

HIV(+) / AIDS Hastalarında Antiretroviral Tedaviye Uyumun Önemi (Literatür Çalışması)**Importance Of Compliance To Antiretroviral Treatment Among HIV (+)/AIDS Patients
(Literature Review)**

Erdal CEYLAN, Ayşegül KOÇ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemenin amacı HIV(+) / AIDS hastalarında kullanılan Antiretroviral Tedaviye uyumun öneminin anlatılması ve uyumsuzluk durumunda karşılaşılan olumsuz durumların sistematik şekilde ve kanıtlara dayalı olarak gösterilmesidir.

Ülkemizde ve yurt dışında HIV(+) / AIDS alanında yapılmış olan, hakemli dergilerde basılan özgün araştırmalar iki farklı arama motorundan taranarak son 5 yıl listelenmiştir. Anahtar kelimeler olarak "HIV(+) / AIDS, Antiretroviral Tedavi, İlaç Uyumu" yazıldıktan sonra 2010-2015 yılları arasındaki "ücretsiz tam metinler" seçilerek tarama bu şekilde yapıldı. 190 çalışmadan, tedaviye uyumun sağlık çıktıları üzerine etkileri ve önemi ile ilgili olan 11 tanesi çalışmaya dahil edildi.

AIDS tedavisinde ART'ye sıkı uyum; viral süpresyonun devamlılığının sağlanmasını, ilaçlara karşı direnç gelişiminin azalmasını, sağlık düzeyinin iyileşmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlar. Tedaviye uyumun azalması HIV RNA düzeylerinin artmasına sebep olur. Çeşitli çalışmalarda tedaviye uyumun artması sonucunda plazma HIV RNA düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. İlaçların istem edildiği şekilde alınmaması durumlarında ilaçlara karşı direnç gelişmektedir. İlaç uyumun azalması durumunda ilaçlara direnç gelişme riskinin arttığı da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Direnç gelişmesi tedavide kullanılacak ilaç rejimi seçeneklerinin azalmasına ve tedavi başarısının düşmesine sebep olmaktadır. Dolayısıyla da hastaların sağlık düzeyleri ve yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir. Tedaviye uyumun bir başka olumlu çıktısı olarak da aylık sağlık giderlerini azalması gösterilebilir.

Antiretroviral Tedavi alan hastalara uyumun neden önemli olduğu, uyum oranı yüksek olduğunda hangi olumlu çıktıların elde edileceği ve ilaç tedavine istem edildiği şekilde uyulmadığı takdirde hangi sorunlarla karşılaşılacağı anlatılmalıdır. Ayrıca uyumu olumsuz etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi ve durumun ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HIV(+) / AIDS, Antiretroviral Tedavi, İlaç Uyum

ABSTRACT

Aim: The purpose of this systematic review was to summarize the latest evidence on the importance of compliance to Antiretroviral Treatment (ART) and emphasize the negative effects of non compliance to Antiretroviral medication among HIV(+)/AIDS patients.

Using two different databases, researches about HIV/AIDS that was made in our country and other countries was searched. We looked for the studies which were made between 2010-2015 after using the key words "HIV(+)/AIDS, Antiretroviral Medication, Medication Compliance". The other criteria that we marked was "free full texts". After these markings, we reached 190 researches. 11 studies which were about importance of Antiretroviral medication compliance and health care outcomes were included in our systematic review.

Compliance to antiretroviral medication provides viral suppression, decrease the risk of resistance to antiretroviral drugs, promote health outcomes and increase the quality of life. Non compliance to ART causes increase in plasma HIV RNA levels. In different studies, it was shown that increase in medication compliance reduces the plasma HIV RNA levels. Non compliance to medication order as prescribed results in resistance to antiretroviral drugs. In different studies, it was shown that decrease in medication adherence increase the risk of drug resistance among HIV(+)/AIDS patients. Drug resistance reduces using different ART regimen options and increases the risk of treatment failure. Because of that, health status and life quality of these patients are affected negatively. Another positive outcome of medication adherence is decrease in health care costs.

It must be explained to HIV(+)/AIDS patients that; importance of medication adherence, positive outcomes of high medication compliance and problems that results after non compliance to ART regimens. Moreover, the factors and conditions that affect medication adherence must be detected and eliminated.

Keywords: HIV(+)/AIDS, antiretroviral medication, medication compliance

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Erdal CEYLAN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0546 725 58 68

E-mail: aysegulkocmeister@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 12/01/2016

Kabul Tarihi/Accepted: 24/03/2017

Giriş

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. 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 (1).

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel yönelimi homoseksüel erkeklerde ve Haiti'den gelen göçmenlerde ender rastlanan Pnömo cystitis carinii jirovecipnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) vakalarının tespit edilmesi ile AIDS hastalığı tanımlanmıştır. Bu enfeksiyonlar tedaviye iyi cevap vermemekte ve hastalık ölümlerine sonuculanmaktaydı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşerek bu yeni hastalığa "AIDS" (Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu, Acquired Immune Deficiency Syndrome) adını vermişlerdir. 1983 yılında AIDS'e neden olan virüs HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, Human Immunodeficiency Virus) izole edilmiş olup, bu virüs vücudun savunma gücünü zayıflatmakta, yıkmakta ve normal koşullarda tedavi edilebilen hastalıklar, savunma gücü yetersiz kaldığından tedavi edilememektedir (2).

HIV virüsü aldıktan sonra hastalığın ortaya çıkmadığı, insanların taşıyıcı olduğu uzun bir dönem söz konusudur. HIV virüsü vücuda girdikten sonra vücudun bağışıklık sistemini kendisine hedef olarak alır ve CD4 dediğimiz lenfositleri tahrip ederek onların miktarını azaltır ve dolayısıyla vücudun hastalıklara özellikle enfeksiyonlara karşı olana bağışıklığını veya savunmasını yok eder (3).

