

## ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

### ADVERSE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL DRUGS

Bahar ÖRMEN

Nesrin TÜRKER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

**Anahtar Sözcükler:** İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), antiviral ilaçlar, tedavi, yan etki

**Keywords:** Human Immunodeficiency Virus (HIV), antiviral drugs, treatment, adverse effect

Geliş: 08 Mayıs 2006

Kabul: 13 Temmuz 2006

## ÖZET

İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) İnfeksiyonunun tedavisi sırasında en sık karşılaşılan problem ilaç yan etkileridir. Bu makalede, en sık gözlenen antiretroviral ilaç yan etkileri ve bunların yönetimi özetlenmiştir.

## SUMMARY

The most common problem in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is drug adverse effects. In this article, the most common adverse effects of antiretroviral therapy and their management are summarized.

## GİRİŞ

Günümüzde insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus=HIV) infeksiyonunun etkin bir şekilde tedavisi üç ya da dörtlü antiretroviral ilaç kombinasyonları ile gerçekleşmektedir. Bu tedaviye bağlı olarak en sık karşılaşılan problem ilaç yan etkileridir.

Yan etkilere bağlı olarak tedavi uyumu güçleşmekte bu da tedavi yetersizliği, ilaç direnci gelişimi ve gelecekteki tedavi seçeneklerinin tükenmesi ile sonuçlanmaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü infeksiyonunun baskı altında tutulmasının yararları ile ilaç yan etkilerinin riskleri hastaya göre değerlendirilerek antiretroviral tedavi (ART) planlanmalıdır. Hastaların % 20'si ilaç yan etkileri nedeniyle tedaviye başlamayı reddetmekte, yarısından fazlasında ise tedavinin ilk birkaç ayı içinde yan etkilerden dolayı tedavi değiştirilmektedir (1). Yan etkilerin yönetimi tedaviye ara vermek veya terapötik ilaç düzeylerinin izlemi ile gerçekleştirileceği gibi en yaygın olarak uygulanan yöntem farklı bir ilaç ya da ilaç grubuna geçiştir. En

sık karşılaşılan antiretroviral ilaç yan etkileri Tablo 1'de başlıklar halinde görülmektedir.

### Gastro-intestinal sisteme yan etkileri

Antiretroviral ilaçların en sık görülen yan etkisidir. Çoğu antiretroviral ilaca bağlı olarak görülür. Genellikle ilk dozlarla birlikte başlar ve tedavinin dört-altıncı haftalarında kaybolur. Sıklıkla gözlenen semptomlar; abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, meteorizm, iştahsızlık, diyare ve konstipasyondur.

Bulantı zidovudin (ZDV) içeren rejimlerde sıktır. Diyare ise sıklıkla ZDV, didenozin (ddI) gibi nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTI), nelfinavir (NFV), sakonavir (SQV) ve lopinavir/ritonavir (LPV / r) başta olmak üzere tüm proteaz inhibitörlerine (PI) bağlı olarak gelişir. Eğer semptomatik tedavi gerekirse metoklopramid, dimenhidrinat, simetidin, ranitidin kullanılabilir. Diyare yapan diğer nedenler ekarte edilmelidir. Proteaz

inhibitörlerine bağlı gelişen diyarede yulaflı kepekli tabletler, sentetik pankreatik enzim preparatlarının yararlı olduğu gösterilmiştir. Nelfinavirle ilişkili diyarede kalsiyum karbonat önerilmektedir. Diyarede semptomatik tedavinin yapı taşı loperamittir (1).

**Tablo 1.** Antiretroviral tedaviye bağlı yan etkiler ve en sık neden olan ilaçlar

- Gastrointestinal sisteme yan etkileri: (ZDV, ddI, NVF, SQV, LPV/r)
- Santral sinir sistemine yan etkileri: (EFV)
- Böbreklere yan etkiler : (IDV, TDF)
- Hematolojik yan etkiler : (ZDV, Pİ)
- Deri döküntüsü ve hipersensitivite sendromu: (NVP, DLV, AMP, f-AMP, ABC, ATV, T20)
- Mitokondriyel fonksiyon bozuklukları:  
Laktik asidoz / Karaciğer yağlanması: (d4T, ddI, ZDV)  
Hepatik toksisite: (NVP, RTV, IDV, ATV)  
Pankreatit: (ddI, d4T, 3TC, ddC)  
Periferik polinöropati: (ddC, ddI, d4T)
- Metabolik anormallikler:  
Lipodistrofi: (IDV, d4T, ddI)  
Hiperlipidemi: (RTV, d4T)  
Hiperglisemi ve insülin direnci: (IDV, d4T)  
Osteopeni, Osteoporoz: (Pİ, TDF, d4T, 3TC, EFV)

