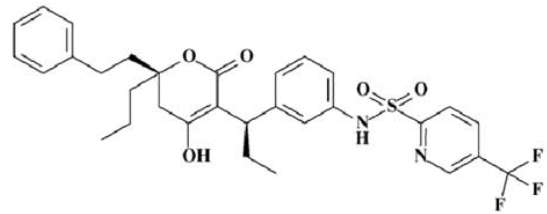
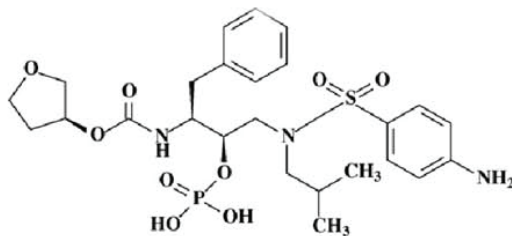
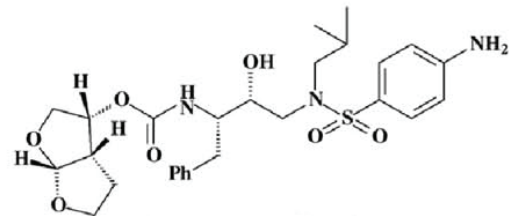
geliştirilmiştir. Enfuvirtit, 36 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve viral glikoprotein gp41'in yedili tekrar eden bölgeleri ile halka halka etkileşime girer (79). Bu etkileşiminin bir sonucu olarak, virüs molekülünün dış hücre membranı ile füzyonu bloke edilir. Enfuvirtit, polimerik yapıya sahip tek anti-HIV bileşiktir ve bu nedenle oral yoldan kullanımı yoktur. Günde 2 defa parenteral olarak (subkutan yoldan) enjekte edilmesi gerekir. Bu durum enfuvirtitin uzun süreli kullanımını külfetli ve problemlidir. Enfuvirtit, ilaç kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak başlıca kurtarma tedavisinde kullanılır (67).

2.4.6. Ko-reseptör İnhibitörleri (CRİ)

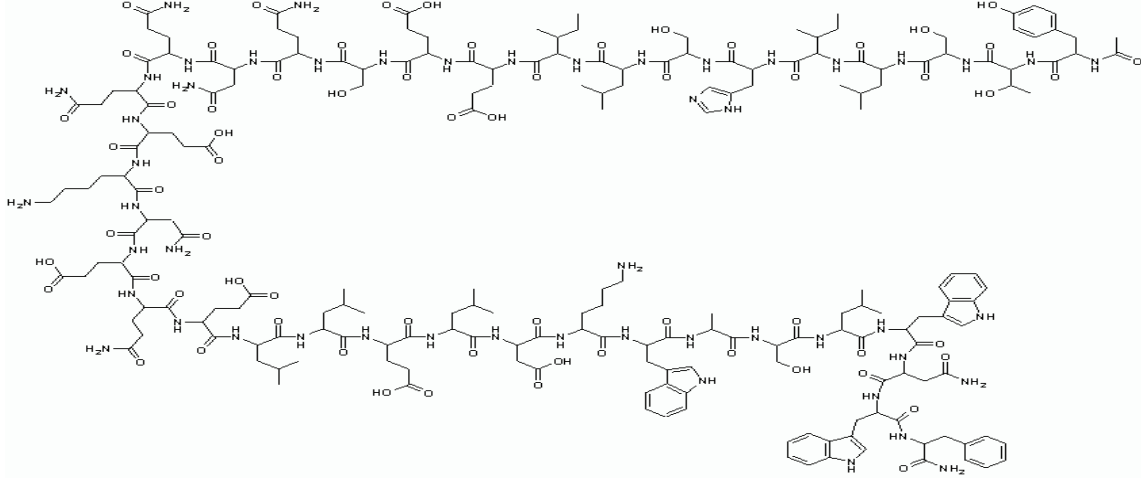
Ko-reseptör inhibitörleri (CRİ), hedef hücrelere girmek için sırasıyla M (makrofaj)-tropik ve T (lenfosit)-tropik HIV soylarınca (genellikle R5 ve X4 soyları olarak ifade edilir) kullanılan ko-reseptörler CCR5 veya CXCR4 ile etkileşir. Ko-reseptör ile viral glikoprotein gp120'nin etkileşimi, gp120 ile CD4 reseptörü etkileşmesinin ve gp41 ile dış hücre membranının füzyonunun engellenmesine neden olur (80). Şu anda klinik kullanılan tek CRİ ilaç CCR5 antagonisti olan maraviroktur (Şekil 11) (81). CCR5 antagonistleri ile ilgili majör problem, sadece R5 HIV soylarına karşı aktif olmaları ve X4/R5 HIV soylarının karışık popülasyonlarında X4 soylarının seleksiyonunu stimüle etmeleridir. İdeal olan, bir CCR5 antagonistinin hem X4 hem de R5 HIV soylarını bloke edecek şekilde bir CXCR4 antagonisti ile kombine edilebilmesidir. Çok kuvvetli ve spesifik CXCR4 antagonisti, AMD3100 (Şekil 12) tanımlanmıştır; ancak bu bileşik oral yoldan kullanılamamaktadır (82).