Birleşmiş Milletler'in Temmuz 2015'te yayınladığı verilere göre dünyada toplamda 36,9 milyon HIV(+) / AIDS hastası bulunmaktadır. Bunların 34,3 milyonu erişkin, 17,4 milyonu kadın ve 2,6 milyonu 15 yaşın altındaki çocuklardan oluşmaktadır (4).

Tüm dünyada HIV/AIDS vakalarının hızla arttığı gözlenirken Türkiye'nin bu salgının dışında kalması beklenmemektedir. Ülkemizde ilk defa 1985 yılında üç HIV/AIDS hastası bildirilmiş, daha sonra her yıl vaka sayılarında giderek artma gözlenmiştir. 1991 yılına kadar her yıl 30'lu rakamlarda olan yeni hasta sayıları, 2000'li yılların başından itibaren 150-200, 2005 yılından beri 300-350, 2011 yılı içinde 700-750 ve 2012 yılından beri ise 1000 rakamının üzerine yeni hasta sayısı yükselmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Haziran 2014 verileri ise sadece 2014 yılı ilk 6 ayı içinde tanı konmuş yeni 632 vakayı göstermektedir ki, bu sayı hastalığın tanımlandığı yıldan beri en yüksek hasta sayısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Haziran 2014 verilerine göre 8238 HIV/AIDS hastası vardır. (5).

HIV, genel olarak, 4 vücut sıvısı aracılığı ile bulaşır: Kan, meni, vajinal ve anal sekresyonlar ile anne sütü. 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. HIV, tükürük, ter, gözyaşı ve idrarda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu nedenle bu sıvılarla temas ile HIV bulaşmaz. 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 (1).

Dünyada HIV'in yayılmasını sağlayan en önemli bulaşma yolu heteroseksüel cinsel temastır (>%75). 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. HIV enfekte kişiyle cinsel temasın sayısı bulaşmayı etkileyen bir faktördür (1).

HIV enfeksiyonu sadece erişkinleri değil, bebek, çocuk, genç, yaşlı demeden herkesi etkileyebilen, henüz virüsün vücuttan atılmasını sağlayabilecek tedavisinin ve aşısının bulunamadığı bir hastalıktır. Yan etkileri fazla ve ekonomik olarak büyük yük getiren (aylık 1500-2000 TL) tedavisine rağmen, hastalıktan ölüm hemen hemen tamamen ortadan kalkmış, HIV enfeksiyonu ölümcül hastalık olmaktan çıkıp, yaşam boyu ilaç kullanımını gerektiren bir tür kronik hastalığa dönüşmüştür (6).

HIV'e etkili ilaçlar antiretroviral ilaçlar olarak bilinmektedir. Bu ilaçlar HIV'i tamamen tedavi etmemekle birlikte, yaşam kalitesini arttırmaya ve yaşam süresini uzatmaya yardımcı olur. HIV başlıca, bağışıklık sistemine dahil olan CD4 hücrelerini enfekte eder. HIV enfeksiyonunun uzun yıllar süren seyri boyunca, CD4 sayıları da yıllarca azar azar fakat sürekli olarak düşmeye başlar ve bu durum gitgide bağışıklık sistemini zayıflatır. Şayet bağışıklık sisteminin bu şekilde zarar görmesini yavaşlatacak ya da engelleyecek bir müdahalede bulunulmazsa, bağışıklık sisteminin hastalıklarla mücadele edemeyecek kadar zayıf düşmesi sonucu, AIDS (Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu) adı verilen durum ortaya çıkar. Antiretroviral ilaçlar bu süreci durdurmaya yarar (7).

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'in kullanımı ilaçların toksik yan etkilerinde ve HIV'in çoğalmasında önemli bir azalmaya neden olmuştur. Böylece AIDS nedeniyle ölen insan sayısı azalmıştır (1).

Semptomatik HIV/AIDS hastalarında ve primer HIV enfeksiyonu saptananlarda antiretroviral tedaviye (ART'nin) hemen başlanması genellikle kabul edilmektedir. Ancak asemptomatik hastaların izleminde ART'nin ne zaman başlanması gerektiği, 15 yılı aşkın bir süredir önemli sorunlardan biri olmuştur (8). Antiretroviral tedaviye, bağışıklık sisteminde 'geri dönüşü olmayan' hasar meydana gelmeden önce başlamak gerekir. Antiretroviral tedavi planlanırken tedavi öncesindeki belirtilerin, CD4 sayısının, daha önceye ait tedavi öyküsü ve plazma virüs yükünün dikkate alınması gerekmektedir (9). Antiretroviral tedaviye başlanacak hastalarda tedavi öncesi viral yük ve CD4 + hücre sayısı çalışılmalıdır (1). Hastalıkla ilgili yakınmaları olan hastalar tedavi edilmelidir. Hiçbir şikayeti olmayan hastalar, CD4 + hücre sayıları yüksek ise, tedavi başlanmadan, belli aralıklarla bu testi tekrarlayarak takip edilir (10).

Tablo 1: Antiretroviral tedaviye başlama zamanı (8)

KLİNİK KATEGORİ	CD4 T HÜCRESİ SAYISI	ÖNERİLEN
Semptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı
Aseptomatik hasta	Herhangi bir değer	Tedavi başlanmalı
Aseptomatik hasta	350-500 hücre/mm ³	Tedavi başlanması yararlıdır. Hastanın özel koşullarına göre tedavi önerilir.
Aseptomatik hasta	>500 hücre/mm ³	Tedavi başlanabilir. Hastanın özel koşulları değerlendirilerek, istekli ve hazırsa tedavi önerilebilir.

