



HIVÇG

HIV Patogenez, Klinik ve İmmunolojik Sınıflama

Dr. Selda Sayın Kutlu
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

v. HIV/AIDS Kursu: İlk Adımda Hasta Yönetimi, 16 Aralık 2017, İstanbul

Epidemiyoloji

- Geç 1970-erken 1980'li yıllarda genç MSM'ler, Haitili, eroin bağımlıları, hemofili hastaları fırsatçı infeksiyonlardan ölmüştür.
- İlk vaka 1981 yılında tanımlanmıştır.
- Hastalığa CDC tarafından AIDS (Acquired Immuno Deficiency Sydrome) adı verilmiştir.
- AIDS'e neden olan virus HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus) 1983 yılında tanımlanmıştır.
- HIV-2 ise, ilk kez 1986 yılında Batı Afrika'dan bildirilmiştir.

HIV 1 infeksiyonununun erken raporları

- 1959: Kongo Cumhuriyeti'nden bir erkek hastanın serum örneğinde 1998 yılında HIV-1 pozitif saptanmış.
- 1960: Kongo Cumhuriyeti'nden bir kadın hastanın lenf nodunda HIV saptanmış
- 1969: ABD'de bir gencin dokusunda HIV saptanmış
- 1976: Norveçli bir denizcinin doku örneğinde HIV saptanmış.

Epidemiyoloji

- HIV, SIV'dan 1930'lu yıllardan sonra zaman içinde evrimleşerek geliştiği düşünülmektedir ve sonra hızla Afrika'ya yayılmış ve ardından mobil popülasyon nedeniyle tüm dünyada artmıştır.

Global HIV epidemisinin özeti (2016)

36.7 million

people now estimated to be living with HIV

[30.8–42.9 million]

During 2016...



1.8 million

people newly infected

[1.6–2.1 million]



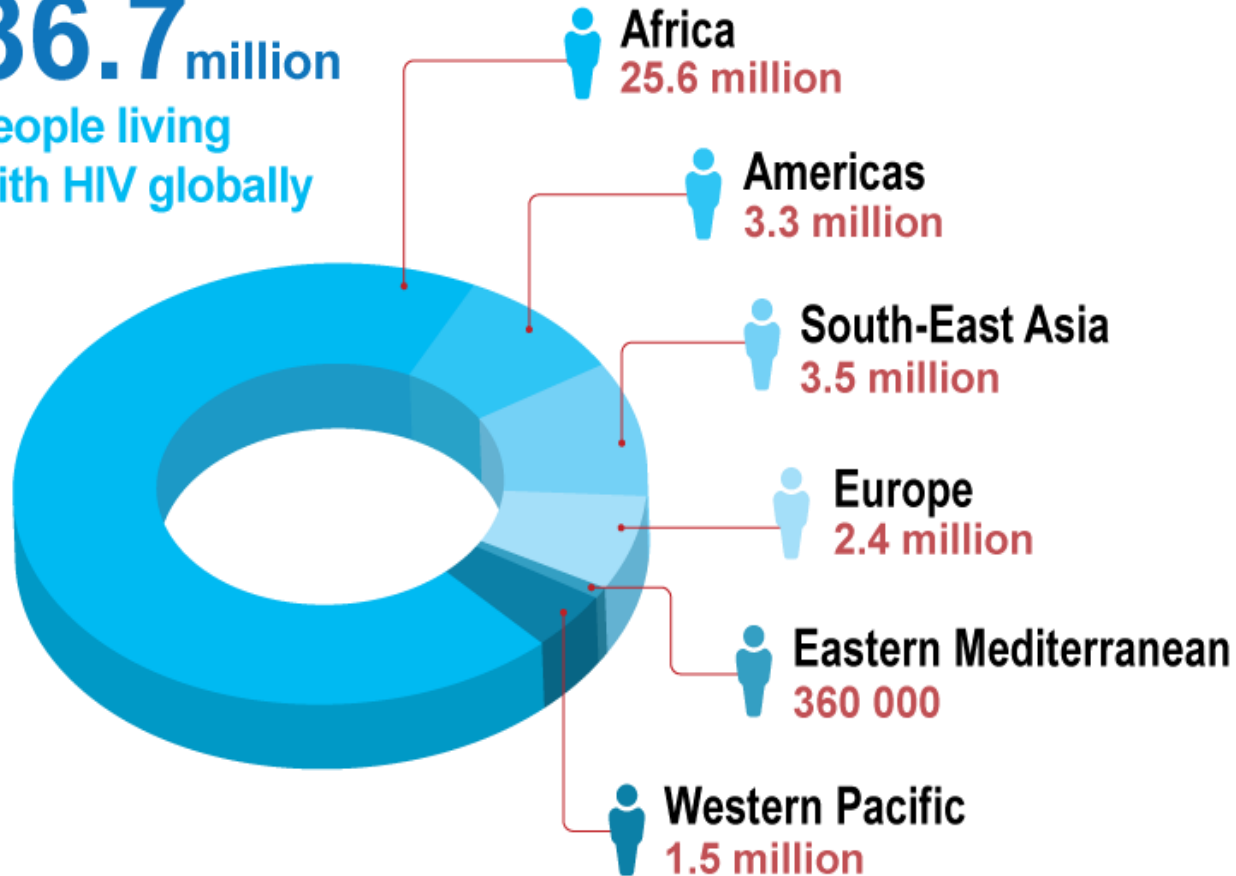
1.0 million

HIV-related deaths

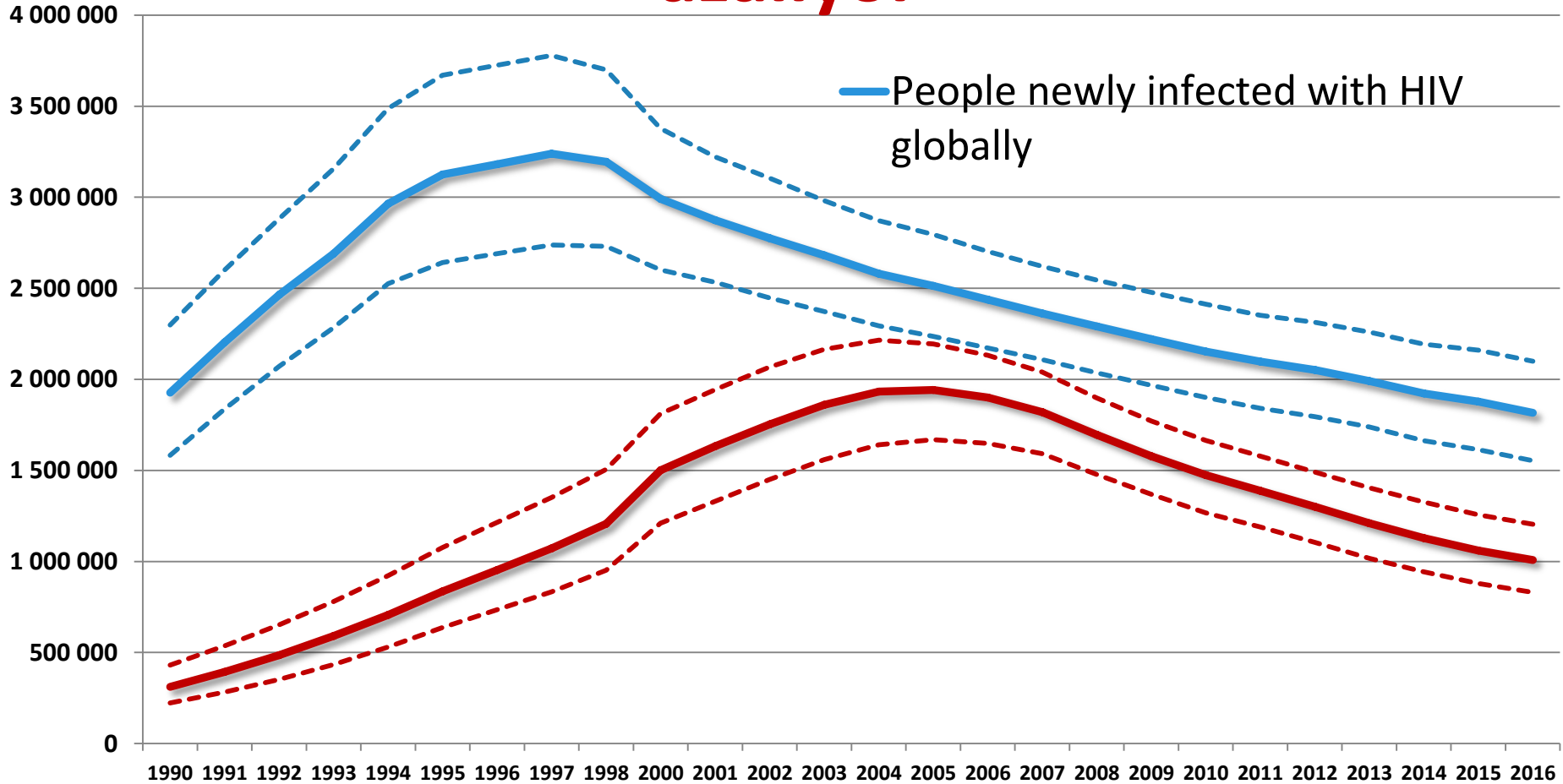
[830 000–1.2 million]

HIV infekte olguların dağılımı (2016)

36.7 million
people living
with HIV globally

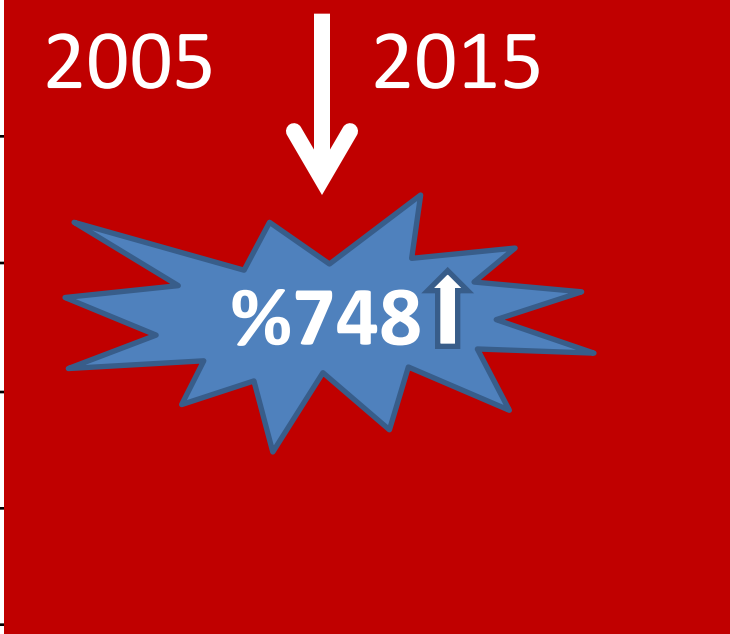


HIV insidansı ve mortalitesi zaman içinde azalıyor



Source: UNAIDS/WHO estimates.