2.4.7. İntegraz İnhibitörleri (İNİ)

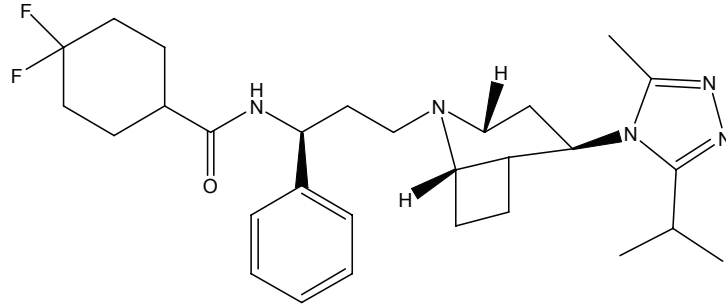
Yeni anti-HIV bileşiklerin geliştirilmesinde integras enzimi yıllardır potansiyel bir hedef olarak görülmesine rağmen, klinik kullanım için lisanslı ilk integras inhibitörü (İNİ), raltegravir (Şekil 13), 2007 yılında onaylanmıştır. HIV integras enzimi esasen 3'-işlemi ve iplik transferi olmak üzere iki önemli katalitik fonksiyona sahiptir. Raltegravir iplik transfer reaksiyonunu hedefler. Halen klinik araştırma safhasında olan elvitegravir (Şekil 13) de etkisi bu şekilde gösterir (83,84,85).

**Sakuinavir****Nelfinavir****Ritonavir****Amprenavir****Indinavir****Lopinavir****Atazanavir****Tipranavir (U-140690)****Fosamprenavir****Darunavir (TMC-114)****Şekil 9. Pİ'lerin kimyasal yapıları**

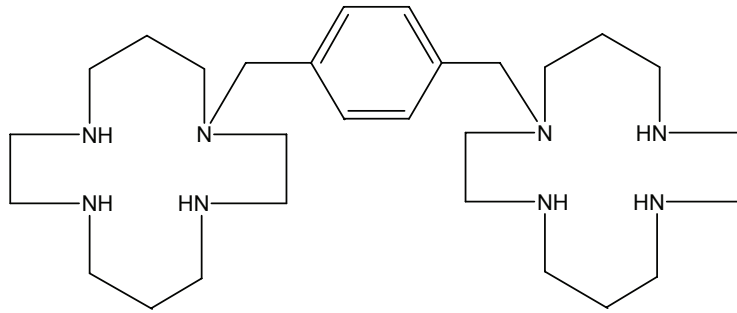
Raltegravir, günde iki kez alınması gereken bir ilaçtır. Şu anda Faz III denemeleri yapılan elvitegravir ise oral yoldan günde 1 kez kullanılabilir. Elvitegravirin, HIV enfekte hastalarda viral yüklemeyi azaltmada son derece etkili olduğu kanıtlanmıştır (83,84,85).



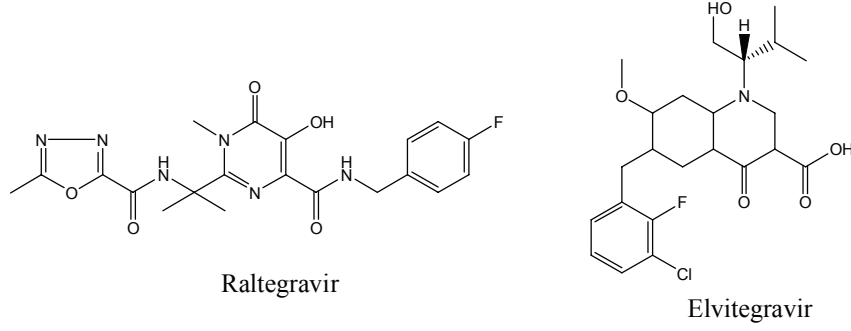
Şekil 10. Enfuvirtin kimyasal yapısı



Şekil 11. Maravirocun kimyasal yapısı



Şekil 12. AMD3100'ün kimyasal yapısı



Şekil 13. Raltegravir ve elvitegravirin kimyasal yapıları

2.5. Antiretroviral Tedavide Kullanılan Rejimler

HAART tedavisinde uygun tedavi rejimlerini seçerken aşağıdaki faktörler dikkate alınır:

- İlaç formülasyonu yoğunluğu, özellikle sabit doz kombinasyonlarının etkinliği,
- Ürün ve önerilen doz için, ulusal ilaç düzenleyici otoriteler tarafından ruhsat verilmesi,
- Toksikite profili,
- Laboratuvar izleme şartları,
- Fırsatçı enfeksiyonlar (Hepatit B, vb.),
- Doğum potansiyeli olan ya da hamile kadınların özel durumları,
- Maliyet ve etkinlik.