ZDV: Zidovudin, ddI: Didenozin, NVF: Nelfinavir, SQV: Sakinavir, EFV: Efavirenz, IDV: Indinavir, TDF: Tenofovir dizoproksil fumarat, Pİ: Proteaz inhibitörleri, NVP: Nevirapin, DLV: Delavirdin, AMP: Amprenavir f-AMP: Fas-amprenavir, ABC: Abakavir, ATV: Atazanavir, T20: Enfuvirtit, d4T: Stavudin, RTV: Ritanavir 3TC: Lamivudin, ddC: Zalcitabin

### Santral sinir sistemine yan etkileri

Efavirenz (EFV)'e bağlı hastaların %40'ında baş dönmesi, uykusuzluk, kabus görme, ruhsal değişiklikler, depresyon, kişilik dağılması gibi santral sinir sistemi yan etkileri tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkar. Olguların %3'ünde ilacın kesilmesi gerekir. Lorazepam bu yan etkileri azaltabilir. Haloperidol gece kabuslarında ve panik atakta kullanılabilir. İlaç gece yatmadan önce alınmalıdır. Santral sinir sistemi semptomları nadiren diğer nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine (NNRTİ) bağlı da ortaya çıkabilir (1, 2).

### Böbreklere yan etkiler

İndinavir (IDV) tedavisi gören hastaların %20'sinde idrarda IDV kristallerine rastlanırken %10'unda nefrolityaz gelişir. Renal kolik, yan ağrısı, kasık ağrısı, testislerde ağrı olabilir.

Hematüri ortaya çıkabilir. Üriner ultrasonografi, idrar analizi, renal fonksiyon testleri istenmelidir. Akut tedavi analjezik ve spazmolitik ilaçlar ile yapılır. Profilaktik olarak günde bir buçuk iki litre sıvı alınmalı, üç - altı ay ara ile serum kreatinini ölçülmeli, idrar analizi yapılmalıdır. Tekrarlayan renal koliklerde ilaç kesilebilir. Nefrolityaza neden olabilen ilaçlarla (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kinolonlar, foskarnet, asiklovir, kotrimaksazol, sülfadiazin vd.) IDV'in birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (1, 3).

Nefrotoksisite gösteren antiretroviral ilaçlar IDV ve Tenofovir Dizoproksil Fumarat (TDF)'tir. Nefrotoksisite tedaviye başladıktan haftalar aylar sonra gelişebilir. Serum kreatininde artış, piyüri, proteinüri, glukozüri, hipofosfatem, hidronefroz, renal atrofi, nefrotik sendrom, Diyabetes insipidus, Fankoni Sendromu gelişebilir. İlaç kesilerek destek tedavi verilir (4).

### Hematolojik yan etkiler

Anemi, nötropeni ve trombositopeni HIV enfeksiyonunun kendisine, AIDS ile ilişkili durumlara (atipik mikobakteri, sitomegalovirus enfeksiyonları, lenfoma vd) ART'ye ve kemik iliği supresyonu yapan diğer ilaçlara (trimetprim/sülfametaksazol, ribavirin, gansiklovir, hidroksiüre) bağlı olarak gelişebilir. Zidovudin %1-4 makrositer anemiye yol açar. Lamivudin (3TC), stavudin (d4T), abakavir (ABC) daha az oranda anemiye neden olur. Nötropeni ZDV alan hastaların %2-8'inde görülürken IDV, TDF ve ABC'ye bağlı daha nadir olarak ortaya çıkar (1). Trombositopeni, tanısı geciken, tedavi görmemiş HIV enfeksiyonlu hastaların % 30'unda gelişebilir ve ART ile düzelme gözlenir. Antiretroviral tedaviye bağlı olarak çok daha nadir (%2) ortaya çıkar (5, 6) .

Hemofili hastalarında Pİ kullanımı kanama riskini artırır. Bu hasta grubunda Pİ yerine NNRTİ'leri tercih edilmelidir (1).