HIV enfeksiyonunun tedavisinde ilk kullanılan ajanlar 'reverstranskriptaz' inhibitörleridir. Reverstranskriptaz; virüs RNA'sından DNA sentezleyerek konakçı genomuna integrasyonunda önemli rol oynar (9). Bu enzimin inhibitörleri iki grupta toplanmaktadır: Nükleosid RT inhibitörleri (NRTI) ve nükleosid olmayan RT inhibitörleri (NNRTI) (10,11). Bu gruplarda yer alan ilaçlar; Atripla, Combivir, Kivexa, Trizvir, Truvada, 3TC, Aabakavir, AZT, d4T, ddl, FTC, Tenofovir, Efavirenz, Etravirin ve Nevirapindir (7). Diğer bir ilaç grubu Proteaz İnhibitörleridir. Bu grupta yer alan ilaçlar; Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, İndinavir, Ritonavir (Kaletra), Nefinavir, Sakinavir ve Tipranavindir. Son iki grup ise T-20 ve Maraviroc ilaçlarının yer aldığı Füzyon ve Giriş İnhibitörleri ile Raltegravaavir ilacının yer aldığı Entegraz İnhibitörleridir (7).

Tedavi şeması düzenlenirken, beklenen etkinlik ve yan etkileri kadar, hastanın eşlik eden hastalıkları, doz sıklığının günlük yaşantısına uyumu, ilaç etkileşimleri ve direnç testi sonuçlarının da dikkate alınması gerekmektedir (8).

Antiretroviral tedavi şemasında temel prensip, iki adet nükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ilacın, bir non-nükleozit reverstranskriptaz inhibitörü (NNRTI) veya bir proteaz inhibitörü (PI) veya entegraz inhibitörü (INSTI) veya reseptör antagonisti ile kombine edilmesidir. Bu tedavi yaklaşımı, karma antiretroviral tedavi (KART) olarak adlandırılmaktadır (8).

Günümüzde antiretroviral tedavide WHO tarafından önerilen birinci ve ikinci basamak olmak üzere iki tane rejim bulunmaktadır. Birinci Basamak Rejimlerinde kullanılan NRTI'ler Lamivudin (3TC), Emtrisitabin (FTC), Zidovudin (AZT), Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), Abakavir (ABC) ve Stavudin (d4T); NNRTI'ler ise Nevirapin (NVP) ve Efavirenzdir (EFV) (1).

WHO, yetişkin ve genç hastalar için standart birinci basamak rejiminin 2 NRTI + 1 NNRTI ya da 1 NRTI + 1 NNRTI 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. 2003 Yılındaki çalışmalar, başlangıç tedavisinde üçlü NRTI rejiminin standart birinci basamak rejimin alternatifi olduğunu göstermiştir (1).

Tablo 2: Birinci basamak rejimin standart ve alternatif stratejileri (1)

BİRİNCİ BASAMAK REJİM	
STANDART STRATEJİ	AZT ya da d4T + 3TC + NVP ya da EFV
	TDF + 3TC + NVP ya da EFV
	ABC + 3TC + NVP ya da EFV
ALTERNATİF STRATEJİ	AZT ya da d4T + 3TC + TDF ya da ABC

WHO, birinci basamak tedavi rejiminin başarısız olması durumunda tüm rejimin değiştirilmesini önermektedir. Yeni ikinci basamak rejimi ilaçlarının şu

özellikleri taşıması gerekir:

- 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 (1).

Yukarıdaki özelliklerden dolayı, Pİ sınıfı ilaçlar, tercihen iki yeni NRTI ile desteklenmiş ikinci basamak rejimi için korunmuştur. Pİ sınıfı ilaçlar, daha önce kullanılmayan yeni sınıfın en güçlü ilaçlarını temsil eder. Ayrıca bu grup ilaçlar, virolojik baskılamaya ve dayanıklılıkta kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle, ikinci basamak rejiminin çekirdek bileşeni ritonavir destekli Pİ grubu ilaçlardır. İkinci basamak rejiminde temel prensip, iki ideal, kullanılmayan NRTI'ler ile destekli Pİ'lerin kombine edilmesidir (1).

Tablo 3: İkinci basamak rejimin standart ve alternatif stratejileri (1)

İKİNCİ BASAMAK REJİM		
NRTI ya da NNRTI		PI
STANDART STRATEJİ	Ddl + ABC	Pİ/r
	TDF + ABC	
	TDF + 3TC	
	Ddl + ABC	
	Ddl + 3TC	
	Ddl + 3TC	
ALTERNATİF STRATEJİ	EFV ya da NV + ddl	

HIV/AIDS tedavisinde yurtdışında uzun süredir kullanılan fakat ülkemizde yeni yeni kullanılmaya başlanan bir diğer ilaç "STRIBILD"tir. Bu ilaç tek olmasına rağmen 4 farklı etken maddesi bulunmakta ve dolayısıyla bu ilacı da kombine tedavi olarak görebiliriz. STRIBILD, daha önce antiretroviral tedavisi almamış veya STRIBILD'nın ayrı bileşenlerine dirençle ilişkili bilinen mutasyonları olmayan 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisi için tam rejim olarak endikedir. İçeriğinde 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine ve 245 mg tenofovir disoproksil bulunur (12).

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 sinerjist etki yaratmış, HIV'in vücut içerisinde çoğalmasına engel olmak mümkün hale gelmiştir. Bu gelişmeler, AIDS hastalığından ölenlerin sayısını düşürmüştür (1).

Bütün bu olumlu gelişmelere rağmen tedavi başarısı ve sağlığın korunması için ilaçların var olmasının yanına ilaç ve tedavi uyumu da büyük önem taşımaktadır. Tedaviye uyum, hastaların verilen tedaviye bağlılık göstererek ilaçları her gün ve hiçbir dozu atlamayıp istem edildiği gibi almalıdır (13). Tedaviye uyum, birçok hastalığın optimal olumlu çıktılarının başarılabilmesi ile alakalı önemli bir faktördür; HIV tedavisinde, Anti Retroviral Tedaviye (ART) düşük düzeyde uyum olması tedavinin olumlu çıktılarını olumsuz yönde etkileme potansiyeline sahiptir (14).