Günümüzde antiretroviral tedavide WHO tarafından önerilen birinci ve ikinci basamak olmak üzere iki tane rejim bulunmaktadır (86).

2.5.1. Birinci Basamak Rejim

2.5.1.1. Birinci Basamak Rejimlerinde Kullanılan NRTİ'ler

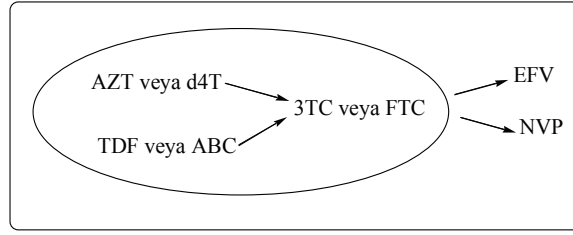
Lamivudin (3TC), emtrisitabin (FTC), zidovudin (AZT), tenofovir disoproksil fumarat (TDF), abakavir (ABC) ve stavudin (d4T) (86).

2.5.1.2. Birinci Basamak Rejimlerinde Kullanılan NNRTİ'ler

Nevirapin (NVP) ve efavirenz (EFV) (86).

2.5.1.3. Standart Birinci Basamak Rejimi

WHO, yetişkin ve genç hastalar için standart birinci basamak rejiminin 2 NRTİ + 1 NNRTİ ya da 1 NtRTİ + 1 NRTİ + 1 NNRTİ olduğunu önermeye devam etmektedir. Bu öneri, klinik deneyimler ve fizibilite programları ile onaylanmıştır. Söz konusu ilaç gruplarına dayalı rejimler, ikinci basamak rejimlerine göre genellikle daha ucuz, etkili ve geniş formülasyona sahiptir (Şekil 14) (87).



Şekil 14. Birinci basamak rejimde kullanılan ilaçların kombinasyonu

2.5.1.4. Alternatif Birinci Basamak Rejimi

2003 Yılındaki çalışmalar, başlangıç tedavisinde üçlü NRTİ rejiminin standart birinci basamak rejimin alternatifi olduğunu göstermiştir. Üçlü NRTİ rejimler, ikinci basamak rejimdeki Pİ'leri korumak ve NNRTİ'lere bağlı ek komplikasyonlara (Kadınlarda CD4 sayısının 250-350 hücre/mm³ olması, viral hepatit ya da tüberkülozla koenfeksiyon, NVP veya EFV'nin ciddi yan etkilerinin görülmesi, HIV-2 ile enfeksiyon gibi durumlar) önlem almak gerektiğinde kullanılan alternatif birinci basamak rejimidir. Birinci basamak rejimin standart ve alternatif stratejileri Tablo 3'te gösterilmiştir (86).

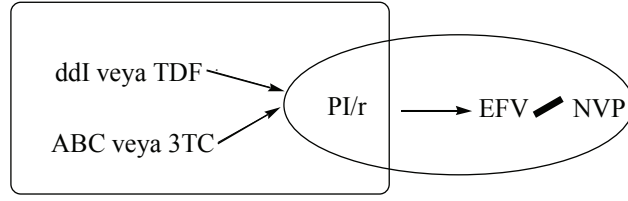
2.5.2. İkinci Basamak Rejim (86)

WHO, birinci basamak tedavi rejiminin başarısız olması durumunda tüm rejimin değiştirilmesini önermektedir. Yeni ikinci basamak rejimi ilaçlarının aşağıdaki özellikleri taşıması gerekir:

Tablo 3. Birinci basamak rejimin standart ve alternatif stratejileri

Birinci Basamak Rejim	
Standart strateji	AZT ya da d4T + 3TC + NVP ya da EFV
	TDF + 3TC + NVP ya da EFV
	ABC + 3TC + NVP ya da EFV
Alternatif strateji	AZT ya da d4T + 3TC + TDF ya da ABC

- Hastanın virüs özelliğine karşı aktif olmalı,
- Minimum 3 aktif ilaç içermeli,
- 3 ilaçtan en az biri yeni sınıftan olmalı,
- Tedavinin başarı olasılığını artırmalı ve çapraz direnç riskini azaltmalı .