Antiretroviral tedaviye başlamadan önce, ART alan hastalarda, ART değişikliği durumunda ve ilerlemiş HIV enfeksiyonu söz konusu ise aylık; eğer hasta asemptomatik veya tedaviyi iyi tolere etmiş ise üç dört ayda bir hemogram takibi yeterlidir (7). Zidovudine bağlı anemi gelişen hastalarda hemoglobin düzeyi < 7 g/dL ise ilaç değişimi [ddI, zalcitabin (ddC)], kan transfüzyonu veya eritropoetin tedavisi yapılabilir. Nötropeni gelişen hastalarda (absolü nötrofil sayısı < 250/mm<sup>3</sup>) granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) uygulanabilir. Çoğu hastada 5-10 µg/kg/gün uygulama ile yeterli nötrofil sayısına ulaşılır. Trombosit sayısı< 20.000/mm<sup>3</sup> ya da klinik olarak ciddi kanama ortaya çıkarsa iki- üç gün süre ile 1 g/kg/gün dozunda İV immunglogulin (IG) uygulama

indikasyonu doğar. AntiD IG (50 µg/kg/doz, 4-6 haftada bir), steroid alternatif tedavi seçenekleridir. Son çare splenektomidir (1, 7).

### Deri döküntüsü ve hipersensitivite sendromu

Deri döküntüsü ve hipersensitivite reaksiyonu herhangi bir ilaca bağlı gelişebilir. Deri döküntüsü hipersensitivite reaksiyonuna eşlik edebildiği gibi döküntü olmadan da hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Döküntü en sık NNRTİ'leri ile ortaya çıkar. Nevirapin (NVP) ve delavirdin (DLV)'e bağlı %15-20 oranında döküntü görülmekte ve bunların %7'sinde bulgular ciddi olup tedaviye ara vermek gerekmektedir. Efavirenze bağlı döküntü daha nadirdir (8).

Amprenavir (APV), fosamprenavir (f-APV), ABC, atazanavir (ATV), enfuvirtit (T20) kullanımına bağlı döküntüler görülebilir. Döküntüler genellikle makülopapüler, ürtikeriyel şekilde olup ART'nin ilk haftalarında, hafif-orta düzeyde, ekstremiteler ve gövdede ortaya çıkar ve tedaviye ara verilmesiyle kendiliğinden kaybolur. Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörlerinin kullanımına bağlı gelişen hayatı tehdit eden Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaç döküntüsü ile birlikte eozinofili ve sistemik semptomlar bildirilmiştir. Böyle hastalarda ilaç kesilerek semptomatik tedavi uygulanmalı, bulgular düzelince aynı ilaç tekrar verilmemelidir (9, 10).

Enfuvirtid kullanımına bağlı hastaların %98'sinde subkutan enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon (eritem, indürasyon, subkutan nodül, kist) ortaya çıkmakta ve %3'ünde ilacın kesilmesi gerekmektedir (11).

Abakavir tedavisi ile %0-14 oranında hipersensitivite reaksiyonu görülür. İlk kez ART başlanan hastalar, İspanyol, Afrika / Amerika kökenli olanlar, HLA-DR7, HLA-DQ3 gibi genetik belirleyici taşıyanlar risk grubunu oluşturmaktadır. Yüksek ateş (%80), genellikle makülopapüler yada ürtiker şeklinde olan yaygın deri döküntüsü (%70), halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı, üşüme titreme, ishal, karın ağrısı, artralji, farenjit, dispne, takipne gibi bulgular ortaya çıkar. Kan tablosunda atipik lenfositler, eozinofili, trombositopeni, kreatin fosfokinaz (CPK), kreatinin ve transaminaz düzeylerinde artış görülebilir. Abakavir tedavisinin kesilmesiyle bulgular 48 saat içinde düzelmeye başlar. Destekleyici tedavi uygulanır (12, 13).

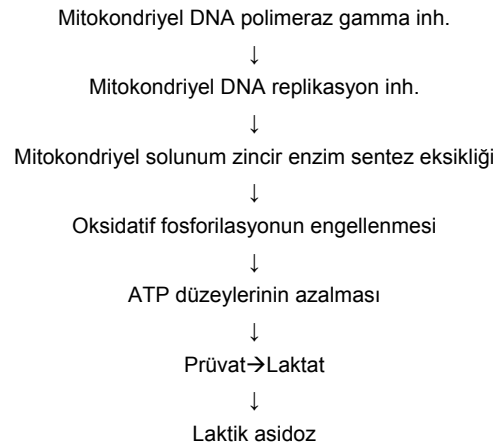
### Mitokondriyel fonksiyon bozuklukları