Antiretroviral tedaviye uyum; yaşam kalitesi, HIV'in ilerlemesi, hastaneye yatış ve ölüm gibi HIV'in biyolojik (virolojik ve immünolojik) ve klinik çıktılarının güç-

lü bir göstergesidir (15). HIV tedavisinde ART'ye sıkı uyum; viral süpresyonun devamlılığının sağlanmasını, ilaçlara karşı direnç gelişimi riskinin azalmasını, sağlık düzeyinin iyileşmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlar (16). HIV tedavisine uyum, ilaçlara işlerini yapma fırsatı verir; HIV'in çoğalmasını ve immün sisteme zarar vermesini engeller. Ayrıca HIV ilaçları, insanların hastalık ile daha uzun ve daha sağlıklı yaşamalarını sağlar. Bu ilaçlar ek olarak HIV bulaşını da azaltırlar (13).

HIV ilaçlarına karşı direnç iki şekilde sınıflandırılabilir; birincisi ART kullanan bireylerde düşük ilaç uyumu, tedaviye ara verme, uygun olmayan ilaç dozları ve uygun olmayan ilaç kombinasyonlarının kullanılması ile var olan HIV virüsünün mutasyona uğraması sonucu oluşur (17,18). Virüs replikasyonu ilaçlar tarafından baskılanmazsa her gün mutasyona uğramış milyonlarca dirençli yeni virüsler oluşur ve vücutta çoğalır. İkinci direnç şekli ise daha önce ART almayıp ilaçlara karşı dirençli olan bir HIV virüsünün bulaşması sonucu zaten dirençli şekilde alınan HIV virüsünün olduğu direnç şeklidir (17).

HIV/AIDS vakalarında tedavinin bu derece önemli olması, ilaçlara uyumun tedavinin vazgeçilmez bir parçası olması sebebiyle tedaviye uyumun önemi ve uyumsuzluğun olumsuz sonuçlarının literatür doğrultusunda tartışılması ve ortaya konulması amacıyla böyle bir derleme yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Ülkemizde ve yurt dışında HIV(+) / AIDS alanında yapılmış olan, hakemli dergilerde basılan özgün araştırmalar iki farklı arama motorundan taranarak son 5 yıl listelenmiştir. Anahtar kelimeler olarak "HIV(+)/AIDS, Antiretroviral Tedavi, İlaç Uyumu" yazıldıktan sonra 2010-2015 yılları arasındaki "ücretsiz tam metinler" seçilerek tarama bu şekilde yapıldı. 190 çalışmadan, tedaviye uyumun sağlık çıktıları üzerine etkileri ve önemi ile ilgili olan 11 tanesi çalışmaya dahil edildi. Geriye kalan çalışmaların genel olarak dışlanma sebepleri şunlardı;

- Çeşitli uygulama ve müdahalelerin tedavi uyumu üzerine etkilerinin incelenmesi. (Rasyonel duygusal davranış terapisi, Alkol ve madde kullanımı odaklı iyileştirmeler, beslenme eğitimi, SMS ve alarm gibi hatırlatıcılarının kullanılması, web tabanlı eğitim programları)
- Uyumu etkileyen faktörlerin neler olduğunun araştırılması. (Örneğin; tedavinin karmaşıklığının ilaç uyumuna etkisi, polifarmasinin ilaç uyumuna etkisi, alkol ve madde kullanımının ilaç uyumuna etkisi, uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi gibi)
- HIV çıktıları üzerine çeşitli değişkenlerin etkilerinin incelenmesi. (Ama bu değişkenler içerisinde ilaç uyum yüzdesi yer almamıştır. Örneğin; ART kullanan kadınlarda ırk ve virolojik yük arasındaki ilişkinin incelenmesi, ART kullananlarda cinsiyet ve virolojik yük arasındaki ilişkinin incelenmesi, ev odaklı ve hastane odaklı bakımın CD4 düzeylerine etkisinin karşılaştırılması gibi)
- Bazı çalışmaların ART'de kullanılan ilaçların farmakokinetiklerini incelemiş olması, bazılarının bu ilaçların kullanım şekilleriyle ilgili çalışmalar olması, bazı çalışmaların da hamile kadınlarda ART'nin HIV virüsünün çocuğa geçişinin önlenmesindeki etkinliğini incelemiş olması
- Bir çalışmanın da uyumun zaman içerisinde değişip değişmediğini inceleyen uzunlamasına (longitudinal) bir çalışma olması sebepleriyle geriye kalan sadece 11 tanesi çalışmamıza dahil edildi.

Bulgular

Çalışmalardan elden edilen verilere göre HIV tedavisinde ART'ye sıkı uyum (13, 14, 16);

- Viralsüpresyonun devamlılığının sağlar,
- İlaçlara karşı direnç gelişimini azaltır,
- HIV'in çoğalmasını ve immün sisteme zarar vermesini engeller,
- Hastaneye yatışları azaltır ve dolayısıyla sağlık giderlerini azaltarak maliyet etkinliği sağlar,
- HIV'in başkalarına bulaş riskini azaltır.
- İnsanların hastalık ile daha uzun ve daha sağlıklı yaşamalarını sağlar,
- Sağlık düzeyinin iyileşmesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlar.

İlaç uyumunun viral süpresyon ile ilişkisi

ART' ye uyumun düşük olması viral yükün azalmasını olumsuz etkileyerek o anki sağlık durumunu riske atar (14).

Proteaz inhibitörlerinin yer aldığı Antiretroviral tedavide tedaviye uyumun %95'ten az olduğu durumda viral süpresyonun başarısız olma olasılığı olduğu ifade edilmektedir (14).