Türkiye'de HIV/AIDS

Yıllar	Toplam
1985	3
2005	
2015	
	
2016	2573
Toplam	13158

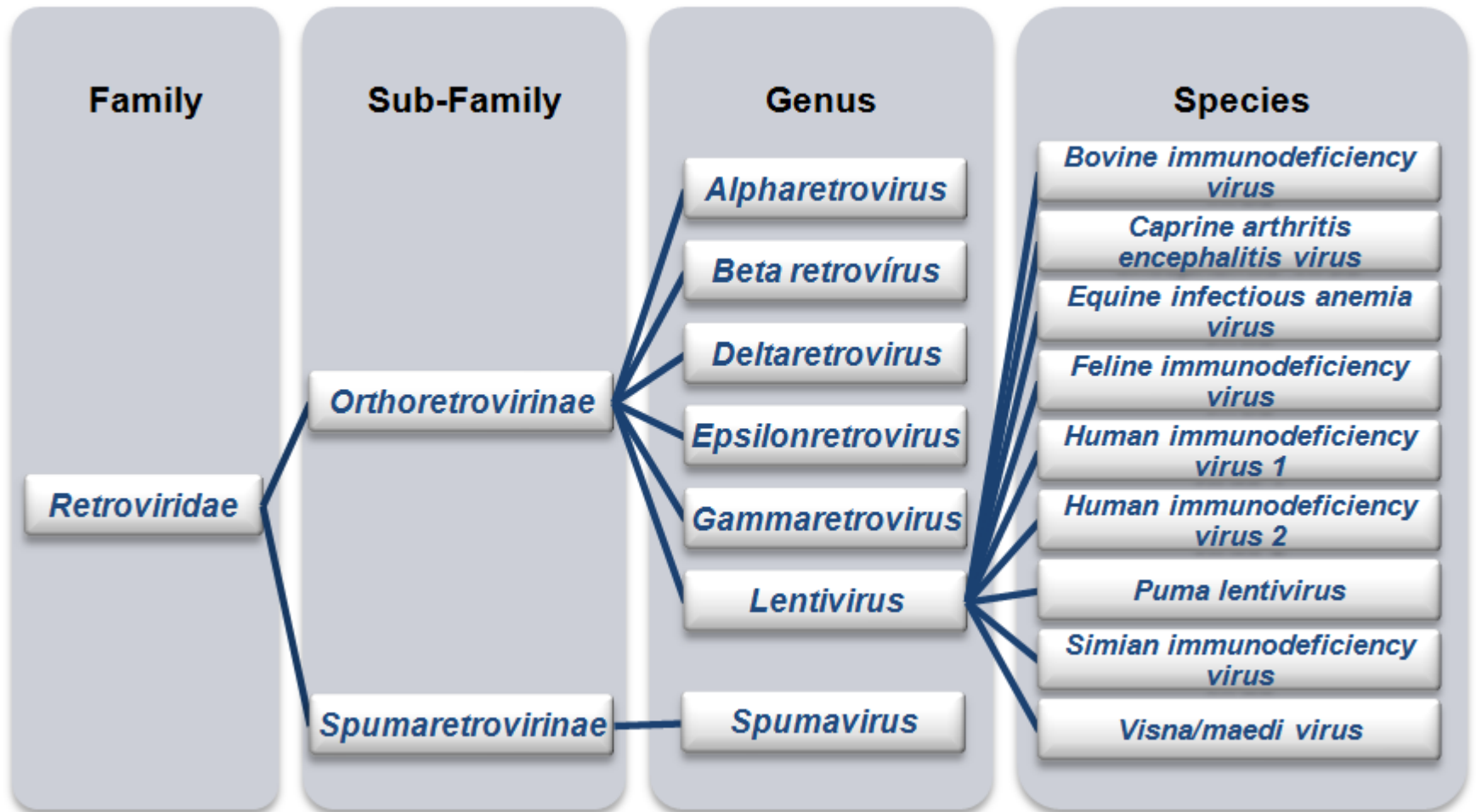
Yabancı uyruklu %15.1

20-35 yaş ↑

Kadın %21,8
Erkek %78.2

2016 yılında;
Kadın %18
Erkek %82

Retroviridae



HIV grup ve subtipleri

- Hızlı mutasyon ve rekombinasyon

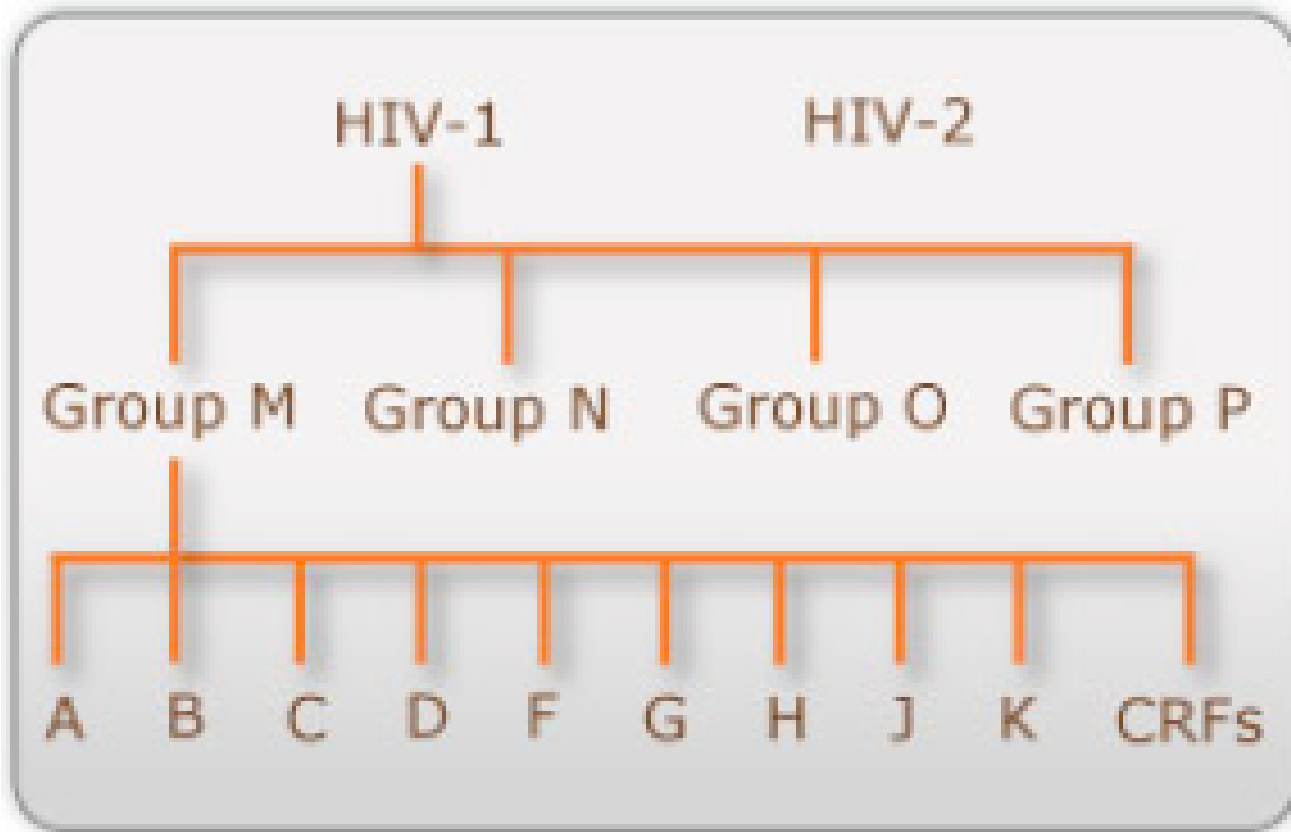
HIV-1

- Grup M (major): A-K subtipler
- Grup O
- Grup N
- Grup P
- ✓ CRFs: dolaşımdaki rekombinant formlar

HIV-2

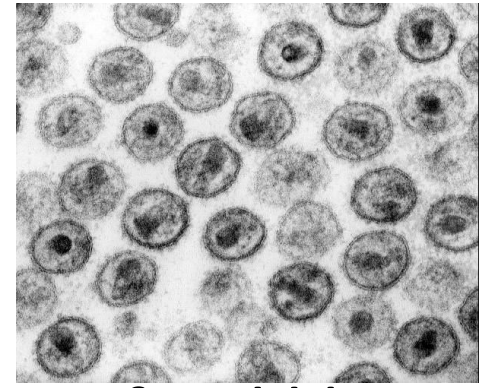
- A-G subtipler

HIV'in sınıflandırması



- ✓ Subtip A, C, D, E infeksiyon oranlarının en sık bulunduğu bölgelerde çoğunlukta
 - **Subtip C** HIV-1 (M) Afrika ve Hindistan'da başta olmak üzere en sık görülen subtip (klinik seyri hızlı ve çok bulaşıcı)
- ✓ **Subtip B** HIV-1 (M) ABD ve Batı Avrupa'da en sık görülen subtip

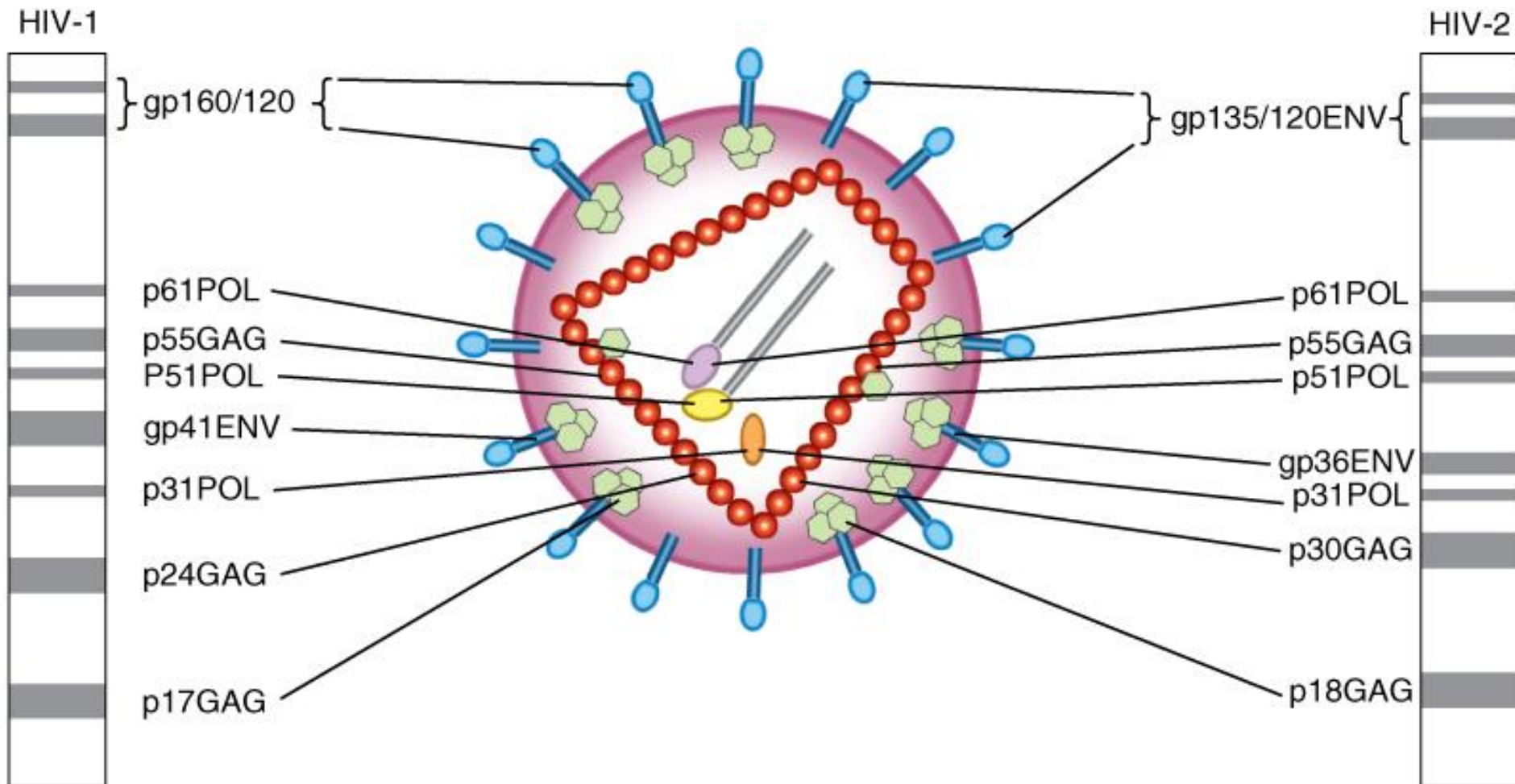
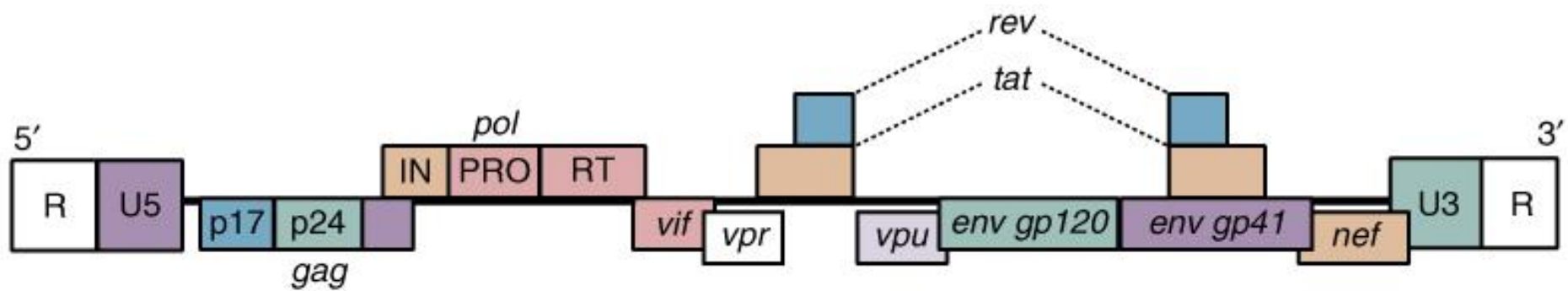
Viral Genom Yapı



- HIV, iki adet tek iplikli RNA içerir.
- Revers transkriptaz enzimi ile RNA'dan çift iplikli DNA oluşur.
- Hücre dışı tek iplikli RNA (**virion**), hücre içinde çift iplikli DNA (**provirüs**) olmak üzere iki genomik yapıya sahiptir.
- **HIV doğada en hızlı evrimleşen organizmalardan biri**
 - RT enzimideki yüksek hata oranı
 - Yüksek virüs yüksek çoğalma hızı ve viral varyantların seçimi

HIV genomu

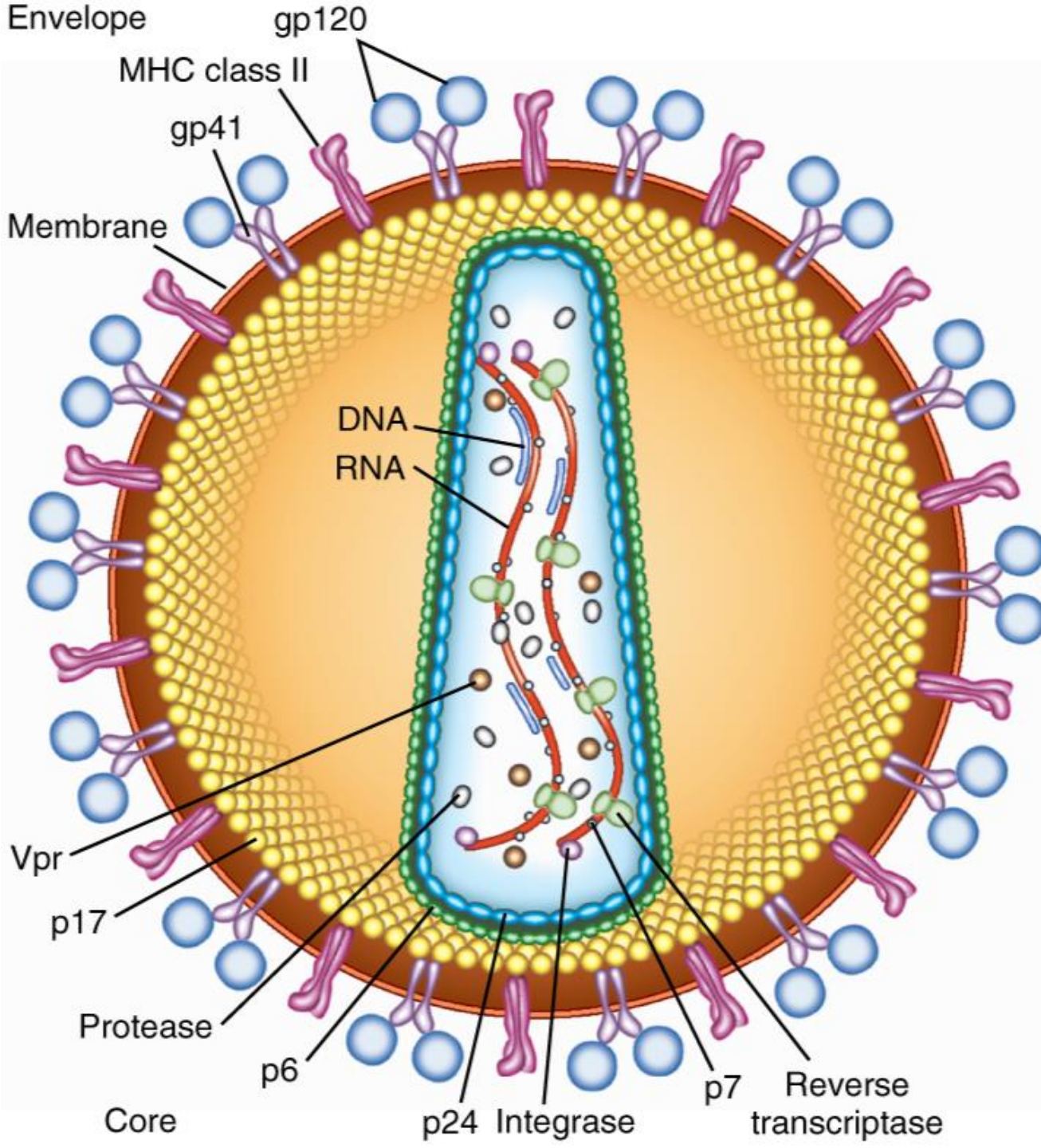
- Yapısal genleri:
 - Gag (grup spesifik antijen)
 - Env (zarf)
 - Pol (polimeraz): -reverse transkriptaz
 - proteaz
 - integraz
- Tat and Rev: replikasyon için gerekli
- Aksesuar genleri : Vif, Vpr (HIV-1), Vpu, Nef
Vpx (HIV-2)