#### Laktik asidoz / Karaciğer yağlanması

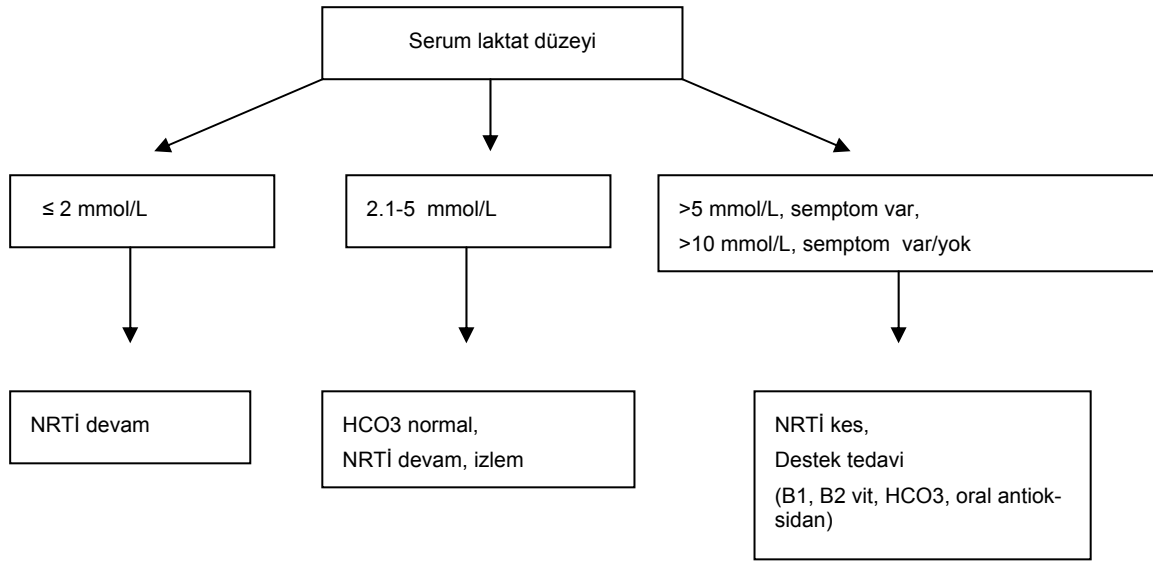
Hücrenin oksidatif fosforilasyonla enerji üretimi yeterli değilse sitoplazmada anaerobik solunumla prüvat laktat

dönüşür. Bu hidrojen iyonlarının aşırı üretimi ile sonuçlanır. Bu olay eğer hücresel düzeyde kontrol altına alınamazsa sistemik metabolik asidoza yol açar. Normalde laktat klirensi karaciğer ya da böbrek yoluyla gerçekleşir. Fakat üretim aşırı ise ya da öncesinde organ fonksiyon bozukluğu varsa laktat ve hidrojen iyonlarının birikimi ile laktik asidoz ortaya çıkar (Tablo 2). Yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu ile karaciğerde yağ üretimi aşırı miktarda gerçekleşir. Buna bağlı karaciğerde mikrovasküler yağ damlacıkları birikir ve yağlanma ortaya çıkar. Laktik asidoz/karaciğer yağlanması için kadın cinsiyet, obezite, kronik hepatit C enfeksiyonu, Afrika/Amerika kökenli olmak, uzun süreli NRTİ (d4T, ddI, ZDV) kullanımı, kazanılmış riboflavin/tiamin eksikliği ve gebelik en önemli risk faktörleridir (7).

**Tablo 2.** Laktik asidoz oluşum mekanizması



Nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörlerinin mitokondriyel DNA polimeraz gamma üzerine inhibitör etkisi ile mitokondriyel disfonksiyon sonucu laktik asidoz/karaciğer yağlanması ortaya çıkmaktadır. *In vitro* DNA polimeraz gamma inhibisyonu en fazla ddC'de bulunmaktadır. Bunu ddI, d4T, ZDV, 3TC, ABC, TDF izlemektedir (14, 15). Nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörü kullanan hastaların % 15-30'unda kronik/aseptomatik orta düzeyde hiperlaktatemi, % 0.2 - 2.5'ünde ise semptomatik hiperlaktatemi görülür. Laktik asidoz akut, subakut başlangıçlı olup tedavinin ortalama dördüncü ayında ortaya çıkar. Başlangıç semptomları değişken ve nonspesifik olup; yorgunluk, bitkinlik, güçsüzlük, miyalji, GIS semptomları (bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, ani açıklanamayan kilo kaybı), solunum sistemi semptomları (taşipne, dispne) ve nörolojik semptomlar (motor güçsüzlük, assendan nöromusküler güç-