Şekil 15. İkinci basamak rejimde kullanılan ilaçların kombinasyonu

Yukarıdaki özelliklerden dolayı, Pİ sınıfı ilaçlar, tercihen iki yeni NRTİ ile desteklenmiş ikinci basamak rejimi için korunmuştur (Şekil 15) (86).

Pİ sınıfı ilaçlar, daha önce kullanılmayan yeni sınıfın en güçlü ilaçlarını temsil eder. Ayrıca bu grup ilaçlar, virolojik baskılama ve dayanıklılıkta kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, ikinci basamak rejiminin çekirdek bileşeni ritonavir destekli (ATV/r, IDV/r, LPV/r or SQV/r) Pİ grubu ilaçlardır (86).

İkinci basamak rejiminde temel prensip, iki ideal, kullanılmayan NRTİ'ler ile destekli Pİ'lerin kombine edilmesidir (88).

İkinci basamak rejimin alternatif tedavisi (Tablo 4), sadece alternatif birinci basamak rejiminin (üçlü NRTİ kombinasyonu) kullanıldığı zaman ikinci basamak rejimin düzenlenmesi için kullanılır. Bu kombinasyon, destekli Pİ + NNRTİ + 1 NRTİ (ddl ya da 3TC)'dir (86).

Tablo 4. İkinci basamak rejimin standart ve alternatif stratejileri

İkinci Basamak Rejim		
	NRTİ ya da NNRTİ	Pİ
Standart strateji	ddl + ABC TDF + ABC TDF + 3TC	PI/r
	ddl + ABC ddl + 3TC	
	ddl + 3TC TDF + 3TC	
Alternatif strateji	EFV ya da NVP + ddl	

SONUÇ

HIV, vücuda girdiğinde asla vücuttan dışarı atılamayan bir virüs olduğundan tedavisinde yapılması gereken, vücuttaki HIV'in çoğalmasını engellemektir.

HIV'in ilk ortaya çıktığı zamanlarda tedavide kullanılan az sayıda ilaç mevcuttu ve bu ilaçların günlük kullanım sayısı 20 adet bile olabilmekteydi. AIDS hastasının sadece HIV için günlük 20 adet ilaç alması, bu ilaçlara ilaveten fırsatçı enfeksiyonlar için de ayrıca ilaç kullanılması, birçok yan etkinin

oluşmasına neden olmakta ve hastanın ilaçlara olan rezistansını düşürmekteydi; bu yüzden hastalar çok kısa sürede kaybedilebilmekteydi.

Anti-HIV ilaçların sayısı 1990'lı yıllardan günümüze kadar artmıştır. Şu anda Food and Drug Administration (FDA) onaylı yaklaşık 30 ilaç kullanımdadır. Bu ilaçların geliştirilmesinde:

- İlaçların etki süresini uzatmak,
- Günlük kullanılan ilaç sayısını azaltmak,
- HIV'in farklı bölgelerini inhibe etmek amaçlanmıştır.

Farklı etki mekanizmalarına sahip anti-HIV ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte, bu ilaçların birlikte kullanılması düşünülmüş ve 1996 yılında en az üç ilacın kombinasyonu ile oluşan HAART (Yüksek Aktiviteli AntiRetroviral Tedavi) tedavisi uygulanmaya başlanmıştır.

HAART tedavisi ile ilaçların kombine kullanılması günlük kullanılan ilaç sayısını azaltmış ve buna bağlı olarak da toksik yan etkilerin oranı azalmıştır. Ayrıca farklı etki mekanizmasına sahip ilaçların birlikte kullanılması sinerjistik etki yaratmış, HIV'in vücut içerisinde çoğalmasına engel olmak mümkün hale gelmiştir. Bu gelişmeler, AIDS hastalığından ölenlerin sayısını düşürmüştür.

Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen, farklı etki mekanizmalarına sahip, düşük toksisite gösteren ve en önemlisi HIV virüsünü vücut içerisinde eradike edebilecek yeni anti-HIV ajanlara gereksinim duyulmakta ve çalışmalar bu yönde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Piot, P., Bartos, M., Ghys, P.D., Walker, N., Schwartländer, B.**, "The global impact of HIV/AIDS" *Nature*, **410**, 968-973, (2001).
2. **Kaya E.**, "HEPT bileşik serisinin HIV-1 inhibitörü olarak elektron konformasyon-genetik algoritma (EC-GA) yöntemi ile QSAR incelenmesi" Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri (2008).
3. **Centers for Disease Control (CDC)**, "Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia" *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, **30**, 409-410, (1981).
4. **Centers for Disease Control (CDC)**, "Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California" *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, **30**, 305-308, (1981).