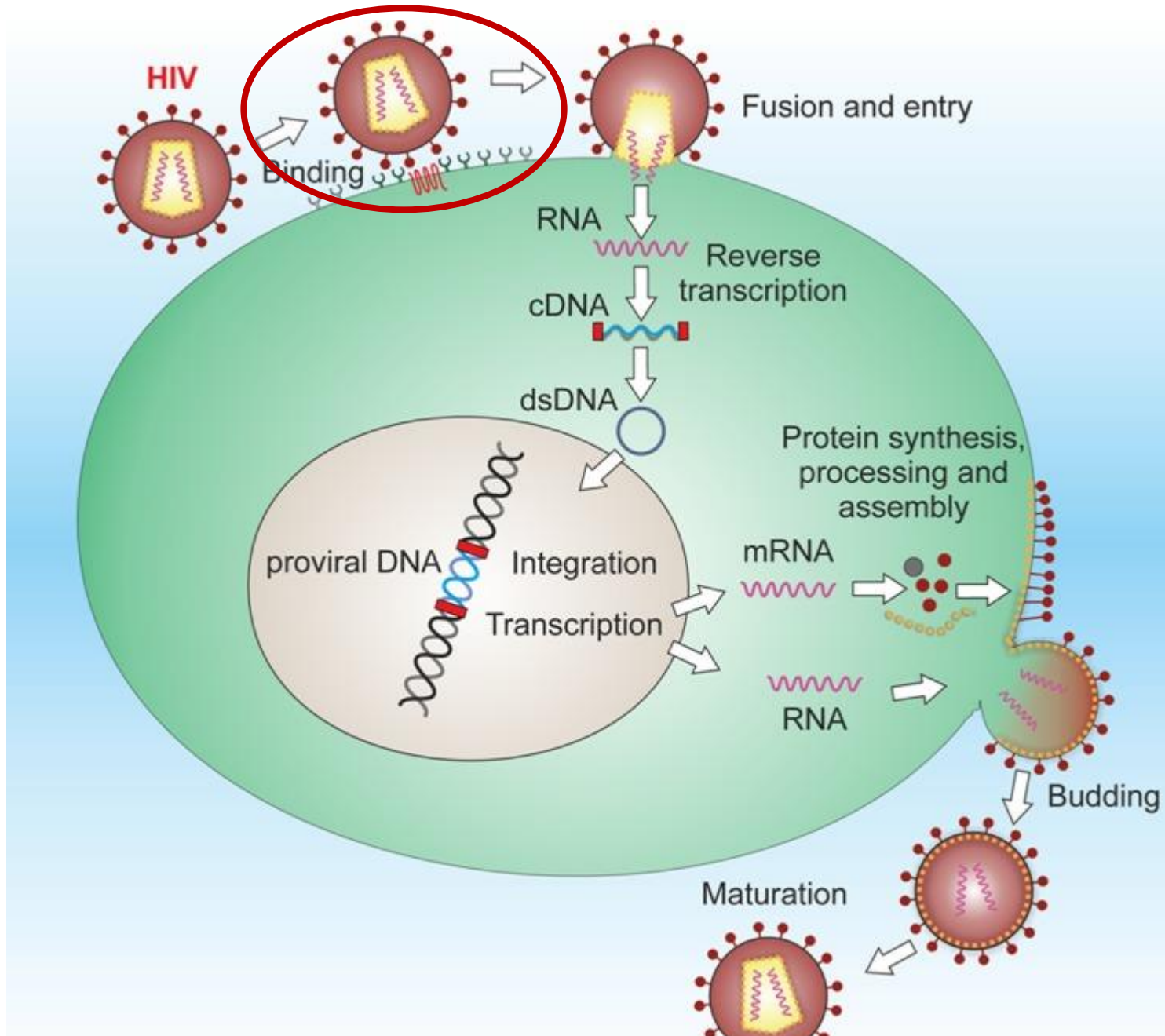
A

HIV-1 ve HIV-2

- Aksesuar genleri
 - HIV-1 vpu
 - HIV-2 vpx
- Yayılım
 - HIV-1 – global pandemik
 - HIV-2 – Batı Afrika
- Bulaş riski
 - HIV 1'in daha yüksek
- Ciddi immünsüpresyona ilerleme oranları
 - HIV-1 –AIDS'e ilerleme ortalama zaman = 10 yıl
 - HIV-2 – AIDS'e ilerleme ortalama zaman = uzun



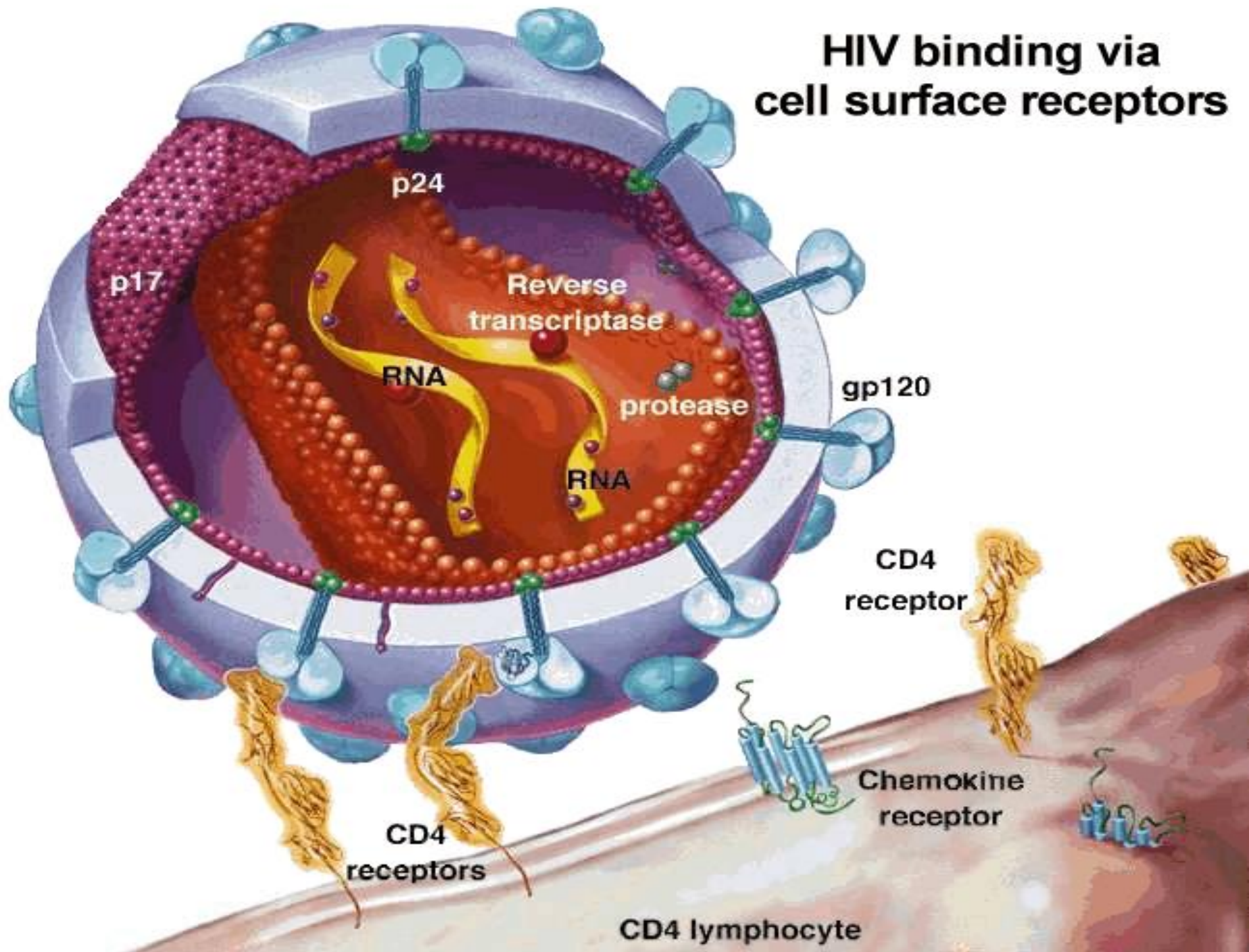
HIV replikasyonu



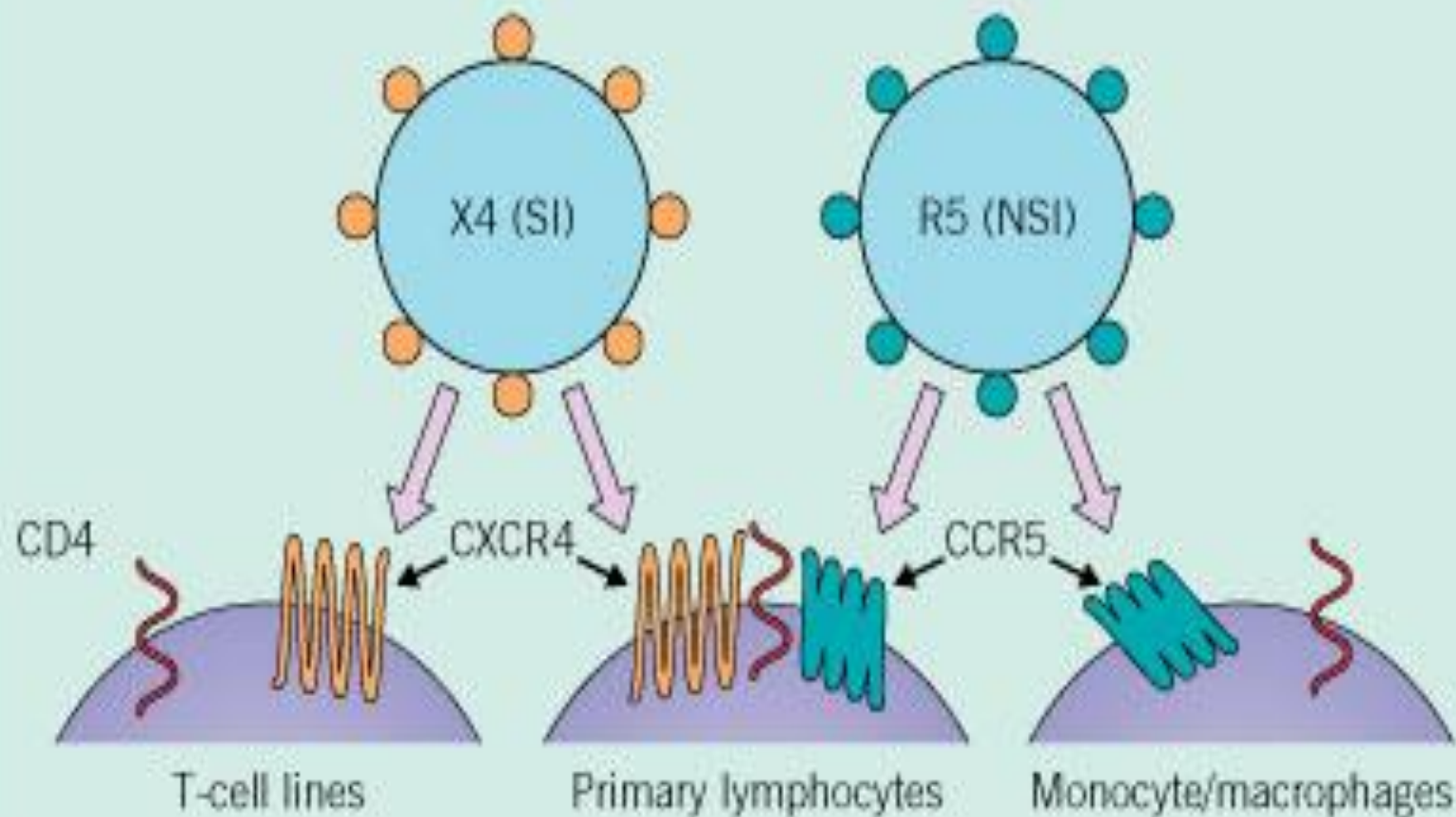
Viral Replikasyon

- **Bağlanma:** CD4 antijeni bulunan çeşitli hücrelere bağlanır
 - ✓ Yardımcı T hücreler
 - ✓ Makrofajlar
 - ✓ **Dendritik hücreler**
 - ❖ Epitelyal langerhans hücreleri
 - ❖ Lenf nodundaki folliküler dendritik hücreler
 - ✓ Monositler
 - ✓ NK lenfositler
 - ✓ Mikroglial beyin hücreleri
 - ✓ İntestinal hücreler
- T hücreleri sonra infekte olur

HIV binding via cell surface receptors



CO-RECEPTOR USAGE OF HIV-1 VARIANTS



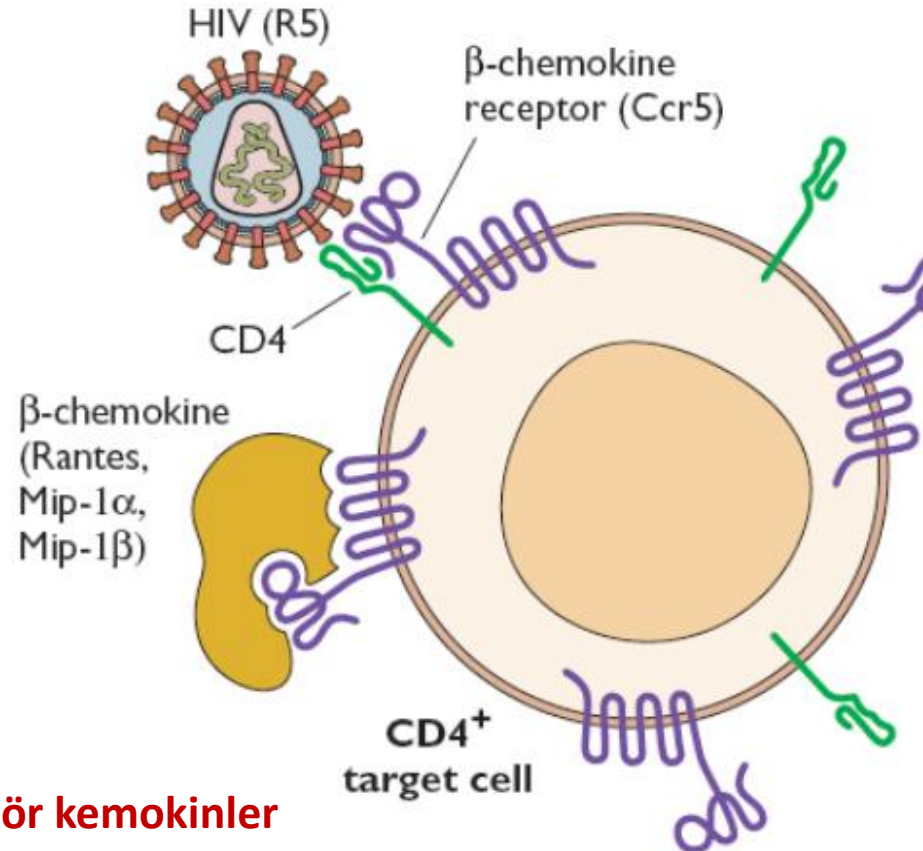
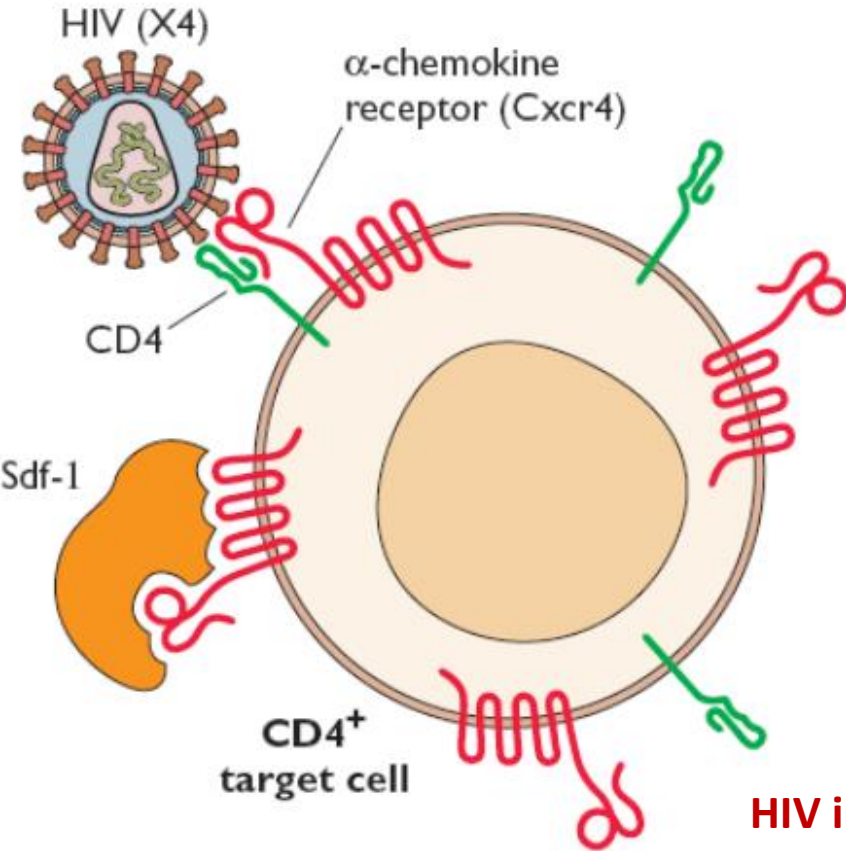
Kemokin koreseptörleri

- **CCR5:** Makrofaj tropik, sinsityum oluşturmeyan (R5) virüsler → HIV'in mukozal ve intravenöz bulaşda rol oynar
- **CXCR4:** T-hücre-tropik, sinsityum-uyaran (X4) virüsler → sıklıkla geç dönemde bulunur
- Kuzey Avrupa kökenli kişilerin %13'üne yakın kısmında CCR5 genindeki 32 baz çiftinde delesyon sonucu CCR5 reseptöründe mutasyon bulunmaktadır.
- Kafkas popülasyonunun %1-2'sinde homozigot mutasyon vardır.