Şekil 1. Laktik asidozun değerlendirilmesi ve tedavisi

süzlük) şeklindedir (16, 17). Klinik bulgular arasında hepatomegali, asit, sarılık, ensefalopati, karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme, renal yetmezlik, pıhtılaşma bozukluğu, konvülsyon, kardiyak aritmi, akut pankreatit ve solunum yetmezliği yer alır. Laboratuvar bulgusu olarak hiperlaktatemi, bikarbonat, klorür, albumin düzeylerinde azalma, artmış anyon açığı, sistemik asidoz, ALT, AST, bilirubin, CPK, LDH, lipaz, amilaz düzeylerinde artış, protrombin zamanında uzama görülür. Serum laktik asit ölçümü sadece laktik asidozun klinik ve laboratuvar bulgularını taşıyan hastalar için önerilir. Laktik asit düzeyine göre izlenmesi gereken yol Şekil 1'de gösterilmiştir (7, 8, 18). Laktik asidozlu hastalarda ART'nin kesilmesini takiben laktik asit düzeyleri ortalama üç ay sonra normal değerlere döner. Tablo düzeldikten sonra ART'ye yeniden başlanabilir. Öncelikle NRTİ içermeyen rejimler önerilir. Eğer NRTİ kullanılması gerekiyorsa mitokondriyel inhibisyon özelliği az olan NRTİ'ler (ABC, TDF, ZDV, 3TC) seçilmeli ve en az üç ay süre ile aylık laktat düzeyleri takip edilmelidir (18, 19).

#### Hepatik toksisite

Antiretroviral tedavi görmekte olan hastaların % 14-20'sinde karaciğer enzimlerinde artış olmaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü ile infekte hastalarda karaciğer disfonksiyonunun ayırıcı tanısında; HIV enfeksiyonunun kendisi, hepatit B ve C ko-enfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, maligniteler, kronik alkol kullanımı, yağlı karaciğer hastalığı, ilaç etkileşimleri ve ilaç toksisitesi akılda tutulmalıdır.

Nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörleriyle ilişkili hepatotoksisitenin mitokondriyel toksisiteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Laktik asidozla birlikte hepatik steatoz nadir ancak hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur.

Nonnükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörleriyle ilişkili hepatotoksisite; tedavinin daha çok erken döneminde gelişen asemptomatik karaciğer enzimlerinde artış veya hepatit tablosuyla birlikte hipersensitivite tablosu şeklinde gelişebilir. Nonnükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörleri içinde en sık NVP ile (% 4-5 asemptomatik hepatit, % 6-13 asemptomatik KCFT artışı) ortaya çıkar. Bu tablo tedavinin 6-18. haftaları arasında, CD4 hücre sayısı >250/mm<sup>3</sup> olan kadınlarda ve CD4 hücre sayısı >400/mm<sup>3</sup> olan erkeklerde daha sık görülür (20-22).

Proteaz inhibitörleriyle ilişkili hepatotoksisite tedavinin herhangi bir zamanında oluşabilir. Patogenezi belli değildir. Proteaz inhibitörleri çoğunlukla karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edildiklerinden altta yatan hepatik bozukluk serumda PI düzeylerini yükseltebilir, bu da hepatotoksisiteye yol açabilir. Öte yandan karaciğerde metabolize olan diğer antiretroviraller ve ilaçlar PI'lerinin metabolizmasını etkileyerek toksisiteye neden olabilir. Proteaz inhibitörleri ile % 3-18 oranında KCFT yüksekliği saptanırken, % 1-5 oranında semptomatik hepatit görülür. Ritanovir diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tek başına hepatotoksisiteye neden olabilir. İndinavir ve ATV karaciğerde UDP glukuronil transferaz enzim inhibisyonu ile % 6-40 hastada reversibl asemptomatik indirekt hiperbilirubinemiye ne-

den olurlar. Bunların % 7-8'inde klinik olarak belirgin sarılık görülür (23-25).

Nonnükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörü ya da Pİ alan hastaların KCFT'leri tedavinin ilk aylarında yakından takip edilmelidir. Asemptomatik, orta düzeydeki transaminaz düzeylerindeki artış (normalin üst sınırını 10 katının altındaki artışlar) ART'nin kesilmesini gerektirmezken normalin üst sınırının 10 katını aşan artışlarda, belirgin hepatit ve ciddi hepatotoksisite bulgularının ortaya çıktığı durumlarda diğer nedenler araştırılmalı ve NVP içeren rejimler kesilmelidir (7) .