5. **Centers for Disease Control (CDC)**, “Pneumocystis pneumonia--Los Angeles” *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, **30**, 250-252, (1981).
6. **Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-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*, **220**, 868-871, (1983).
7. **Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P., Weiss, R.A.**, “What to call the AIDS virus?” *Nature*, **321**, 10, (1986).
8. **Lever, A.M.L.**, “HIV: the virus” *Medicine*, **37**, 313-316, (2009).
9. **Richman, D.D., Margolis, D.M., Delaney, M., Greene, W.C., Hazuda, D., Pomerantz, R.J.**, “The challenge of finding a cure for HIV infection” *Science*, **323**, 1304-1307, (2009).
10. **Simon, V., Ho, D.D., Abdool Karim, Q.**, “HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment” *Lancet*, **368**, 489-504, (2006).
11. **Marsden, M.D., Zack, J.A.**, “Eradication of HIV: current challenges and new directions” *J. Antimicrob. Chemother*, **63**, 7-10, (2009).
12. http://data.unaids.org/pub/Report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf (23/02/2011).
13. **Nazari, R.**, “RNA and DNA inactivation strategies to prevent or inhibit HIV-1 replication via gene therapy” University of Toronto Graduate Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Degree of Philosophy, Toronto, Kanada (2008).
14. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_09.pdf (21/05/2010).
15. <http://www.saglik.gov.tr/TSHGM/dosya/1-71257/h/47-aralik.pdf> (21/02/2011).
16. **Ünal, S., Sain, G.**, “Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu”, in *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*, Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M. (Eds), **1. Baskı**, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 441-464, (2002).
17. **Özbal, Y.**, “HIV-1 infeksiyon patogenezi” *Erciyes Tıp Derg*, **29**, 228-234, (2007).
18. **Levy, J.A.**, HIV and The Pathogenesis of AIDS, **3th Edition**, ASM Press, Washington, 1-52, (2007).

19. **Card, J.J., Amarillas, A., Conner, A., Akers, D.D., Solomon, J., DiClemente, R.J.**, The Complete HIV/AIDS Teaching Kit: With CD-ROM, Springer Publishing Company, New York, 25-71, (2008).
20. **Sierra, S., Kupfer, B., Kaiser, R.**, "Basics of the virology of HIV-1 and its replication" *J. Clin. Virol*, **34**, 233-244, (2005).
21. **Roux, K.H., Taylor, K.A.**, "AIDS virus envelope spike structure" *Curr. Opin. Struct. Biol*, **17**, 244-252, (2007).
22. <http://www.ebiyoloji.org/biyoloji/animasyonlar/103-hiv-replication> (09/05/2010).
23. **Adamson, C.S., Freed, E.O.**, "Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication" *Antiviral Res*, **85**, 119-141, (2010).
24. **Freed, E.O., Martin, M.A.**, "HIVs and Their Replication", in *Fields Virology*, Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), **4th Edition**, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1971-2041, (2001).
25. **Yılmaz, G.**, "Human Immunodeficiency Virus'lar", in *Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıklar*, Ağaçfıdan, A., Anđ. Ö. (Eds), Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, İstanbul, 255-273, (1999).
26. **Ustaçelebi, Ş.**, "İnsan İmmünyetmezlik Virüsleri", in *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ustaçelebi Ş. (Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 987-1001, (1999).
27. **Ustaçelebi, Ş.**, "İnsan İmmünyetmezlik Virüsü", in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), **1. Baskı**, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 24-25, 32-34, (1998).
28. **Adamson, C.S., Freed, E.O.**, "HIV-1 Assembly, Release and Maturation", in *HIV-1: Molecular Biology and Pathogenesis Viral Mechanisms Advances in Pharmacology*, Jeang K.-T. (Ed.), **2nd Edition**, Elsevier, San Diego, 347-373, (2007).
29. **Wang, J., Shackelford, J.M., Casella, C.R., Shivers, D.K., Rapaport, E.L., Liu, B., Yu, X.F., Finkel, T.H.**, "The Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells" *Virology*, **359**, 243-252, (2007).
30. **Freed, E.O., Martin, M.A.**, "HIVs and Their Replication", in *Fields Virology*, Knipe, D.M., Howley, P.M. (Eds.), **5th Edition**, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2107-2185, (2007).