Court ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre uyumdaki %10'luk artış virolojik başarısızlık riskini %73 azaltmaktadır (19).

Parianti ve arkadaşlarının 35 AIDS hastası üzerinde yaptığı ve uyum ile terapötik çıktılar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada %100'lük alınan ilaç sayısı uyum oranı ve %86'lık ilaçları zamanında alma oranı ile virolojik süpresyon arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (20).

Intasan ve arkadaşlarının 207 tane 1-12 yaş arası HIV(+) çocukta uyum ile virolojik yük çıktıları arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir başka çalışmada 144 haftalık izlem sonunda çocukların %13'ünde virolojik başarısızlık ortaya çıkmış. Bunların uyum ortalamalarına bakıldığında %92 iken virolojik başarısızlık görülmeyen diğer kişilerin uyum ortalamaları ise %98 olarak bulunmuştur (21).

Kenya ve arkadaşları Halk Sağlığı çalışanlarının uygulamalarının HIV ile yaşayan insanların sağlık çıktıları iyileştirip iyileştiremeyeceklerini görmek için Miami'de 18 yaş üstünde olan, viral yükü 1000 kopya/ml'nin üzerinde olan ve/veya CD4 sayısı 350'den az olan 91 yoksul Afrika asıllı Amerikan vatandaşı HIV(+) hasta üzerinde çalışmışlardır. Deneysel tipteki bu çalışmada bu hastaların 43'ü müdahale grubu, 48'i kontrol grubu şeklinde ayrılmıştır. Müdahale grubunun programları şunlardan oluşuyordu; hastalıkların önlenmesi, sağlık hizmetlerine erişim, bakım ve tedavi. Bu programların halk sağlığı çalışanlarına tedavi ve bakımın önündeki engelleri belirlemelerine ve hastaların tedaviye uyumlarının artmasını sağlayacağına inanılıyordu. Çalışma sonucunda her iki grupta da viral yükte azalma meydana gelmiştir. Viral yük ortalamaları karşılaştırıldığında ise deney grubunun ortalamasının kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiş, aradaki farkın anlamlı olduğu ifade edilmiştir. CD4 ortalamaları karşılaştırıldığında gene deney grubunun ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir (22).

Cruz ve arkadaşlarının perinatal yolla kendilerine HIV virüsü bulaşan 0-18 yaş arası 260 çocuk ile yaptıkları çalışmada ise 203 çocuktan 188'i (92.6%) (bakteriyel verilerinin ifadelerine göre saptanan rakam), 57 adölesanın da 44 ü son

üç gün içerisinde hiç doz kaybı yapmadıklarını ifade etmişlerdir. Çocukların %57'sinde, adolesanların %49'unda viral yük 50 kopya/ml olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak ise tedaviye uyum ile viral yük arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (23).

İlaç uyumunun ilaçlara karşı direnç ile ilişkisi

HIV ilaçlarına karşı direnç, klinik ve halk sağlığı anlamında dikkat edilmesi gereken bir durum olmaya devam etmektedir, çünkü sadece direncin geliştiği hastaları değil de bulaşabileceği diğer insanların sağlıklarını da tehdit eder. Yaygın direnç, ilk başlanan tedavileri etkisiz hale getirerek vücudun HIV ile savaşıma yeteneğini sarsar. Bu, özellikle de ikinci alternatif ilaçların pahalı olduğu, mevcut olmadığı ya da her ikisinin olduğu durumlarda önemlidir (17).

İlaçlara karşı direnç gelişmesi sonucunda HIV virüsü vücutta çoğalır. Bu çoğalma sonucu virüsler mutasyona uğrar ve kendi kendilerine değişik varyasyonlar meydana getirirler. İlaç tedavisi sırasındaki bu değişik virüs formları daha farklı dirençli virüslerin oluşmasına sebep olur. Bundan sonra verilen ilaç tedavisi, dirençli virüs üzerinde etkili olmayacaktır (13).

Tedaviye uyumun az olması HIV virüsünün immün sisteme zarar vermesine neden olur. Zarar görmüş bir immün sistem ise vücudun diğer enfeksiyonlar ve kanserlerle savaşmasını zorlaştırır. Uyumun az olması ayrıca ilaçlara direnç gelişmesine ve tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına sebep olur (14). Masikini ve Mpondo'nun Hindistan'da 2015 yılında ilaç tedavisine uyum düzeyi düşük olan 54 yaşındaki bir erkek hasta üzerinde yaptıkları vaka analizinde hastanın immün sisteminin zayıfladığı, HIV virüs yükünün mililitrede 89,752 kopya olduğu, Abacavir, Didanosine, Zidovudine, Tenofovir, Stavudine, Emtricitabine, Lamivudine, Nevirapine ve Efavirenz ilaçlarına direnç geliştiği saptanmıştır (18).

Farklı sınıflarda ART tedavilerinin farklı uyum derecelerine ihtiyaçları vardır. Yani uyum her zaman önemli olmakla birlikte viral süpresyonun başarılması ve direnç gelişiminin engellenmesi açısından bazı ART tedavilerine uyum çok daha önemlidir (14).

İlaç uyumunun sağlık giderleri ile ilişkisi

Tedavi uyumu, sağlık çıktıları ve sağlık giderlerini etkileyen önemli bir faktördür. Düşük tedavi uyumu sonucu; virüs yükünün artması, CD4 seviyesinin azalması, hastalık belirtilerinin artması ve çeşitli komplikasyonlar gibi olumsuz sağlık çıktıları meydana gelir. Sağlık sorunlarının artması sonucu sağlık hizmetlerinin kullanımı da doğal olarak artacaktır. Sağlık hizmetlerinin kullanımının artması hem hastaların hem de ülkelerin sağlık giderlerini artırarak ekonomik anlamda olumsuz etki yaratacaktır (24).