Kemokin koreseptörleri

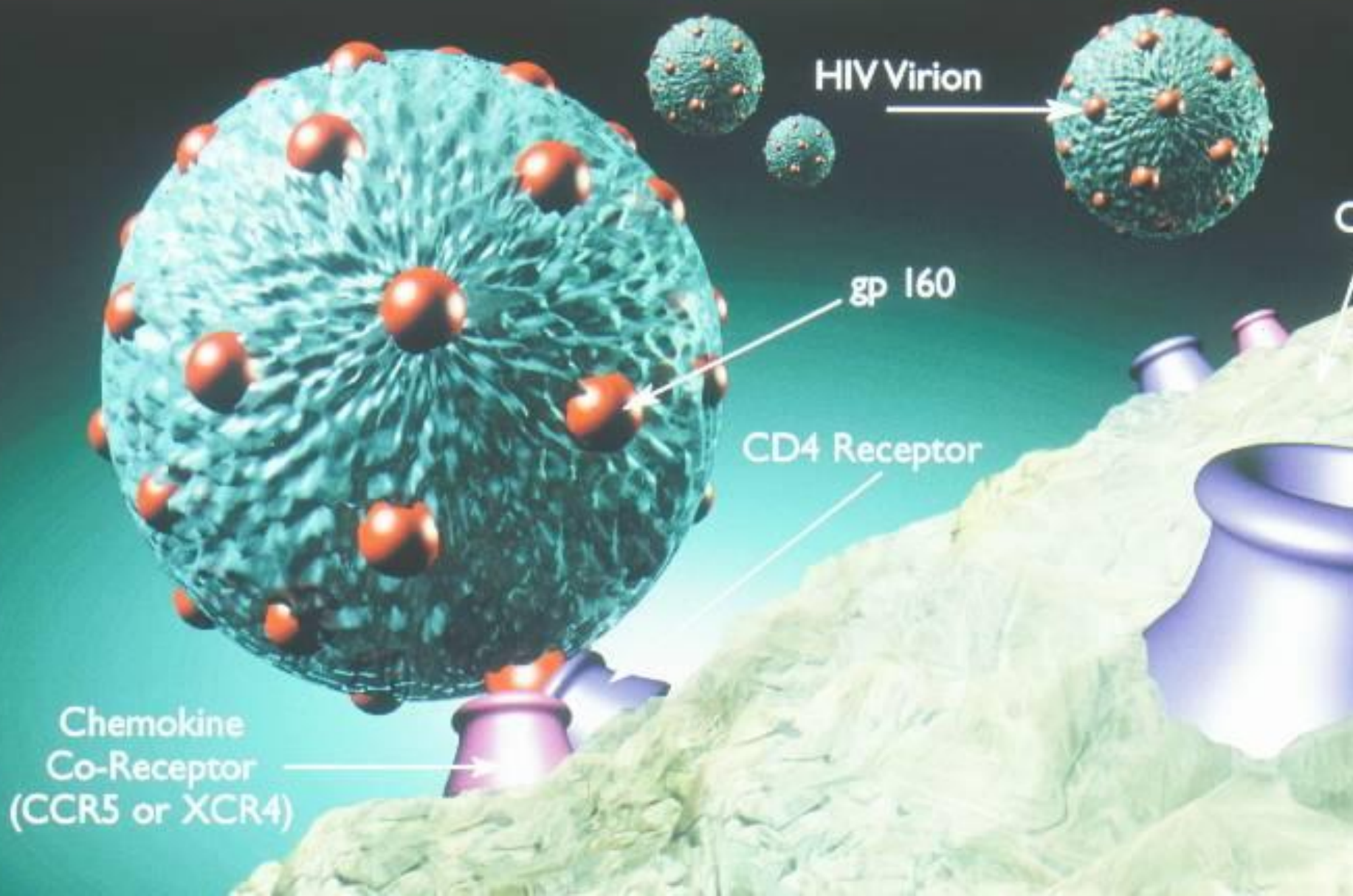
T cell-tropic strain of HIV-1

Macrophage-tropic strain of HIV-1



HIV inhibitör kemokinler

STEP I ATTACHMENT



Tutunma ve füzyon

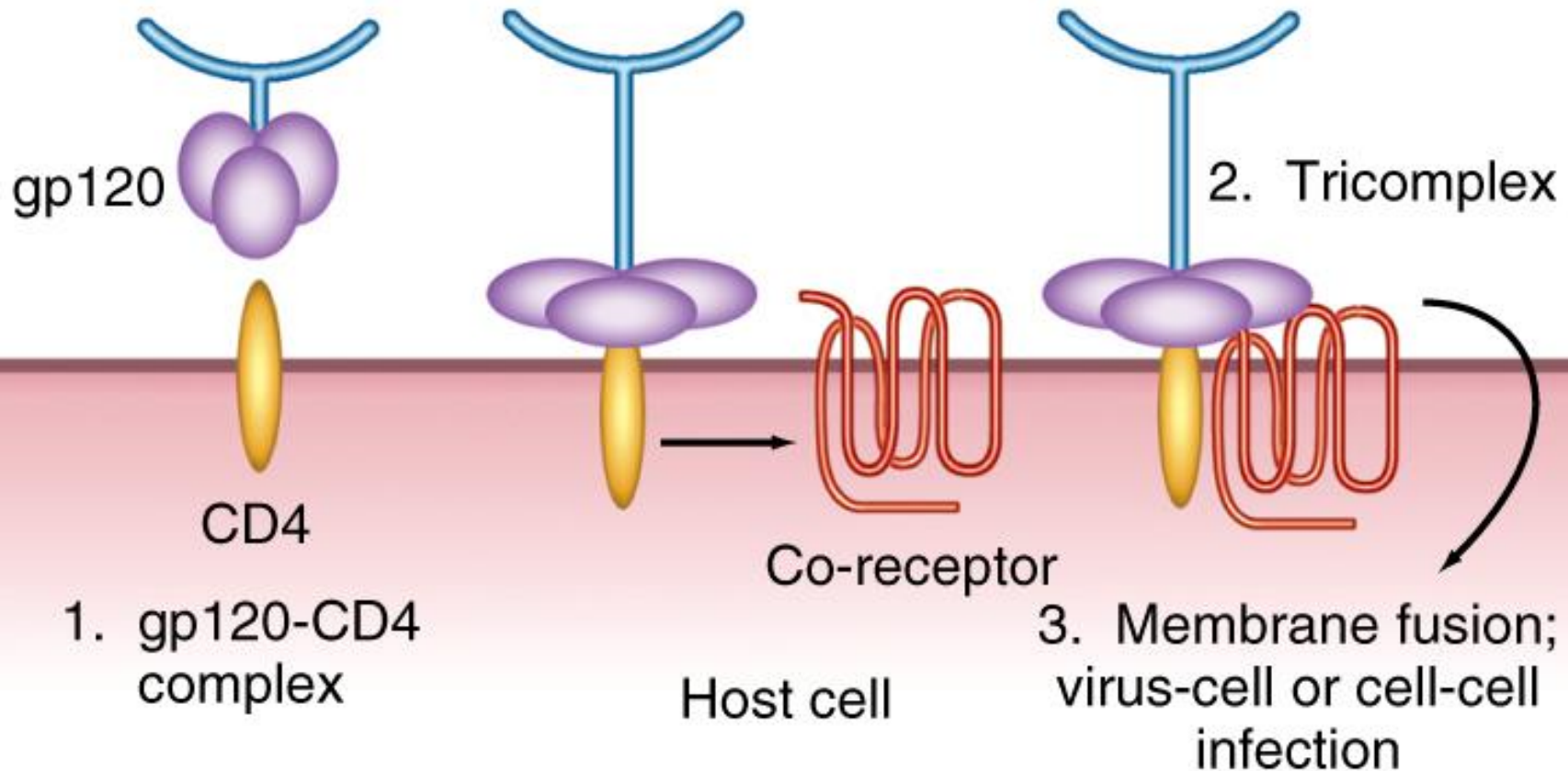
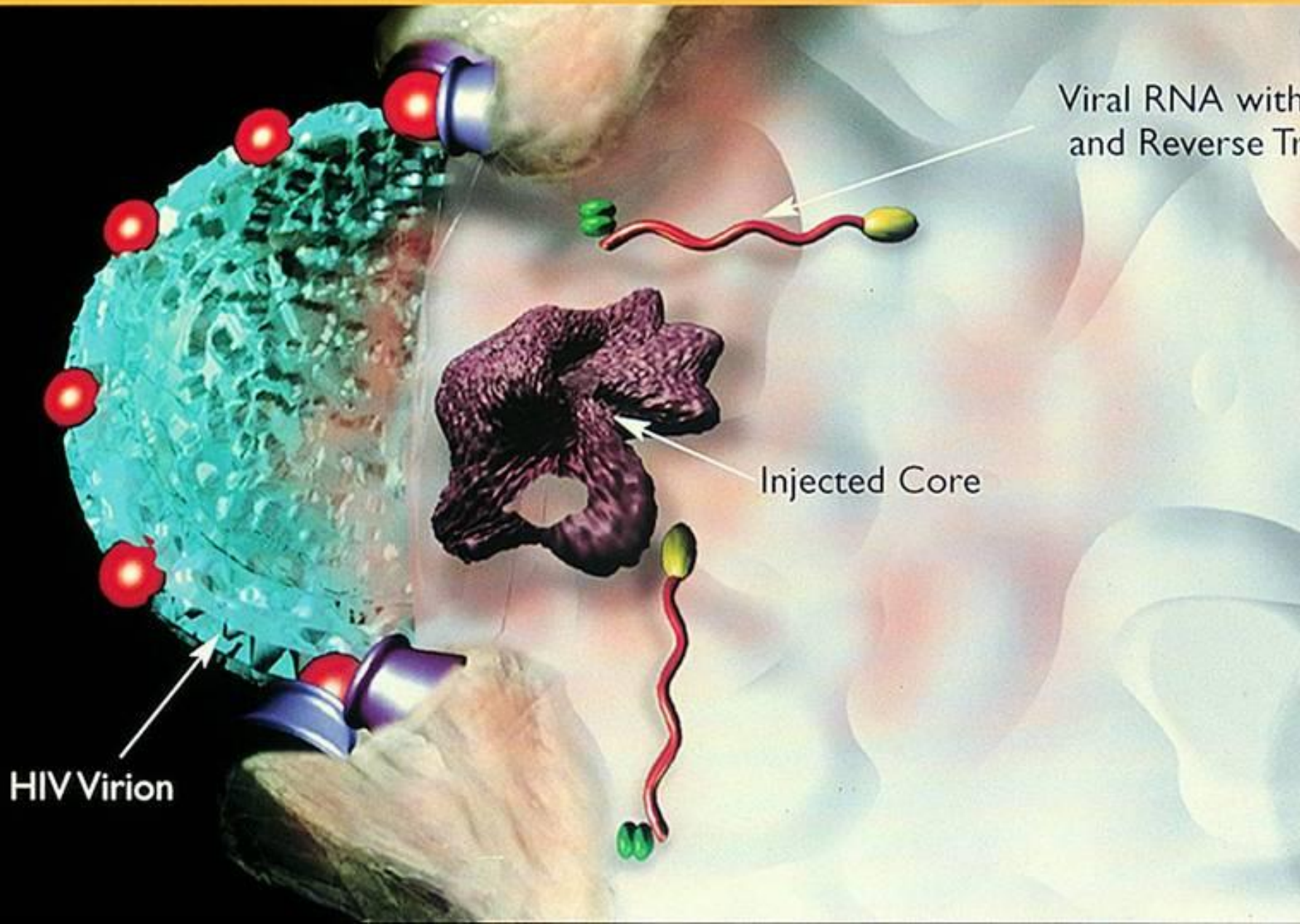
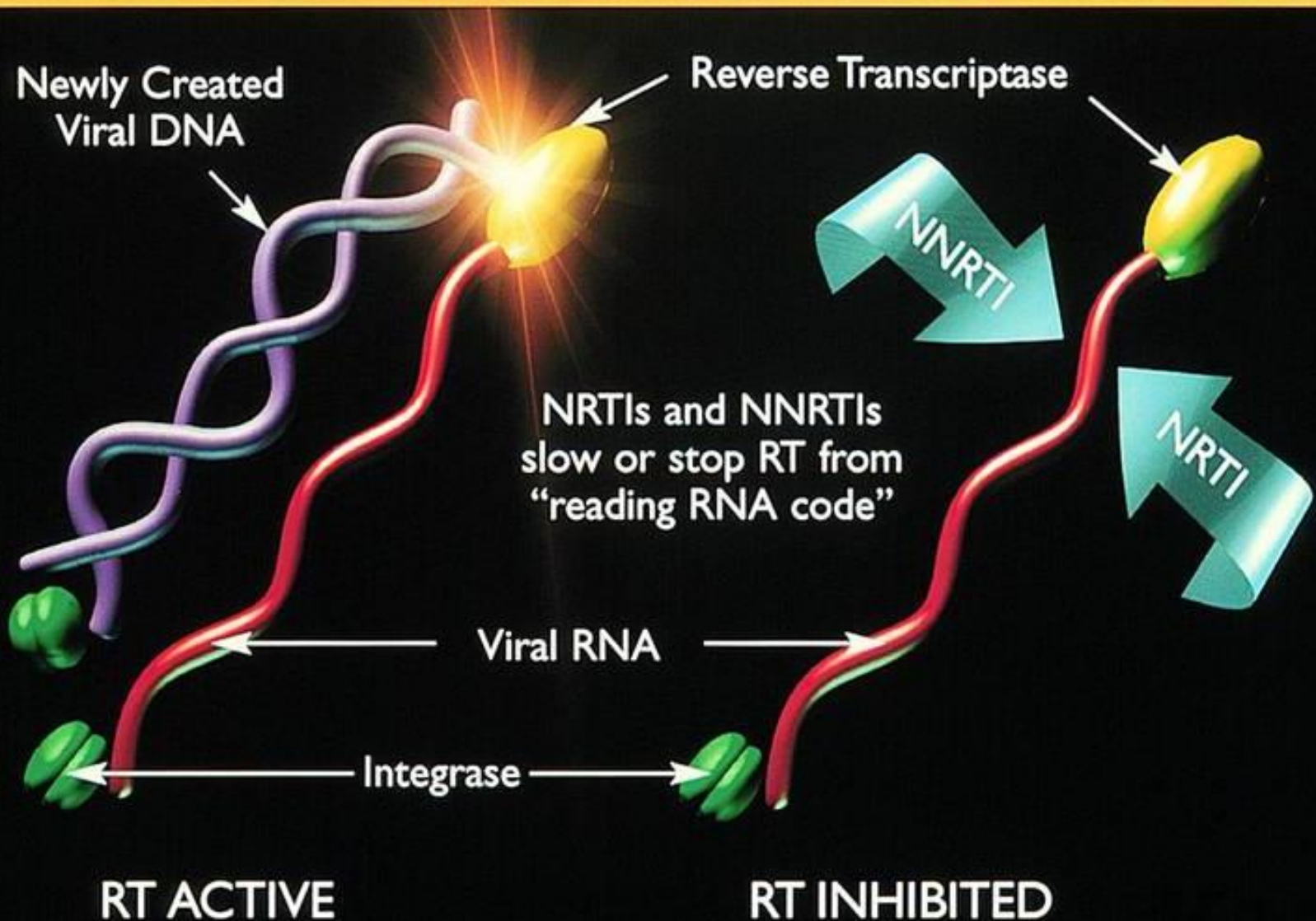