31. **Kwong, P.D., Wyatt, R., Robinson, J., Sweet, R.W., Sodroski, J., Hendrickson, W.A.,** “Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody” *Nature*, **393**, 648-659, (1998).
32. **Rollins, B.J.,** “Chemokines” *Blood*, **90**, 909-928, (1997).
33. **Doms, R.W.,** “Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection” *Virology*, **276**, 229-237, (2000).
34. **Melikyan, G.B.,** “Common principles and intermediates of viral protein-mediated fusion: the HIV-1 paradigm” *Retrovirology*, **5**, 111, (2008).
35. **Sarafianos, S.G., Marchand, B., Das, K., Himmel, D.M., Parniak, M.A., Hughes, S.H., Arnold, E.,** “Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition” *J. Mol. Biol.*, **385**, 693-713, (2009).
36. **Grossman, Z., Meier-Schellersheim, M., Paul, W.E., Picker, L.J.,** “Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys” *Nat. Med.*, **12**, 289-295, (2006).
37. **Hardy, G.,** “Keystone HIV pathogenesis and vaccine development report” *GMHC Treat Issues*, **18**, 6-8, (2004).
38. **Stevenson, M.,** “Developments in basic science research” *Top. HIV Med*, **14**, 4-7, (2006).
39. **Joshi, S., Joshi, R.L.,** “Molecular biology of human immunodeficiency virus type-1” *Transfus. Sci.*, **17**, 351-378, (1996).
40. **Rubbert, A., Behrens, G., Ostrowski, M.,** “Pathogenesis of HIV-1 Infection” in *HIV Medicine 2006*, Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., Kamps, B.S. (Eds.), Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, 61-86, (2006).
41. **Zhu, K., Dobard, C., Chow, S.A.,** “Requirement for integrase during reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 and the effect of cysteine mutations of integrase on its interactions with reverse transcriptase” *J. Virol.*, **78**, 5045-5055, (2004).
42. **Bukrinsky, M.I., Haggerty, S., Dempsey, M.P., Sharova, N., Adzhubel, A., Spitz, L., Lewis, P., Goldfarb, D., Emerman, M., Stevenson, M.,** “A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells” *Nature*, **365**, 666-669, (1993).

43. **Bukrinsky, M.I., Haffar, O.K.**, “HIV-1 nuclear import: in search of a leader” *Front. Biosci*, **2**, d578-587, (1997).
44. **Swanstrom, R., Wills, J.W.**, “Synthesis, Assembly, and Processing of Viral Proteins”, in *Retroviruses*, Coffin, J.M., Hughes, S. H., Varmus, H.E., (Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 263-334, (1997).
45. **Mansky, L.M., Temin, H.M.**, “Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase” *J. Virol*, **69**, 5087-5094, (1995).
46. **Gratton, S., Cheynier, R., Dumaourier, M.J., Oksenhendler, E., Wain-Hobson, S.**, “Highly restricted spread of HIV-1 and multiply infected cells within splenic germinal centers” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 14566-14571, (2000).
47. **Jung, A., Maier, R., Vartanian, J.P., Bocharov, G., Jung, V., Fischer, U., Meese, E., Wain-Hobson, S., Meyerhans, A.**, “Recombination: Multiply infected spleen cells in HIV patients” *Nature*, **418**, 144, (2002).
48. **Stolley, K.S., Glass, J.E.**, HIV/AIDS, Greenwood Publishing Group, Santa Barbara, 9-10, (2009).
49. **Lewthwaite, P., Wilkins, E.**, “Natural history of HIV/AIDS” *Medicine*, **37**, 333-337, (2009).
50. **Lashley, F.R.**, “HIV Infection and AIDS: Etiology, Epidemiology, and Transmission”, in *The Person with HIV/AIDS: Nursing Perspectives*, Durham J.D., Lashley F.R. (Eds.), **4th Edition**, Springer Publishing Company, New York, 7-15, (2010).
51. **Ergör G., Serdar, B.**, “HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma”, in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), **1. Baskı**, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 7-21, (1998).
52. **Hazenberg, M.D., Otto, S.A., van Benthem, B.H., Roos, M.T., Coutinho, R.A., Lange, J.M., Hamann, D., Prins, M., Miedema, F.**, “Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS” *AIDS*, **17**, 1881-1888, (2003).
53. **Aberg, J.A., Gallant, J.E., Anderson, J., Oleske, J.M., Libman, H., Currier, J.S., Stone, V.E., Kaplan, J.E.**, “Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America” *Clin. Infect. Dis*, **39**, 609-629, (2004).