### **Pankreatit**

Antiretroviral tedavinin başlangıcından haftalar aylar sonra ortaya çıkabilen muhtamelen mitokondriyel toksiteye bağlı olarak gelişen ciddi ölümcül bir tablodur. Alkol kullanımı, pentamidin, d4T, ddI, hidroksiüre ya da ribavirin kombinasyonlarının kullanımı pankreatit riskini arttırır. Nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörlerinden ddI (% 20 amilaz artışı, % 7 klinik pankreatit tablosu) ile en sık görülürken bunu d4T, ddC ve 3TC (özellikle çocuklarda) izler. Tedavi ART'nin kesilmesi ve semptomatik yaklaşımdan oluşur (1) .

### **Periferik polinöropati**

Periferik polinöropati çoğunlukla NRTİ'lerinden ddC, ddI ve d4T ile ortaya çıkar. B12 vitamin eksikliği, alkol bağımlılığı, Diabetes mellitus (DM), izoniiazit benzeri nörotoksik ilaç kullanımı, kadın cinsiyet ve düşük CD4 hücre sayısı ek risk faktörleridir. Yakınmalar tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra el ve ayaklarda ağrı ve parestezi ile başlar. Genellikle distal simetrik dağılım gösteren sensorimotor paralizisi ortaya çıkar. İnsan immun yetmezlik virüsü infeksiyonunun kendisi de hastalığın ileri dönemlerinde periferik polinöropatiye yol açabilir. Semptomlar sıklıkla sorumlu olan ilacın kesilmesinden sonra bir iki ay içinde düzelmeye başlar. Spesifik tedavi yoktur. Akupunktur ve transkutanöz sinir stimülasyonu değişen oranlarda başarılı olabilir (1).

## **Metabolik bozukluklar**

### **Lipodistrofi**

Lipoatrofi; yüz, kalça ve ekstremitelerde deri altı yağ dokusunda azalma ve bunun sonucu bacaklardaki ve kollarındaki yüzeysel venlerin belirginleşerek görünür hale gelmesi, lipohipertrofi; santral obesite, dorsoservikal yağ birikimi, visceral yağ dokusunda artış, jinekomasti ve bel, karın çevresi / kalça oranında artış olarak tanımlanır (7). Lipodistrofi ART alan hastaların % 2-84'ünde ortaya

çıkılmaktadır. Lipoatrofi Pİ'leri ve NRTİ'lerinden özellikle d4T ve ddI ile ilişkili bulunmuştur (26, 27). Bununla birlikte, çok düşük plazma leptin ve adiponektin konsantrasyonları ile de ilişkilidir (28, 29). Nükleozit revers transkriptaz enzim inhibitörlerinin özellikle de d4T'nin yaşlı ve tedavi öncesi vücut kitle indeksi düşük olan hastalarda kullanımı ile mitokondriyel fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler sonucu lipoatrofi ortaya çıkmaktadır. Lipohipertrofi insülin direnci ile daha çok ilişkili görülmüştür. Proteaz inhibitörleri özellikle de IDV kullanımı lipohipertrofi ve insülin direnci patogeneğinde yer alır. Proteaz inhibitörleri ve NRTİ preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını etkileyebilir. Metabolik anormallikler ve santral yağ birikimi Pİ yerine NNRTİ (NVP, EFV) tedavisine geçilmesiyle kısmen geriye dönebilir. Lipoatrofiye olan katkısından dolayı ddI, d4T kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Diyet, egzersiz ve vücut alışkanlıklarında değişimi yağ dağılım bozukluğunun geri dönüşüne yardımcı olabilir. Ayrıca insülin duyarılaştırıcı tedaviler (metformin, tiazolidinedionlar ) uygulanabilir (1, 7).

### **Hiperlipidemi**

Lipit metabolizmasındaki bozukluklar total kolesterol (TC), trigliserit (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-c) düzeylerinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) düzeyinde azalma olarak tanımlanır. Proteaz inhibitörü kullanan hastalarda daha sıktır. Antiretroviral tedavinin başlangıcından haftalar, aylar sonra özellikle hipertrigliseridemi şeklinde ortaya çıkar. Proteaz inhibitörleri ile ilişkili dislipidemi için öngörülen oluşum mekanizmaları; retinoik asit metabolizma anormallikleri, yağ atılım bozuklukları, adipogenez bozukluğu, apolipoprotein anormallikleri, karaciğer TC, yağ asidi, sterol sentezinde artış olarak düşünülmektedir (30). Proteaz inhibitörleri içinde hipertrigliseridemi insidansı en yüksek olan RTV (diğer Pİ'den iki - altı kat fazla) , en düşük olan ATV'dir (31, 32).

Nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerinden d4T hiperlipidemi ile en fazla ilişkisi olan ilaçtır. Nonnükleozit reverstranskriptaz inhibitörlerinden NVP ve daha az olarak EFV, HDL-c düzeylerini arttırarak antiaterojenik etki gösterir.

Antiretroviral tedavi öncesi ve tedavi süresince 3-6 ay ara ile 12 saatlik açlık lipit (TG, TC, HDL-c, LDL-c) ölçümlerinin yapılması önerilir. İlerlemiş HIV infeksiyonu olan hastalarda TC, HDL-c, LDL-c'de düzeylerinde düşme, TG düzeylerinde artış görülür (33). Dislipidemik hastalarda öncelikle diyet ve egzersiz önerilmekte yeterli yanıt alınamadığı durumlarda veya pankreatit için yük-

sek risk taşıyan hastalarda (TG  $\geq$  500 mg/dL) lipit düşürücü ilaç tedavisi veya ART değişikliği gündeme gelmektedir. Total kolesterol  $>200$ mg/dL, LDL-c  $> 130$  mg/dL, ailesel kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, iki ve daha fazla kardiyovasküler hastalık için risk faktörü taşıyan hastalar statin tedavisi için uygundur. Provastatin ve atorvastatin sitokrom P 3A4 enzim inhibisyonu en az olan ilaçlar olduğundan tedavide tercih edilen statinlerdir (7).

### Hiperglisemi ve insülin direnci

Antiretroviral tedavi gören hastalarda; açlık hiperglisemisi olmadan insülin direnci, asemptomatik açlık hiperglisemisi, yeni ortaya çıkan DM, var olan diyabetin alevlenmesi bildirilmiştir. Bu tablolar yaklaşık tedaviye başladıktan 60 gün içinde ve % 3-17 oranında ortaya çıkar. Özellikle Pİ (IDV) ve daha az sıklıkla NRTİ (d4T) içeren rejimlerde görülür. Obesite, ileri yaş, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi risk faktörleridir (1, 34). Proteaz inhibitörleri kas ve yağ hücresinde glukozun hücre içine alınımında görev alan glut 4 proteini ile etkileşime girip glukozun hücre içine alınımını azaltırlar. Bunun sonucunda kan şekeri düzeyleri yükselir, pankreastan insülin salınımı artar, kan şekeri regülasyonu bozulur ve hiperglisemi/DM ortaya çıkar (35). Proteaz inhibitörü tedavisine başlamadan önce, tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında ve sonrasında yıllık kan şekeri ölçümleri yapılmalıdır. Riskli hastalara oral glukoz tolerans testi yapılması önerilir. Semptomatik DM görülen hastalarda ART'de Pİ'ü rejimlerin NNRTİ (NVP/EFV)'li ya da NRTİ (ABC)'li rejimlere çevrilmesi önerilmektedir. Tedavide diyet, egzersiz yanında insülin duyarılaştırıcı ilaçlar ve insülin kullanılabilir (7).

### Osteopeni, Osteoporoz

Kemik mineral dansitesindeki (KMD) değişiklikler HIV enfekte bireylerde çok faktörlüdür. İnsan immun yetmezlik virüsü enfeksiyonun kendisi; immün aktivasyon, sitokin (IL6, TNF; kemik iliği prekürsörlerinin osteoklastlara dö-

nüşümünü artırır) üretimi ve osteojenik hücrelerin direkt enfeksiyonu yoluyla veya HIV ile ilişkili endokrinolojik fonksiyonlardaki değişiklikler sonucu KMD'de azalmaya neden olabilir (36-38) .

Proteaz inhibitörleri sitokrom P450'yi inhibe ederek D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşümünü engelleyerek kalsiyum homeostazını bozarlar. İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalar arasında yapılan Pİ içeren ART alanlarla Pİ içermeyen ART alanların karşılaştırıldığında bir çalışmada osteopeni ve osteoporoz görülme insidansının Pİ alanlarda iki kat arttığı saptanmıştır (37, 39) .

Tenofovir, d4T, 3TC ve EFV tedavisi görmekte olan hastalarda da KMD değişiklikleri saptanmıştır. Bu da NRTİ ile ilişkili mitokondriyel toksisite nedeniyle laktat üretiminin artışına bağlanmıştır (40). Osteopenisi olan HIV ile enfekte hastalarda spesifik profilaksi ve tedavi önerileri yoktur. Osteoporoz tedavisinde yeterli kalsiyum ve D vitamini almak, uygun ağırlık kaldırma egzersizleri yapmak, alkol ve sigaradan kaçınmak önerilir (7).