Fig. 171-6. **The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection process at the cell surface.** On first infection and after initial binding of gp120 of HIV to the cell surface CD4 molecule, an envelope conformational change occurs that fosters binding to the chemokine co-receptor (e.g., CCR5 or CXCR4). This interaction involves specific portions of gp120, including the V3 region.

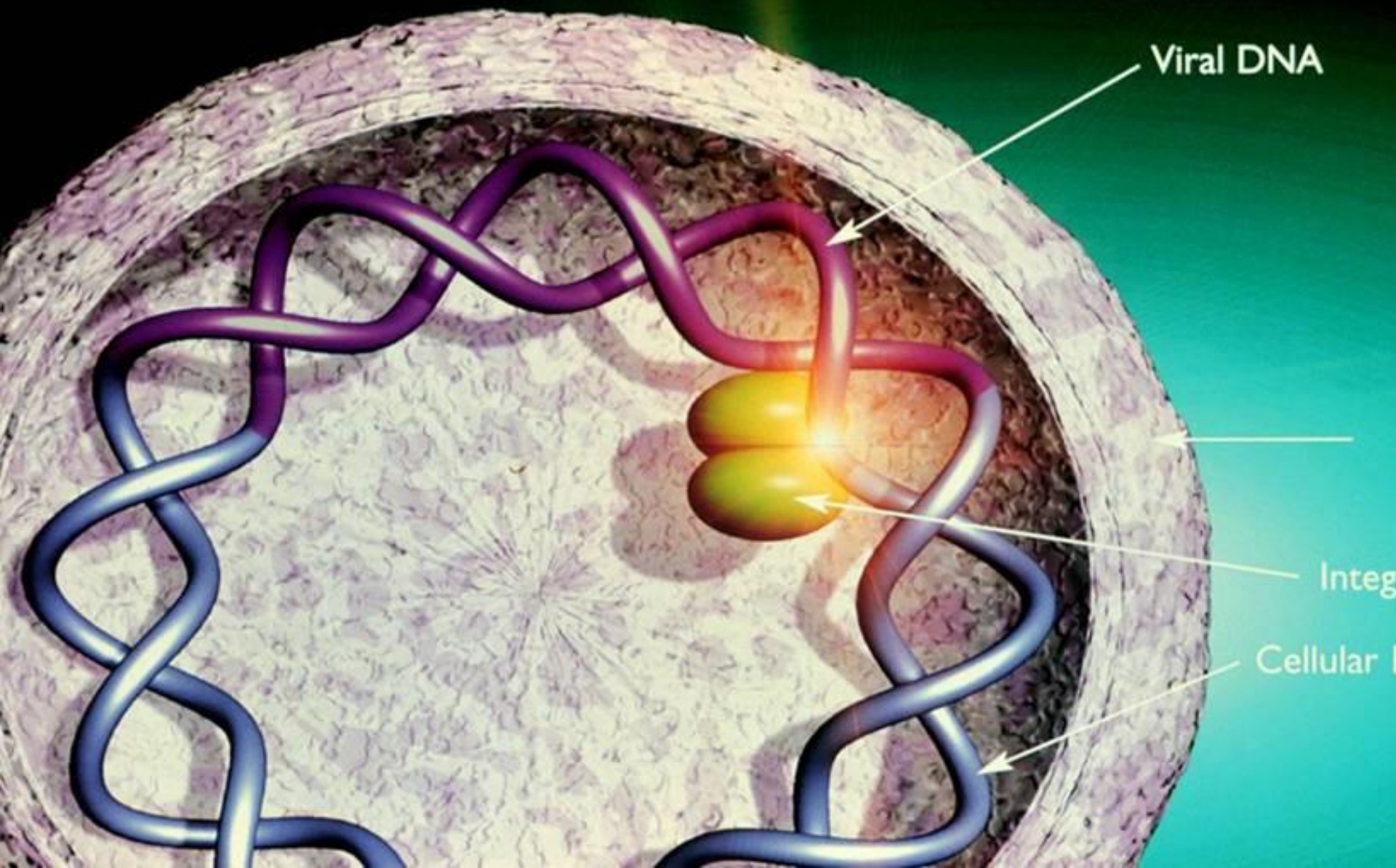
STEP 2 UNCOATING



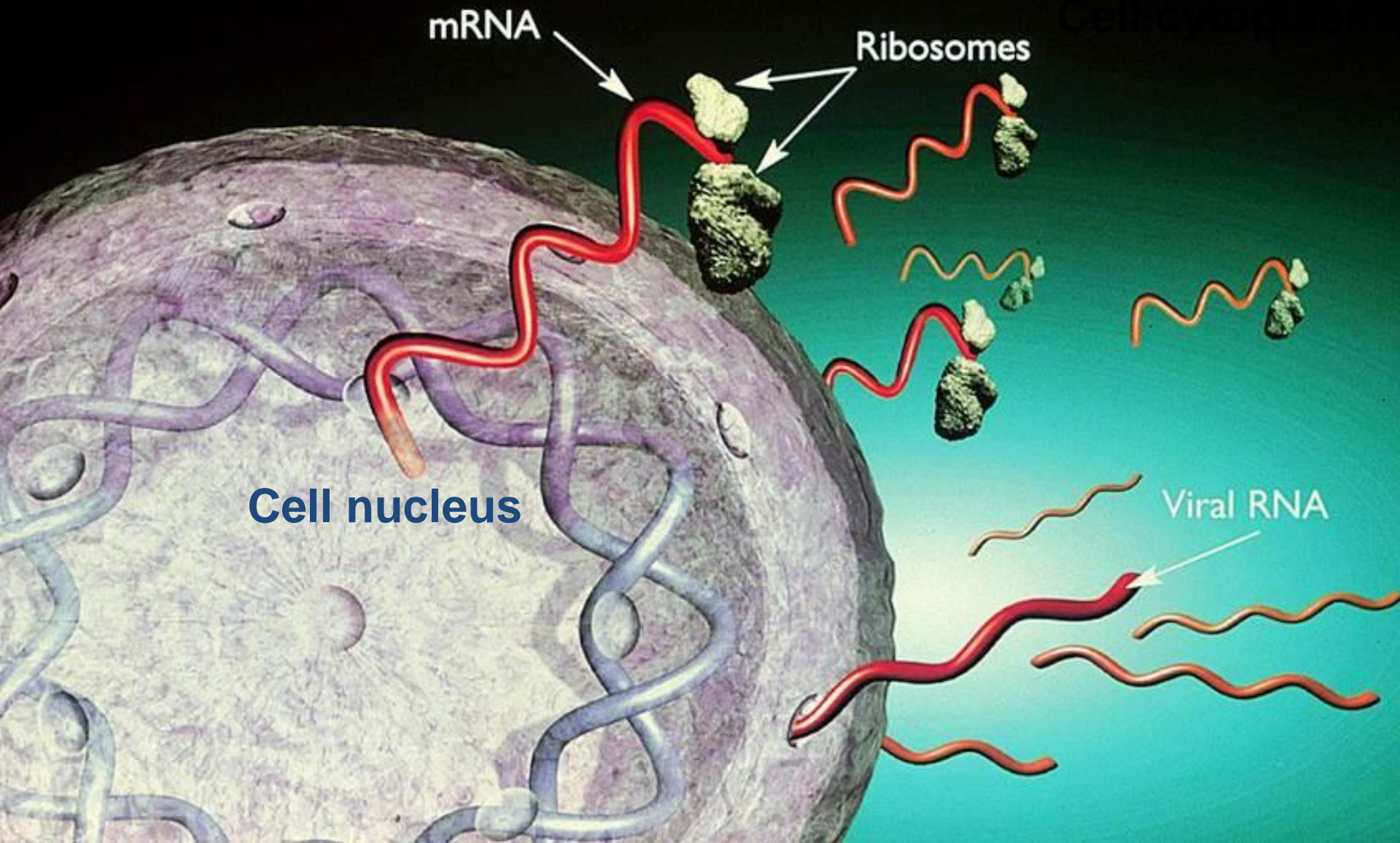
STEP 3 REVERSE TRANSCRIPTION



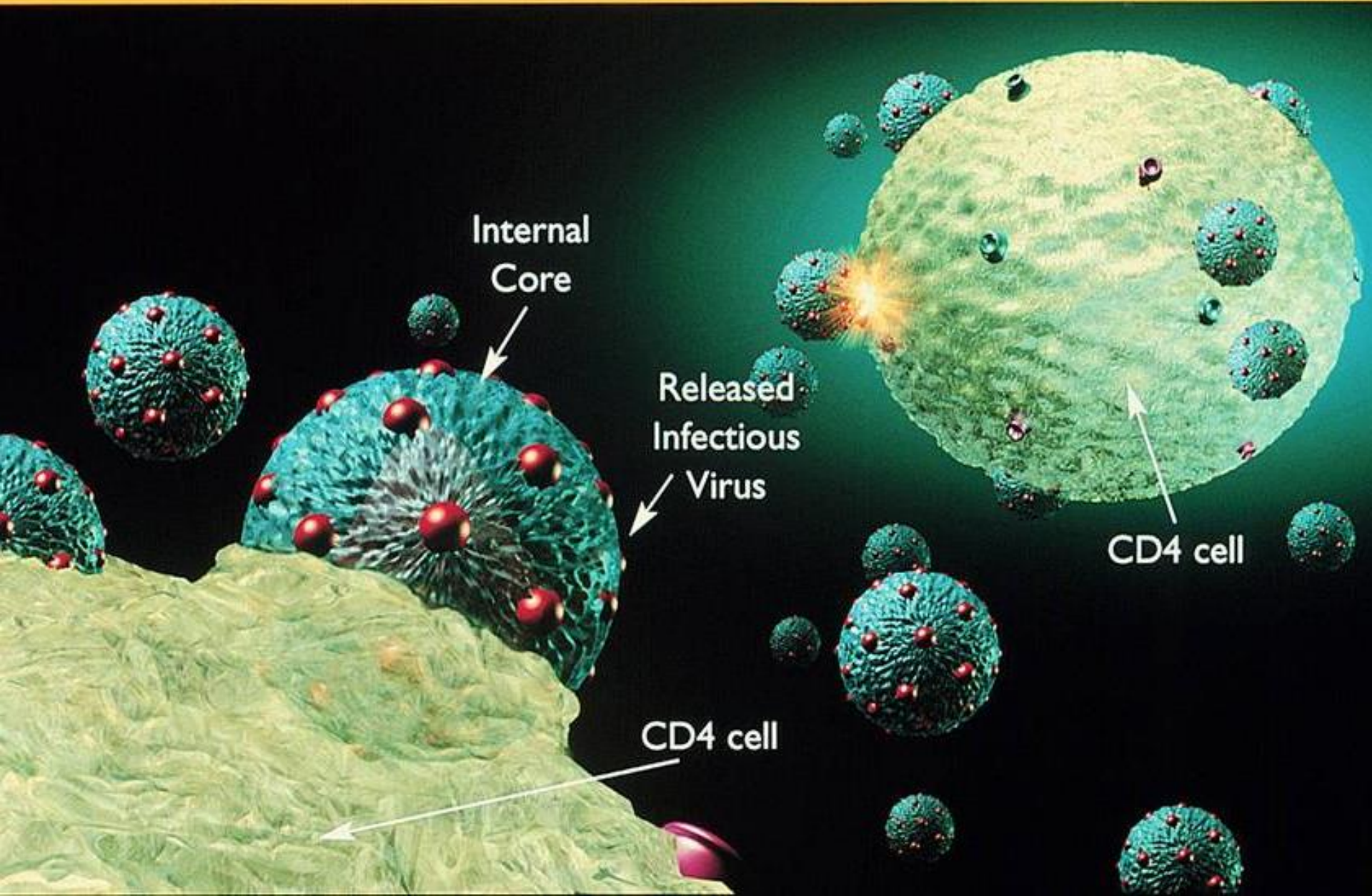
STEP 4 INTEGRATION



STEP 5 PROVIRAL TRANSCRIPTION



STEP 8
ASSEMBLY, MATURATION, AND RELEASE



HIV replikasyonu

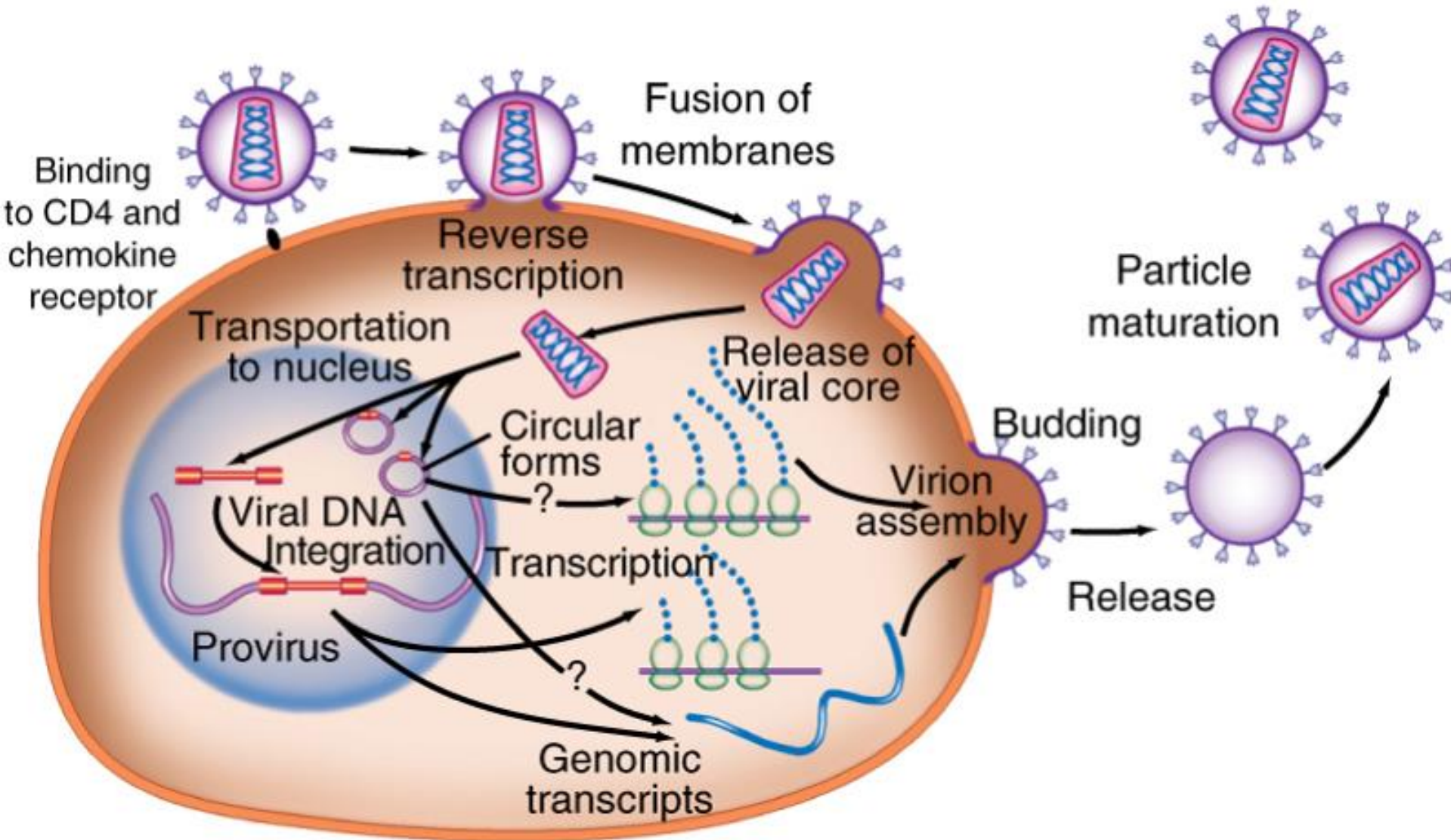
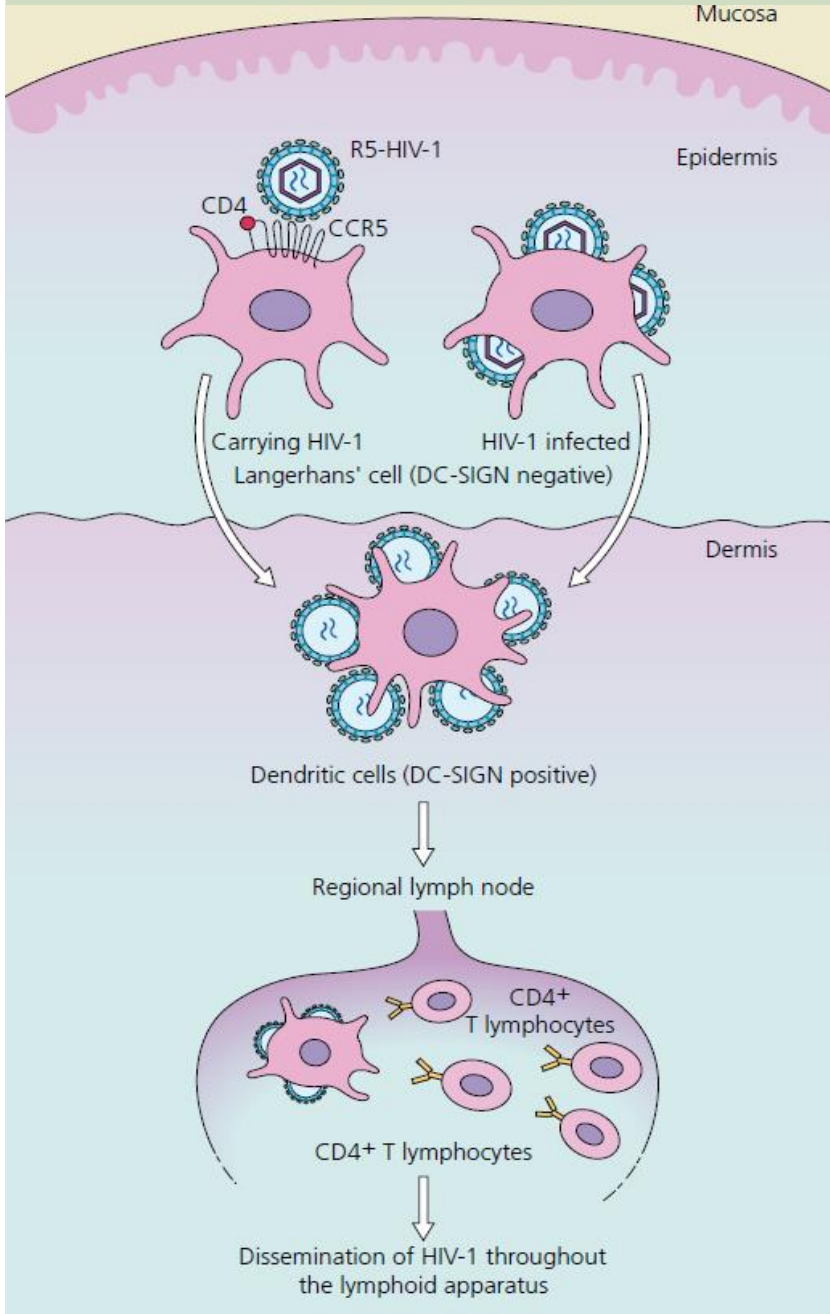


Fig. 171-1. The life cycle of human immunodeficiency virus type 1.

HIV inaktivasyonu

- Kuru havada HIV-1 infektivitesi azalır (%99/24 saat)
- Isı (56 C/30 dk)
- %10 çamaşır suyu veya %70 alkol
- Ekstreme PH (<6 veya >10)

HIV Bulaşı



Dendritik hücreler, CCR5 ekspre eder, CXCR4 ekspre edemeyebilir

Dendritik hücreler naif T hücrelere spesifik kemokinleri yüksek seviyede eksprese eder.

Dentritik hücreler

- Başlangıç virüs spesifik immün cevap oluşumunda
- En yakın lenf bölgesine HIV-1 transportunu sağlamaktadır.