54. **Kaufmann, G.R., Perrin, L., Pantaleo, G., Opravil, M., Furrer, H., Telenti, A., Hirschel, B., Ledergerber, B., Vernazza, P., Bernasconi, E., Rickenbach, M., Egger, M., Battegay, M., Swiss HIV Cohort Study Group,** “CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study” *Arch. Intern. Med*, **163**, 2187-2195, (2003).
55. <http://www.hivaidsegitim.org/hivhakkinda4ilk.html> (07/06/2010).
56. **Horowitz, H.W., Telzak, E.E., Sepkowitz, K.A., Wormser, G.P.,** “Human immunodeficiency virus infection. Part I” *Dis. Mon*, **44**, 545-606, (1998).
57. **Chun, T.W., Engel, D., Berrey, M.M., Shea, T., Corey, L., Fauci, A.S.,** “Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4 (+) T cells during primary HIV-1 infection” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8869-8873, (1998).
58. **Mocroft, A., Vella, S., Benfield, T.L., Chiesi, A., Miller, V., Gargalianos, P., d’Arminio Monforte, A., Yust, I., Bruun, J.N., Phillips, A.N., Lundgren, J.D.,** “Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group” *Lancet*, **352**, 1725-1730, (1998).
59. **Palella, F.J. Jr., Delaney, K.M., Moorman, A.C., Loveless, M.O., Fuhrer, J., Satten, G.A., Aschman, D.J., Holmberg, S.D.,** “Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators” *N. Engl. J. Med*, **338**, 853-860, (1998).
60. **Vittinghoff, E., Scheer, S., O’Malley, P., Colfax, G., Holmberg, S.D., Buchbinder, S.P.,** “Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality” *J. Infect. Dis*, **179**, 717-720, (1999).
61. **Mellors, J.W., Muñoz, A., Giorgi, J.V., Margolick, J.B., Tassoni, C.J., Gupta, P., Kingsley, L.A., Todd, J.A., Saah, A.J., Detels, R., Phair, J.P., Rinaldo, C.R. Jr.,** “Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection” *Ann. Intern. Med*, **126**, 946-954, (1997).
62. **Egger, M., May, M., Chêne, G., Phillips, A.N., Ledergerber, B., Dabis, F., Costagliola, D., D’Arminio Monforte, A., de Wolf, F., Reiss, P., Lundgren, J.D., Justice, A.C., Staszewski, S., Leport, C., Hogg, R.S., Sabin, C.A., Gill, M.J., Salzberger, B., Sterne, J.A., ART Cohort Collaboration** “Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly

- active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies” *Lancet*, **360**, 119-129, (2002).
63. **Phillips, A., Pezzotti, P., CASCADE Collaboration** “Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era” *AIDS*, **18**, 51-58, (2004).
64. **Türker, N., Örmən, B.**, “Antiretroviral tedavi” *İnfeksiyon Derg*, **20**, 207-217, (2006).
65. **Çetinkaya, Y., Ünal, S.**, “HIV Enfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi”, in *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS*, Ünal S. (Ed.), **1. Baskı**, Bilimsel Tıp Yayınevi, Türk Eczacılar Birliği, Ankara, 173-196, (1998).
66. **Hammer, S.M., Eron, J.J. Jr., Reiss, P., Schooley, R.T., Thompson, M.A., Walmsley, S., Cahn, P., Fischl, M.A., Gatell, J.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Montaner, J.S., Richman, D.D., Yeni, P.G., Volberding, P.A., International AIDS Society-USA** “Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel” *JAMA*, **300**, 555-570, (2008).
67. **De Clercq, E.**, “Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV” *Int. J. Antimicrob. Agents*, **33**, 307-320, (2009).
68. **De Clercq, E.**, “Anti-HIV drugs” *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg*, **69**, 81-104, (2007).
69. **Mitsuya, H., Weinhold, K.J., Furman P.A., St. Clair, M.H., Lehrman, S.N., Gallo, R.C., Bolognesi, D., Barry, D.W., Broder, S.**, “3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096-7100, (1985).
70. **Furman, P.A., Fyfe, J.A., St Clair, M.H., Weinhold, K., Rideout, J.L., Freeman, G.A., Lehrman, S.N., Bolognesi, D.P., Broder, S., Mitsuya, H., Barry, D.W.**, “Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 8333-8337, (1986).
71. **Balzarini, J., Holy, A., Jindrich, J., Naesens, L., Snoeck, R., Schols, D., De Clercq, E.**, “Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus

- activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine” *Antimicrob. Agents Chemother*, **37**, 332-338, (1993).
72. **Jalali-Heravi, M., Parastar, F.** “Use of artificial neural networks in a QSAR study of anti-HIV activity for a large group of HEPT derivatives” *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, **40**, 147-154, (2000).
73. **Pauwels, R., Andries, K., Desmyter, J., Schols, D., Kukla, M.J., Breslin, H.J., Raeymaeckers, A., Van Gelder, J., Woestenborghs, R., Heykants, J., Schellekens, K., Janssen, M.A.C., De Clercq, E., Janssen, P.A.J.**, “Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives” *Nature*, **343**, 470-474, (1990).
74. **De Clercq, E.**, “Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): past, present, and future” *Chem. Biodivers*, **1**, 44-64, (2004).
75. **Pauwels, R.**, “New non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in development for the treatment of HIV infections” *Curr. Opin. Pharmacol*, **4**, 437-446, (2004).
76. **Janssen, P.A., Lewi, P.J., Arnold, E., Daeyaert, F., de Jonge, M., Heeres, J., Koymans, L., Vinkers, M., Guillemont, J., Pasquier, E., Kukla, M., Ludovici, D., Andries, K., de Béthune, M.P., Pauwels, R., Das, K., Clark, A.D. Jr., Frenkel, Y.V., Hughes, S.H., Medaer, B., De Knaep, F., Bohets, H., De Clerck, F., Lampo, A., Williams, P., Stoffels, P.**, “In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile (R278474, rilpivirine)” *J. Med. Chem*, **48**, 1901–1909, (2005).
77. **Madruga, J. V., Cahn, P., Grinsztejn, B., Haubrich, R., Lalezari, J., Mills, A., Pialoux, G., Wilkin, T., Peeters, M., Vingerhoets, J., de Smedt, G., Leopold, L., Trefiglio, R., Woodfall, B., DUET-1 study group**, “Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patient in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial” *Lancet*, **370**, 29-38, (2007).
78. **Lazzarin, A., Campbell, T., Clotet, B., Johnson, M., Katlama, C., Moll, A., Towner, W., Trottier, B., Peeters, M., Vingerhoets, J., de Smedt, G., Baeten, B., Beets, G., Sinha, R., Woodfall, B., DUET-2 study group**, “Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial” *Lancet*, **370**, 39-48, (2007).

79. **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” *Nat. Rev. Drug Discov*, **3**, 215-225, (2004).
80. **Westby, M., van der Ryst, E.,** “CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection” *Antivir. Chem. Chemother*, **16**, 339-354, (2005).
81. **Perros, M.,** “CCR5 antagonists for the treatment of HIV infection and AIDS” *Adv. Antiviral Drug Des*, **5**, 185-212, (2007).
82. **De Clercq, E.,** “The bicyclam AMD3100 story” *Nat. Rev. Drug Discov*, **2**, 581-587, (2003).
83. **Grinsztejn, B., Nguyen, B.Y., Katlama, C., Gatell, J.M., Lazzarin, A., Vittecoq, D., Gonzalez, C.J., Chen, J., Harvey, C.M., Isaacs, R.D., Protocol 005 Team,** “Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial” *Lancet*, **369**, 1261-1269, (2007).
84. **Steigbigel, R.T., Cooper, D.A., Kumar, P.N., Eron, J.E., Schechter, M., Markowitz, M., Loutfy, M.R., Lennox, J.L., Gatell, J.M., Rockstroh, J.K., Katlama, C., Yeni, P., Lazzarin, A., Clotet, B., Zhao, J., Chen, J., Ryan, D.M., Rhodes, R.R., Killar, J.A., Gilde, L.R., Strohmaier, K.M., Meibohm, A.R., Miller, M.D., Hazuda, D.J., Nessly, M.L., DiNubile, M.J., Isaacs, R.D., Nguyen, B.Y., Teppler, H., BENCHMRK Study Teams,** “Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection” *N. Engl. J. Med*, **359**, 339-354, (2008).
85. **Cooper, D.A., Steigbigel, R.T., Gatell, J.M., Rockstroh, J.K., Katlama, C., Yeni, P., Lazzarin, A., Clotet, B., Kumar, P.N., Eron, J.E., Schechter, M., Markowitz, M., Loutfy, M.R., Lennox, J.L., Zhao, J., Chen, J., Ryan, D.M., Rhodes, R.R., Killar, J.A., Gilde, L.R., Strohmaier, K.M., Meibohm, A.R., Miller, M.D., Hazuda, D.J., Nessly, M.L., DiNubile, M.J., Isaacs, R.D., Teppler, H., Nguyen, B.Y., BENCHMRK Study Teams,** “Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection” *N. Engl. J. Med*, **359**, 355-365, (2008).
86. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf> (24/05/2010).
87. **Calmy, A., Pinoges, L., Szumilin, E., Zachariah, R., Ford, N., Ferradini, L., Médecins Sans Frontieres** “Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort” *AIDS*, **20**, 1163-1169, (2006).

88. **Molina, J.M., Marcelin, A.G., Pavie, J., Heripret, L., De Boever, C.M., Troccaz, M., Leleu, G., Calvez, V., AI454-176 JAGUAR Study Team** “Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial” *J. Infect. Dis.* **191**, 840-847, (2005).

Received: 01.12.2010

Accepted: 28.03.2011