Bu zincirde bahsedilmeyen, ülke ve kişilerin ekonomisini olumsuz etkileyen diğer faktörler ise üretkenliğin azalması, hastalık sebebiyle devamsızlık ve işe gidememe sebebiyle maaş kesintileridir(24).

Amerika'da yılda 100-300 milyar dolar arası önlenebilir sağlık gideri hacmi tedaviye uyumsuzluğa dayandırılmaktadır. Yani sağlık giderlerinin 100-300 milyar dolarlık kısmı tedaviye uyumsuzluk sonucu oluşan ek ekonomik yüküdür (24).

Nachege ve arkadaşlarının Güney Afrika'da yaptığı çalışmada ART'ye yüksek uyumun aylık sağlık giderlerini azalttığı tespit edilmiştir. Bu tespit, hastaneye yapılan giriş sayılarının değerlendirilmesiyle yapılmıştır. Uyum azaldığı zaman ise hospitalizasyon sebebiyle uyum derecesine göre toplam sağlık giderlerinde %29 ve %51 arasında artış yaşandığı belirtilmiştir (25).

Pruitt ise 232 HIV(+) hasta ve 270 AIDS tanısı almış hasta üzerinde yaptığı çalışmasında diğer faktörler kontrol altında tutulmuş olma şartıyla ortalama sağlık giderleri ile uyum oranı arasında doğrusal ilişki olacağını tahmin etmiştir. Fakat çıkan sonuçlar hipotezini desteklememiştir. Çünkü HIV(+) tanısı olan uyumlu hastaların (>%90) sağlık giderleri ortalaması 1926 Dolar iken uyumsuz hastaların (<%90) sağlık giderleri ortalaması 1291 Dolar olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir farktır. AIDS hastalarında ise uyumlu hastalar ile uyumsuz hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uyumlu hastaların sağlık giderleri ortalaması 2005 Dolar iken uyumsuz hastaları sağlık giderleri ortalaması 2279 Dolar olarak bulunmuştur (26).

İlaç uyumunun immünolojik çıktılara etkisi

Antiretroviral tedavinin birinci amacı HIV'e bağlı mortalite ve morbiditeleri önlemektir. Tedaviye uyumsuzluk, ART'nin immünolojik faydalarını azaltmakta ve AIDS'e bağlı mortalite, morbidite ve hastaneye yatışları artırmaktadır. Birçok çalışma uyum ile klinik çıktılar ve laboratuvar değerleri arasında (özellikle de CD4 düzeyi) güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir (27).

Ti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ART başlama zamanı, CD4 sayısı ve tedavi uyumu arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur (28).

Foca ve arkadaşlarının HIV(+) hastaların ART'ye uyumunun immünolojik ve klinik çıktılar üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında 24'üncü ayın sonunda uyumlu ve uyumsuz grupların CD4 ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Uyumlu bulunan hastaların CD4 ortalamaları 225 iken uyumsuz bulunanların ortalamaları 180 olarak bulunmuştur (29).

MAKALE KÜNYESİ	MAKALENİN AMACI	ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER	ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	SONUÇLAR
Parietti ve arkadaşları (2013)	Uyuma bağlı terapötik çıktılarının değerlendirilmesi	Fransa	35 HIV(+) hasta	Tedaviye uyum oranı ile virolojik süpresyon arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir.
Pruitt (2013)	Uyumlu ve uyumsuz hastaların sağlık gider ortalamalarını karşılaştırmak	USA	232 HIV(+) hasta ve 270 AIDS tanısı almış hasta	HIV(+) tanısı olan uyumlu hastalar ile uyumsuz hastaların sağlık giderleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak bulunmuştur.
Court ve arkadaşları (2014)	Tedaviye uyum ile virolojik yük arasındaki ilişkinin incelenmesi	Güney Afrika.	27 aydır ART alan 274 HIV(+) hasta	Çalışmaya göre uyumdaki artış virolojik başarısızlık riskini azaltmaktadır
Intasan ve arkadaşları (2014)	Tedaviye uyum ile virolojik çıktılar arasındaki ilişkinin incelenmesi	Tayland	1-12 yaş arasındaki 207 Taylandlı ve Kamboçyalı çocuk	144 haftalık izlem sonunda çocukların virolojik süpresyonda başarısızlık görülürken ve virolojik süpresyonda başarı sağlananların uyum ortalamaları arasında fark olduğu görülmüştür.
Ti ve arkadaşları (2014).	HIV RNA düzeylerinin hastalığın ilerlemesi ve bulaşması üzerine etkisinin incelenmesi	Kanada.	1996-2012 yılları arasında ART almış olan 587 hasta	ART başlama zamanı, CD4 sayısı ve tedavi uyumu arasında pozitif ilişki olduğu ortaya konulmuştur
Oluga ve arkadaşları (2014).	Tedaviye uyumun sağlık giderleri üzerine etkisinin hesaplanması	USA	-	Amerika'da yılda 100-300 milyar dolar arası önlenebilir sağlık gideri hacmi tedaviye uyumsuzluğa dayandırılmaktadır. Yani sağlık giderlerinin 100-300 milyar dolarlık kısmı tedaviye uyumsuzluk sonucu oluşan ek ekonomik yüküdür.
Nachege ve arkadaşları (2010)	Tedaviye uyumun doğrudan sağlık giderleri üzerine etkisinin incelenmesi	Güney Afrika	6833 HIV(+) hasta	ART'ye yüksek uyumun aylık sağlık giderlerini azalttığı tespit edilmiştir. Uyum azaldığı zaman ise hospitalizasyon sebebiyle uyum derecesine göre toplam sağlık giderlerinde çeşitli oranlarda artış yaşanmıştır.