CD4⁺ target cell

CCR5

CD4

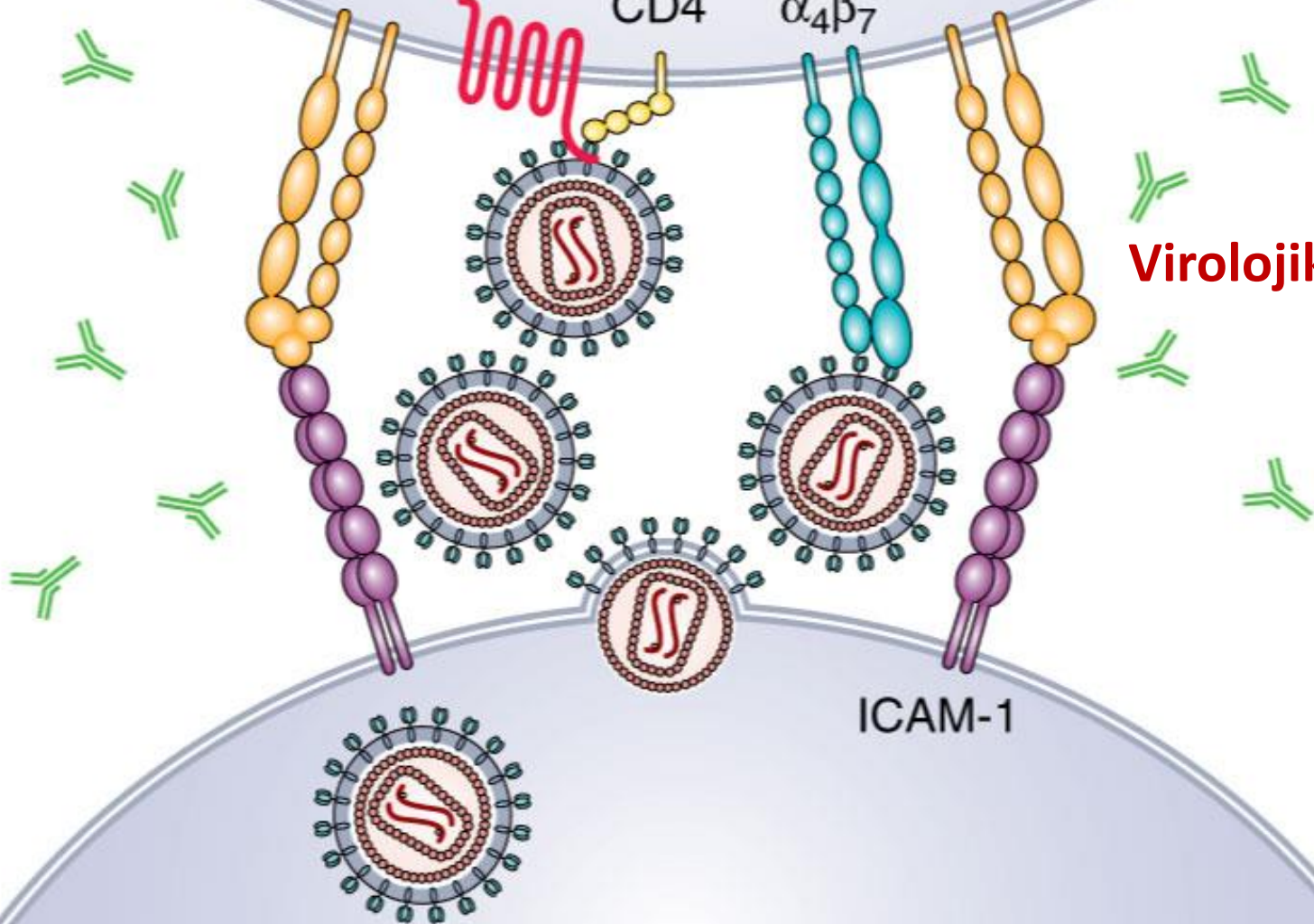
$\alpha_4\beta_7$

LFA-1

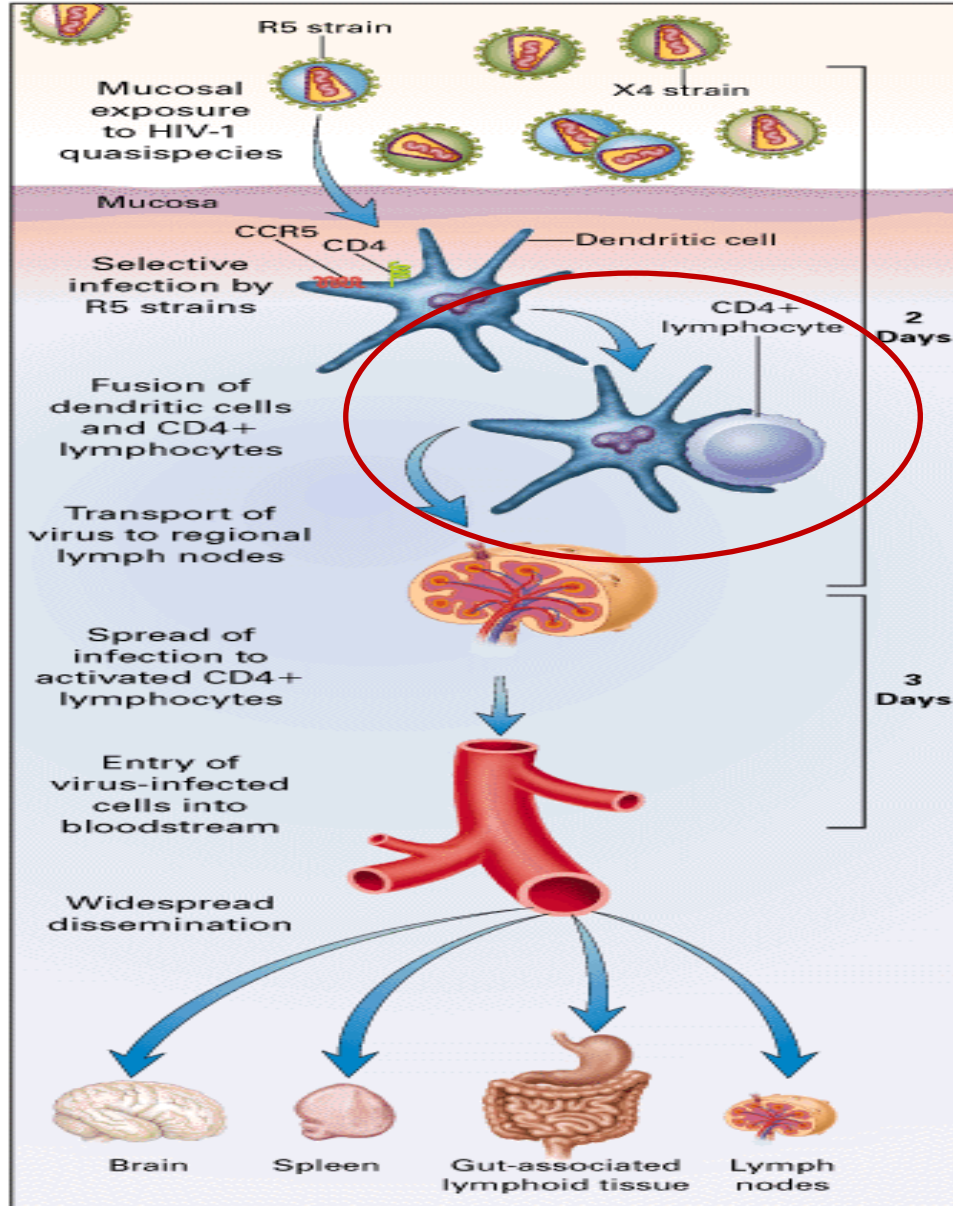
Virolojik snaps

ICAM-1

HIV-1 infected cell



HIV'in yayılımı

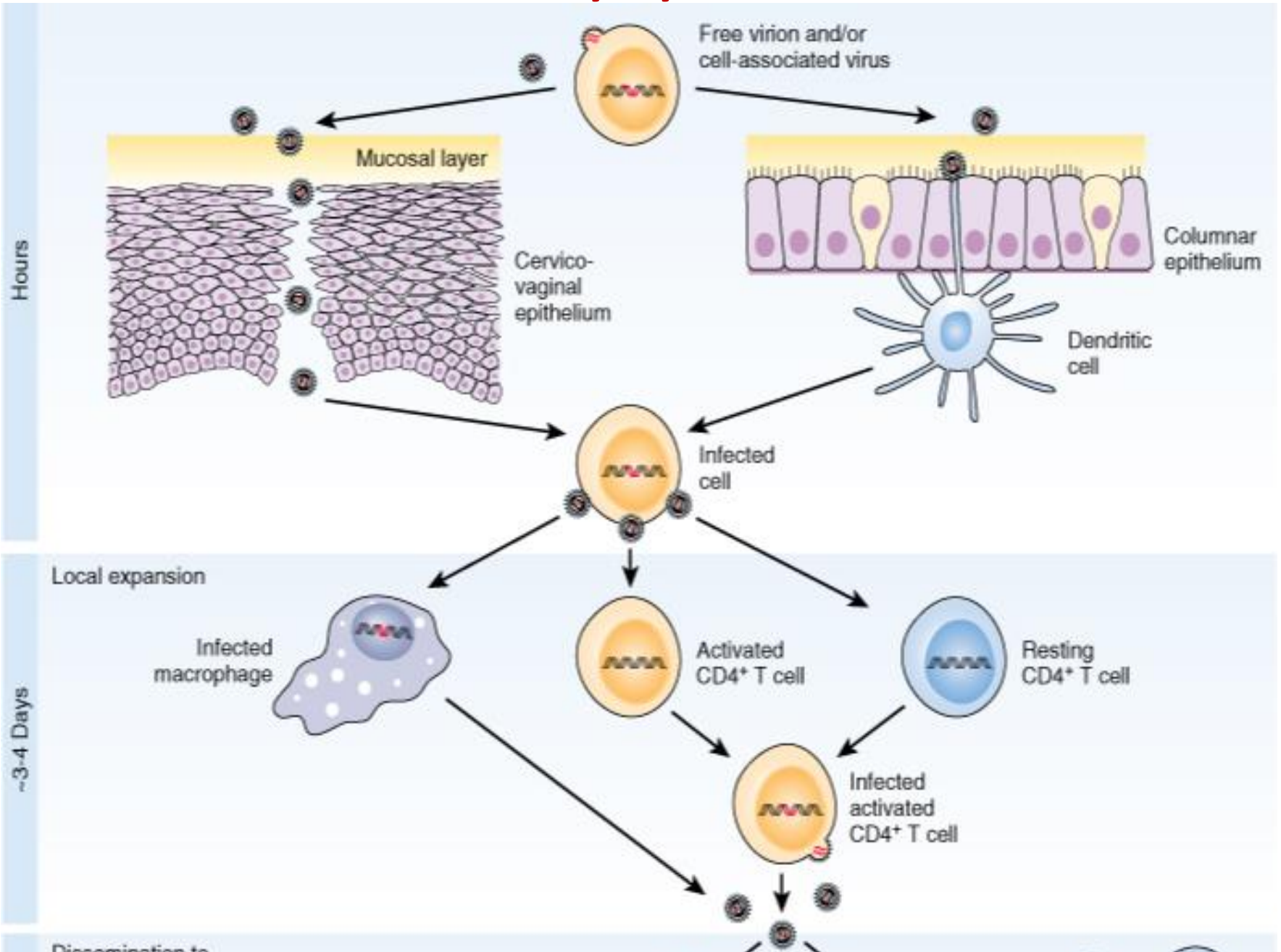


Deri ve mukozadaki doku makrofaj veya dendritik hücrelerde çoğalır

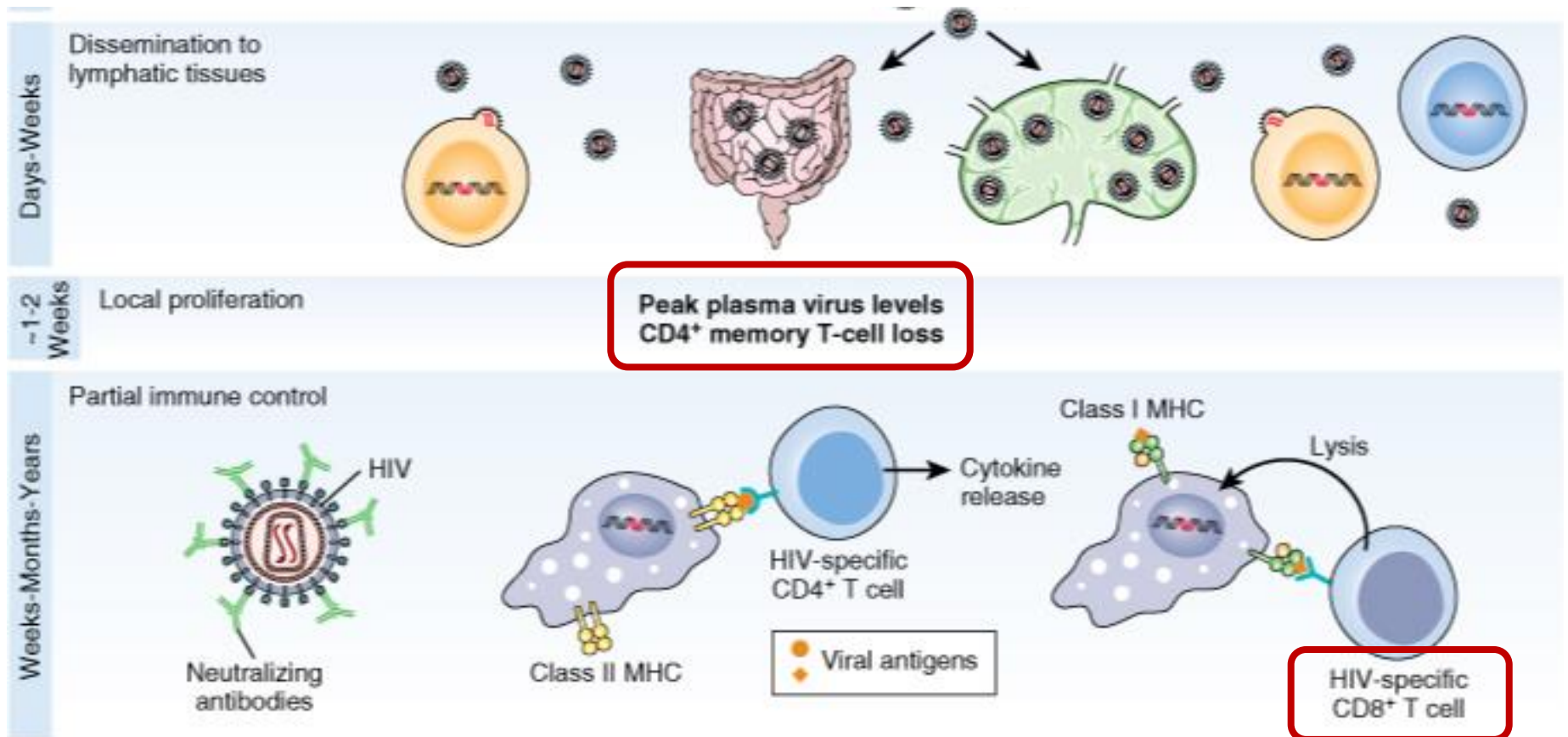