### Sonuç

Antiretroviral tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin tanınması, tedavisi ve önlenmesi zor olmakla birlikte, başarılı bir tedavinin ayrılmaz parçasıdır. Hastaların bireysel özellikleri, ek hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar ve ART öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanarak planlanan ART'de yan etki gelişme olasılığının daha düşük olacağı kanısındayız. Tedavi öncesi hastaları ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkiler açısından bilgilendirmek, tedavi sırasında karşılaşılan yan etkilere uygun çözümler bulmak hem tedavinin kabul edilmesi hem de tedavi uyumu için gereklidir. Bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından yürütülen ART ile HIV ile enfekte hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme, yaşam sürelerinde uzama sağlanarak bu kişilerin topluma kazandırılmasına olanak sağlanacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Schiefferstein C. Management of side effects. In: Hoffmann C, Kamps BS, eds. *HIV Medicine 2003*. Paris: Flying Publisher, 2003: 247-80.
2. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 71-5.
3. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS* 1998; 12: 249-54.
4. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 269-73.
5. Sartori MT, Mares M, Zerbinati P. Report on a 3-year follow-up zidovudine (AZT) treatment in a group of HIV-positive patients with congenital clotting disorders. *Haematologia (Budap)* 1994; 26: 17-27.
6. Najean Y, Rain JD. The mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV infection. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 415-20.

7. **Anonymous.** Adverse drug effects. In: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*. November 30, **2004**; 1-31
8. **Carr A, Cooper DA.** Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* **2001**; 356: 1423-30.
9. **Bourezane Y, Salard D, Hoen B, et al.** DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* **1998**; 27: 1321-2.
10. **Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E.** Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz
11. **Ball RA, Kinchelov T, ISR Substudy Group.** Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol* **2003**; 49: 826-31.
12. **Hervey PS, Perry CM.** Abacavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* **2000**; 60: 447-79.
13. **Mallal S, Nolan D, Witt C, et al.** Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* **2002**; 359: 727-32.
14. **Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, et al.** Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* **1998**; 12: 1735-44.
15. **White AJ.** Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect* **2001**; 77: 158-73.
16. **Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al.** Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* **2002**; 34: 838-46.
17. **Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP.** Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: e131-3.
18. **Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al.** Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**; 31: 257-75.
19. **Carr A.** Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* **2003**; 36 (Suppl 2): 96-100.
20. **Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO.** Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* **2004**; 38 (Suppl 2): 80-9.
21. **Baylor MS, Johann-Liang R.** Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2004**; 35: 538-9.
22. **Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al.** Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* **2001**; 15: 1261-8.
23. **Sulkowski MS.** Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis* **2003**; 23: 183-94.
24. **Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al.** Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* **2002**; 186: 23-31.
25. **Sulkowski MS.** Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* **2004**; 38 (Suppl 2): 90-7.
26. **Chene G, Angelini E, Cotte L, et al.** Role of longterm nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* **2002**; 34: 649-57.
27. **Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA.** A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* **2000**; 14: F25-32.
28. **Estrada V, Serrano-Rios M, Martinez Larrad MT, et al.** Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**; 29: 32-40.
29. **Lindegaard B, Keller P, Bruunsgaard H, et al.** Low plasma level of adiponectin is associated with stavudine treatment and lipodystrophy in HIVinfected patients. *Clin Exp Immunol* **2004**; 135: 273-9.
30. **Piliero PJ.** Mechanisms of lipid elevations associated with the treatment of patients with HIV infection. *Med Gen Med* **2003**; 5: 1.
31. **Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M.** Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 2050-6.
32. **Calza L, Manfredi R, Chiodo F.** Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* **2003**; 17: 851-9.
33. **Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al.** Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* **2000**; 31: 1216-24.
34. **Graham NM.** Metabolic disorders among HIV infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2000**; 1 (Suppl): 4-11.
35. **Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al.** Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. *JAIDS* **2002**; 31: 257–75 .
36. **Glesby MJ.** Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* **2003**; 37 (Suppl 2): 91-5

37. **Thomas J, Doherty SM.** HIV infection - a risk factor for osteoporosis. *JAIDS* **2003**; 33: 281-91.
38. **Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al.** Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 482-90.
39. **Urso R, Visco-Comandini U, Antonucci G.** Bone dysmetabolism in HIV infection: a melting pot of opinions. *AIDS* **2003**; 17: 1416-7.
40. **Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA.** Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight preantiretroviral therapy. *AIDS* **2001**; 15: 703-9.

#### İLETİŞİM

Dr. Bahar ÖRMEN  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
35360 Basın Sitesi, İZMİR  
e-posta: bormen2002@yahoo.com