MAKALE KÜNYESİ	MAKALENİN AMACI	ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER	ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	SONUÇLAR
Cruz ve arkadaşları (2014)	Brezilya'da perinatal yolla HIV bulaşmış çocuklarda tedavi uyumunun değerlendirilmesi	Brezilya	Perinatal yolla kendilerine HIV virüsü bulaşan 0-18 yaş arası 260 çocuk.	Sonuç olarak ise tedaviye uyum ile viral yük arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır
Kenya ve arkadaşları (2013)	Halk Sağlığı çalışanlarının uygulamalarının HIV ile yaşayan insanların sağlık çıktılarına iyileştirip iyileştiremeyeceklerini görmek.	USA	18 yaş üstünde olan 91 yoksul Afrika asıllı Amerikan vatandaşları olan HIV(+) hasta. Bunların 43'ü müdahale grubu, 48'i kontrol grubu şeklinde ayrılmıştır.	Tedaviye uyumu artıran müdahaleler sonunda her iki grupta da viral yükte azalma meydana gelmiştir. Viral yük ortalamaları karşılaştırıldığında deney grubunun ortalamasının kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiş ve aradaki farkın anlamlı olduğu ifade edilmiştir. CD4 ortalamaları karşılaştırıldığında gene deney grubunun ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir
Foca ve arkadaşları (2014)	Tedaviye uyumun immünolojik ve klinik çıktılar üzerine etkisinin araştırılması	Burkina Faso	625 HIV(+) hasta	24'üncü ayın sonunda uyumlu ve uyumsuz grupların CD4 ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
Masikini ve arkadaşları (2015)	Tedaviye uyum düzeyi düşük olan bir hastanın sağlık çıktılarının incelenmesi	Hindistan	İlaç tedavisine uyum düzeyi düşük olan 54 yaşındaki bir erkek hasta	Uyum düzeyi düşük olan bu hastanın immün sisteminin zayıfladığı, HIV virüs yükünün mililitrede 89,752 kopya olduğu ve 9 farklı ilaca direnç geliştiği saptanmıştır.

Sonuç

HIV virüsüne karşı kullanılan ilaçlara direnç gelişmemesi ve bahsedilen diğer sebepler açısından ilaçlara çok sıkı bir şekilde uyulması gerekmektedir (30). Fakat hastaların çoğu ilaç düzeni ve şemasına tam olarak sürekli uymada zorluk yaşamaktadır (13,30). Yapılan çalışmalarda; kullanılan ilaçların sayısının ve ilaçların yan etkilerinin, hastaların öğrenim düzeyinin, aldıkları sosyal desteğin kalitesinin, tedavinin etkinliğine olan inancın, hastalığa ilişkin damgalanmanın (stigma) varlığının, tedavi ekibiyle olan ilişkilerin ve özellikle depresyon başta olmak üzere ruhsal durumun HIV (+) ve AIDS'li hastaların tedaviye uyumunu etkilediği belirlenmiştir(13,14,31,32,33,34). HIV/AIDS tedavisinin etkin bir şekilde yürütülebilmesi için bireyin tedaviye uyumunun %90-100 arasında olması gerekmektedir (32,34).

İlaç uyumunun sağlanması ve sürdürülmesi önerileri olarak (33);

- Sağlık elemanı ile beraber bir tedavi planı oluşturulmalıdır, bu tedavi ve ilaçların planı yazılı olarak hastaya verilmelidir.
- Uyumun neden önemli olduğu hastaya anlatılmalı ve hasta bunu

bilmelidir. Eğer hasta tedavi ve ilaçlara uymaması halinde olacağını bilirse tedavi ve ilaçlara daha sıkı bir şekilde uyum gösterebilir

- Hastalara ilaçların olası tüm yan etkileri anlatılmalıdır.
- Uyum, hastaların madde kullanımı, barınma sorunları, maddi sorunlar, mental rahatsızlıklar, ilişki sorunları gibi olumsuz durumlardan etkilenebilir. Uyumu olumsuz etkileyebilecek faktörlerin olması durumunda doktorla konuşularak etkileyen durumun ortadan kaldırılması gerekir.
- Günlük almaları gereken ilaçların listesini yaparak şema oluşturulabilir. Bu da ilaçların hatırlanmasını kolaylaştırır.
- Telefon, bilgisayar, alarm gibi hatırlatıcılar kullanılabilir.
- İlaçlar her gün aynı saatte alınmaya çalışılmalıdır.
- İlaçların miktarı takip edilerek bitmeye yakinken tekrar temin edilmelidirler (35).