48-72 saat içinde lenf nodlarına ulaşır

3-5 gün sonra kan dolaşımına geçer

HIV yayılımı



HIV yayılımı



Modified from Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. Nat Rev Immunol. 2005;5:783-792; with permission.

HIV'in direk ve indirekt etkileri

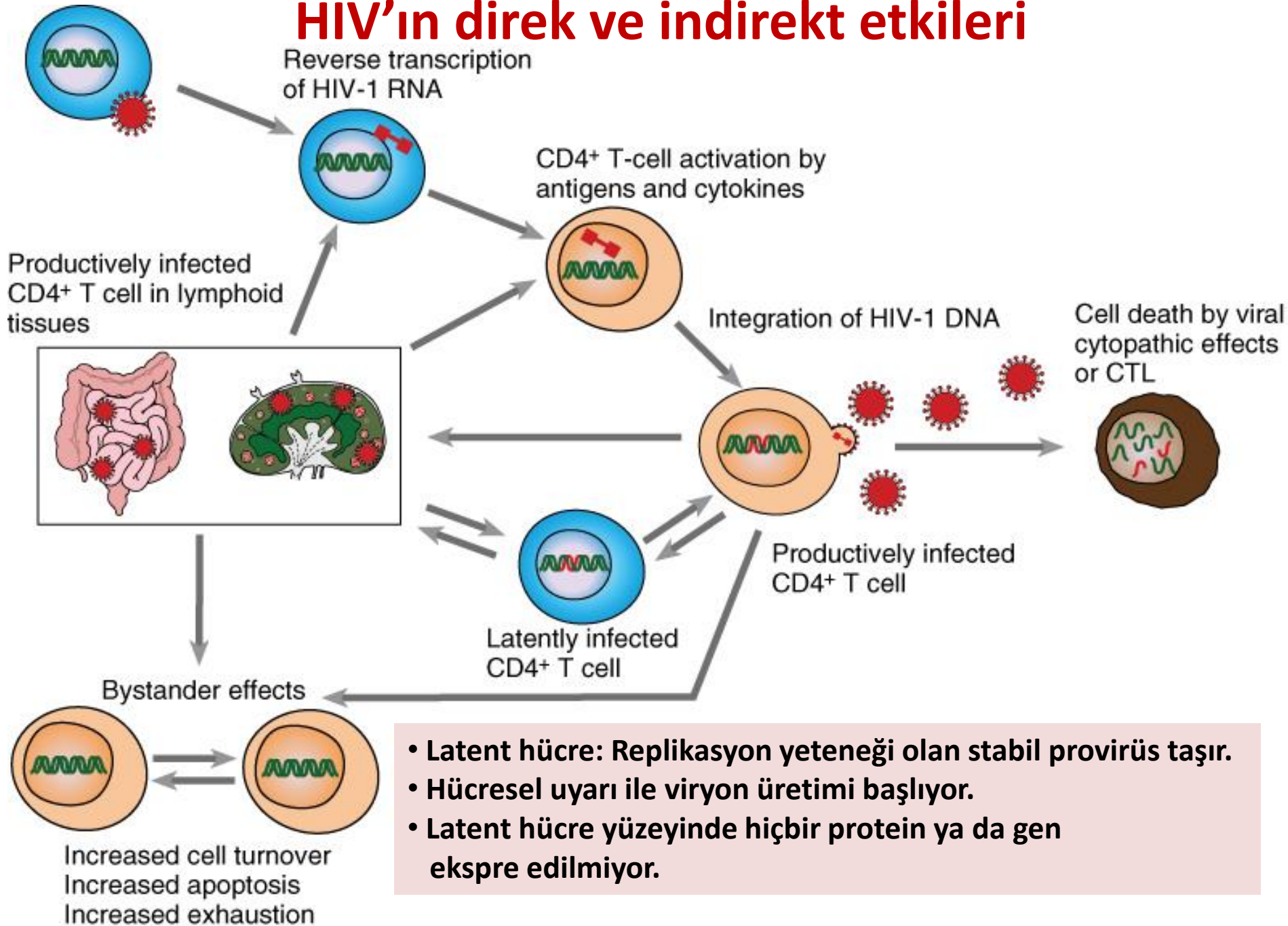
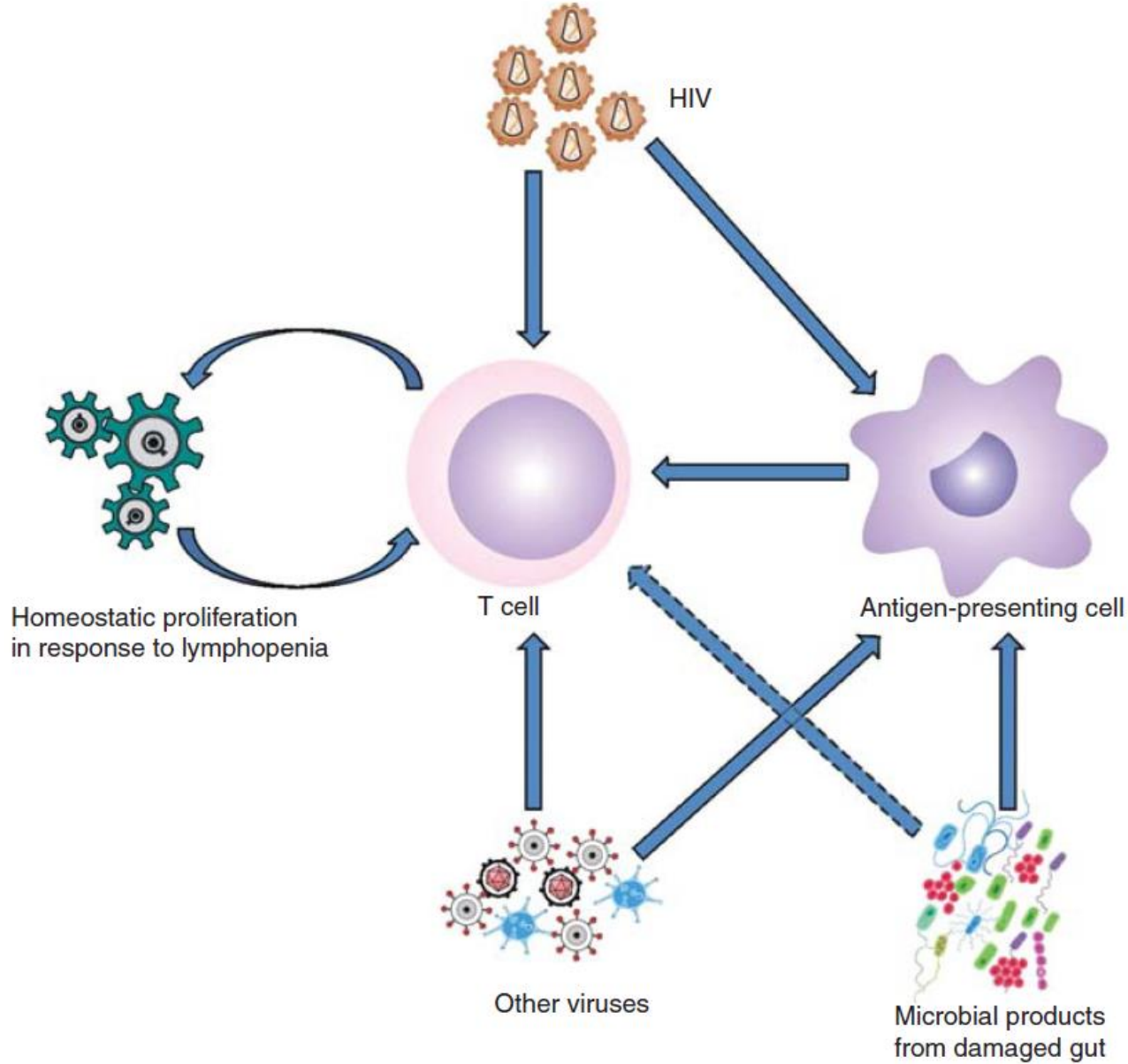
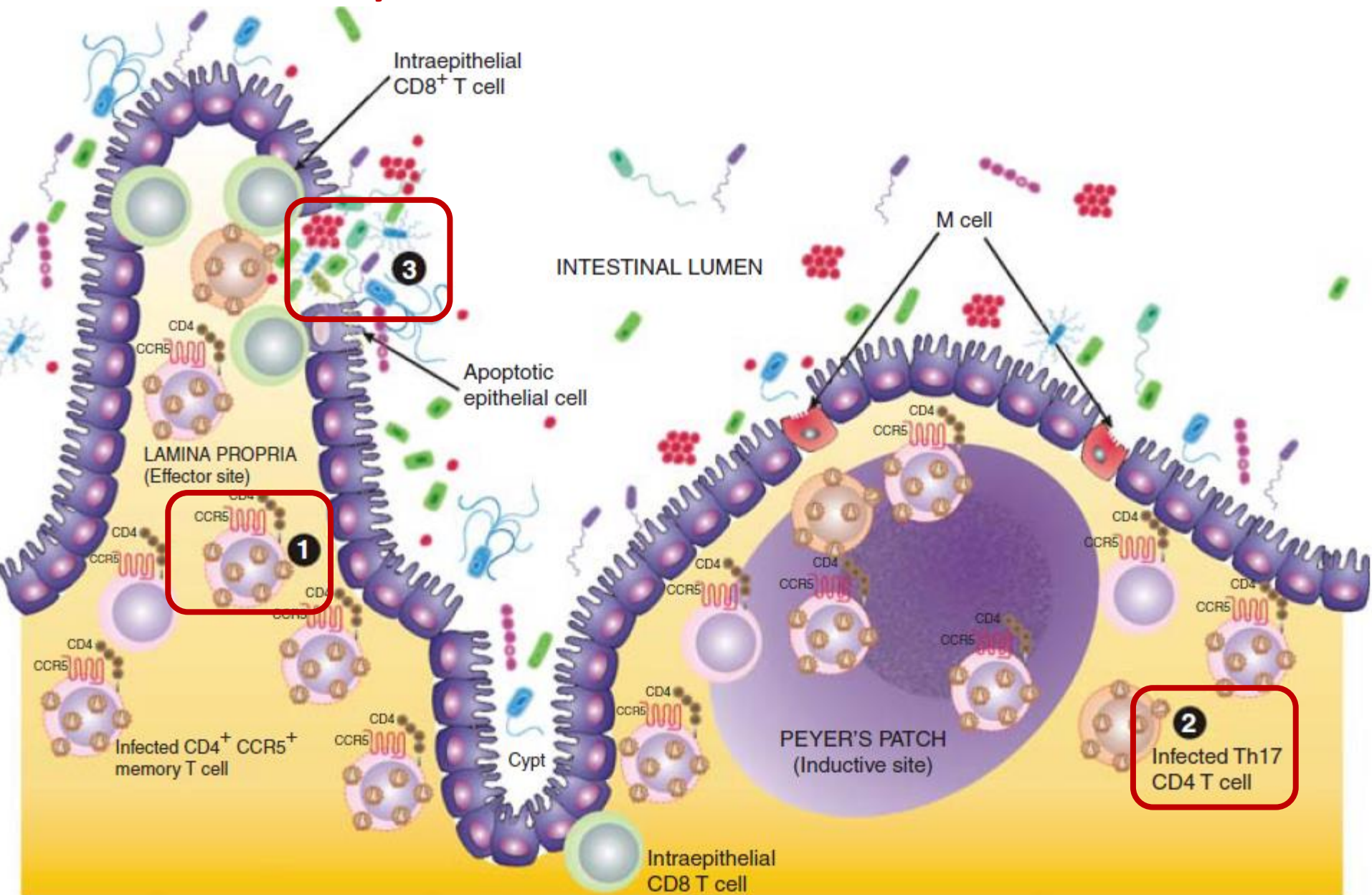