Kaynaklar

1. Sulukan EE, Küçüköğlü K, Gül Hİ. AIDS ve Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2009, 38: 47-78.
2. Tümer A. HIV/AIDS Nedir? http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDSweb2011_240212.pdf. 25.10.2015
3. Çelen MK. HIV/AIDS. <http://www.dicle.edu.tr/Contents/2dfd8ff7-3db0-4909-bf3c-a5f29c083abb.pdf>. 29.10.2015
4. Global Summary of the AIDS Epidemic http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/20150714_coreepidemioslides_ppt. 27.10.2015.
5. Tümer A. AIDS Nedir? Dünyada Ve Türkiye'de HIV/AIDS. 2015.. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS_web2014.pdf. 27.10.2015
6. Tümer A. HIV/AIDS Epidemiyolojisi Ve Korunma. 2015. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_A.T_2015.pdf. 25.10.2015
7. Carter M. 2010. Anti-HIV İlaçlar(10. Baskı). (Çeviri: Pozitif Yaşam Derneği).
8. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013. HIV AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Ankara 2013.
9. Çelen M. K. HIV/AIDS. <http://www.dicle.edu.tr/Contents/2dfd8ff7-3db0-4909-bf3c-a5f29c083abb.pdf>. 29.10.2015
10. Güven G. S. HIV İnfeksiyonun Klinik Özellikleri Ve Tedavisi. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/klinik.shtml>. 27.10.2015
11. Kurt K, Dönbak L, Kayraldız A. AIDS Tedavisinde Tenofovir Disoproksil Fumarat. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2015, 24:119-134
12. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg film-coatedtablets <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27810/SPC/Stribild+150+mg+150+mg+200+mg+245+mg+film-coated+tablets/> 15.11.2015
13. HIV Medication Adherence. <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/fact-sheets/21/54/hiv-medication-adherence#> 11.10.2015.
14. Schaecher KL. The importance of Treatment Adherence in HIV. American Journal of Managed Care, 2013, 19: 231-237
15. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, Andrews L, Child C, Schmetter B. & Friedland GH. Sustained Benefit From a Long-Term Antiretroviral Adherence Intervention. J. Acq. Imm. Def. Synd., 2006, 43: 41-47.
16. Adherence to Antiretroviral Therapy. <http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/limitationstotreatmentsafetyandefficacy/adherence-to-art20.10.2015>.
17. Marconi VC, Zyl GU, Yong SY. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts. Infectious Disorders – Drug Targets, 2011, 11: 167-174
18. Masikini P, Mpondo BCT. HIV Drug Resistance Mutations Following Poor adherence in HIV-infected Patient: a Case Report. Clin. Case Rep., 2015; 3: 353-356
19. Court R, Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winterheimer P, Ally M. &Maartens G. Short Term Adherence Tool Predicts Failure On Second Line Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy: An Observational Cohort Study. BMC Inf. Dis., 2014.
20. Parienti JJ, Tran AB, Duval X, Nembot G, Descamps G, Vigan M, Vrijens B, Panhard X, Taburet AM, Mentré F, Goujard C. Adherence Profiles and Therapeutic Responses of Treatment-Naive HIV-Infected Patients Starting Boosted Atazanavir-Based Therapy in the ANRS 134-COPHAR 3 Trial. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013, 57: 2265-2271
21. Intasan J, Bunupuradah T, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Ngampiyaskul C, Wongsawat J, Luesomboon W, Apornpong T, Kerr S, Ananworanich J, Puthanakit T. Comparison of Adherence Monitoring Tools and Correlation to Virologic Failure in a Pediatric HIV Clinical Trial. AIDS Patient Care and STDs, 2014, 28.
22. Kenya S, Jones J, Arheart K, Kobetz E, Chida N, Baer S, Powell A, Symes S, Hunte T, Monroe A, Carrasquillo O. Using Community Health Workers to Improve Clinical Outcomes Among People Living with HIV: A Randomized Controlled Trial. AIDS and Behavior. 2013, 17(9): 2927-2934
23. Cruz MLS, Cardoso CAA, Darmont MQ, SouzaE, Andrade SD, Fabbro MMD, Fonseca R, Bellido JG, Monteiro SS, Bastos FI. Viral Suppression and Adherence Among HIV-Infected Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy: Results of a Multicenter Study. Jornal de Pediatria, 2014, 90:563-571.
24. Oluga A, McGuire MJ. Adherence and Health Care Costs. Risk Management and Healthcare Policy, 2014, 7:35-44
25. Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, Nguyen H, Hislop M, Cleary S, Regensberg L, Maartens G. Association of Antiretroviral Therapy Adherence And Health Care Costs. Ann. Int. Med., 2010, 152: 18-25.
26. Pruitt Z. The Determinants of Antiretroviral Therapy Adherence and the Relationship of Healthcare Expenditures to Adherence among Florida Medicaid-insured Patients Diagnosed with HIV or AIDS. Yüksek Lisans Tezi. University of South Florida, January 2013.
27. Machtinger EL, Bangsberg DR. 2006. Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09#S3.2X>. 14.11.2015.

28. Ti L, Milloy MJ, Shannon K, Simo A, Hogg RS, Guillemi S, Montaner J, Kerr T. & Wood E. Suboptimal Plasma HIV-1 RNA Suppression And Adherence Among Sex Workers Who Use Illicit Drugs in a Canadian Setting: An Observational Cohort Study. *Sex Trans. Inf.*, 2014, 90: 418–422.
29. Focà E, Odolini S, Sulis G, Calza S, Pietra V, Rodari P, Giorgetti PF, Noris A, Ouedraogo P, Simpore J, Pignatelli S, Castelli F. Clinical and Immunological Outcomes According to Adherence to First-line HAART in a Urban and Rural Cohort of HIV-Infected Patients in Burkina Faso, West Africa. *BMC Inf. Dis.*, 2014, 14:153
30. The Importance of Adherence <http://hivcareforyouth.org/adol?page=md-module&mod=02-03-01.11.10.2015>.
31. Jones DL, Ishii M, LaPerriere A, Stanley H, Antoni M, Ironson G, ve arkadaşları. Influencing Medication Adherence Among Women with AIDS. *AIDS Care: Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV*, 2003, 15: 463-474.
32. Willie TC, Overstreet NM, Sullivan TP, Sikkema KJ & Hansen NB. Barriers to HIV Medication Adherence: Examining Distinct Anxiety and Depression Symptoms among Women Living with HIV Who Experienced Childhood Sexual Abuse. *Beha. Med.*, 2015.
33. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W & Wilson IB. Better Physician-Patient Relationships Are Associated with Higher Reported Adherence to Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection. *J. Gen. Int. Med.*, 2004, 19: 1096 –1103.
34. Akıncı F, Öz F. HIV/AIDS'li Hastaların Tedaviye Uyumunu Etkileyen Psikososyal Faktörler. *Türk HIV/AIDS Dergisi*, 2002, 6.
35. Establishing Treatment Adherence. URL: <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/just-diagnosed-with-hiv-aids/treatment-options/medication-adherence/>. 20.10.2015