Fig. 123.2. Direct and indirect effects of human immunodeficiency virus (HIV) infection. HIV preferentially replicates in

HIV enfeksiyonunda immün aktivasyon, hücresel turnover, T hücre azalması ve immün süpresyonda önemli rol oynar

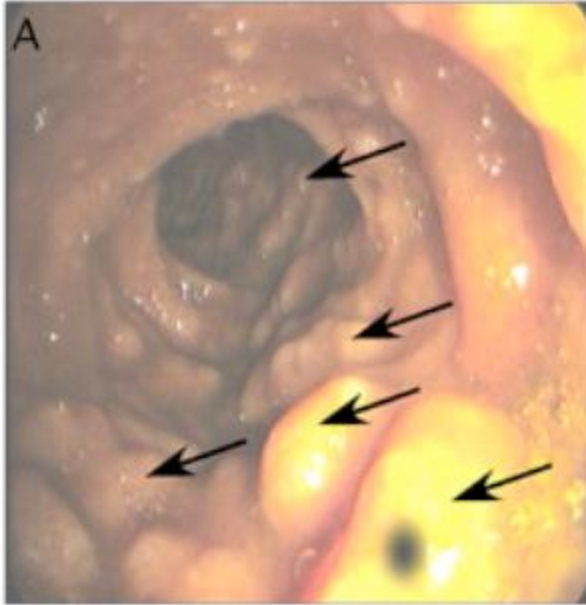


HIV infeksiyonunda intestinal immün sistem

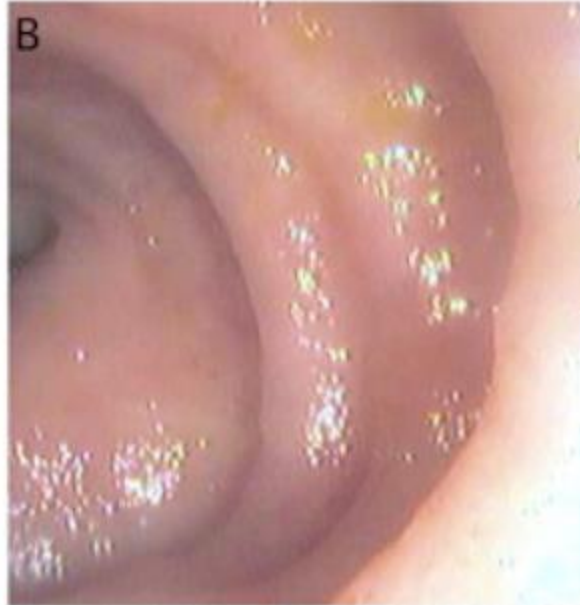


Akut infeksiyonu takiben GIS ilişkili lenfoid doku

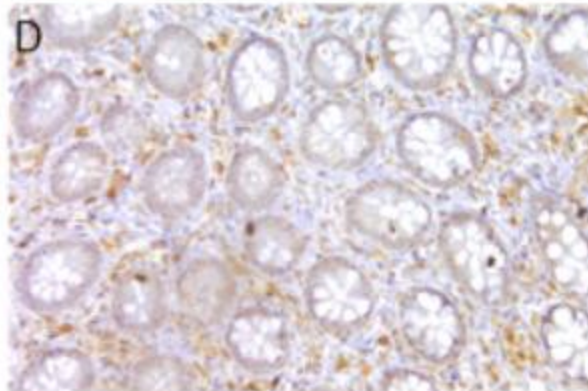
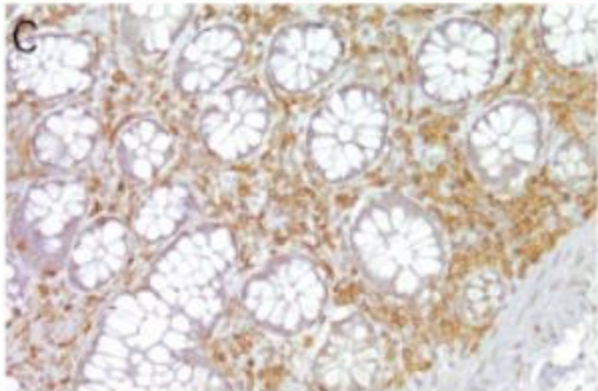
HIV-



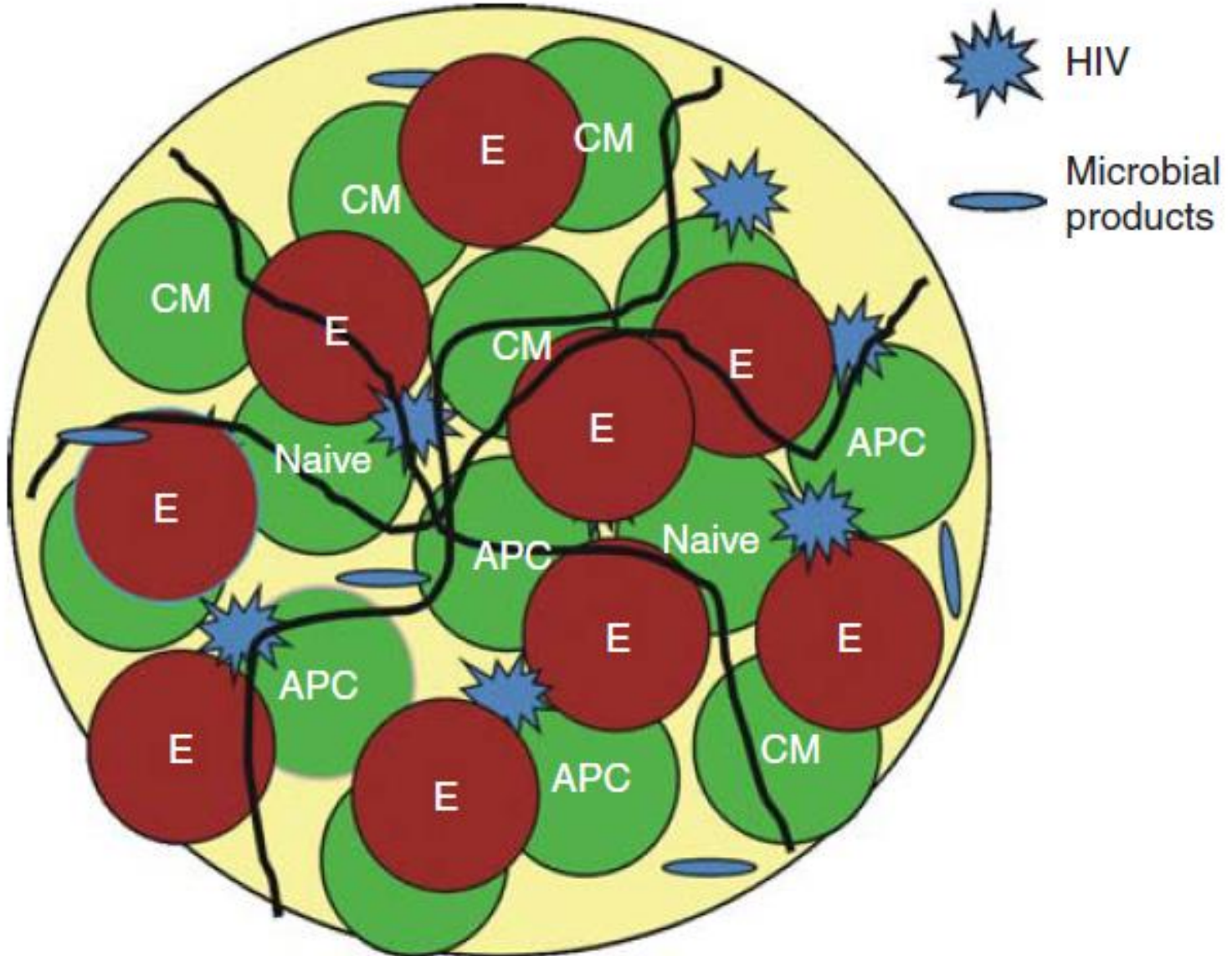
HIV+



Terminal ileum
lenfoid hücre
toplulukları yok

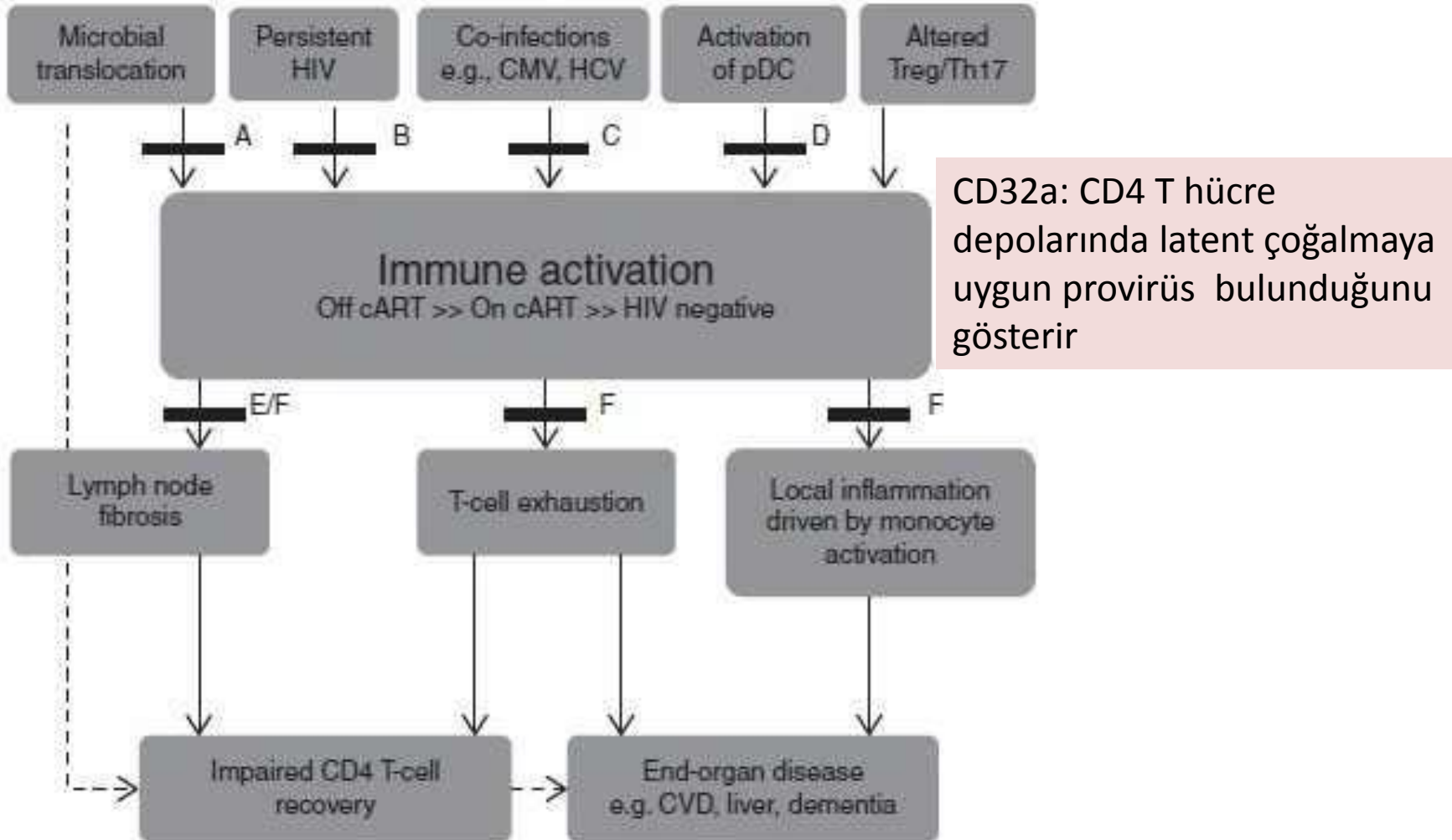


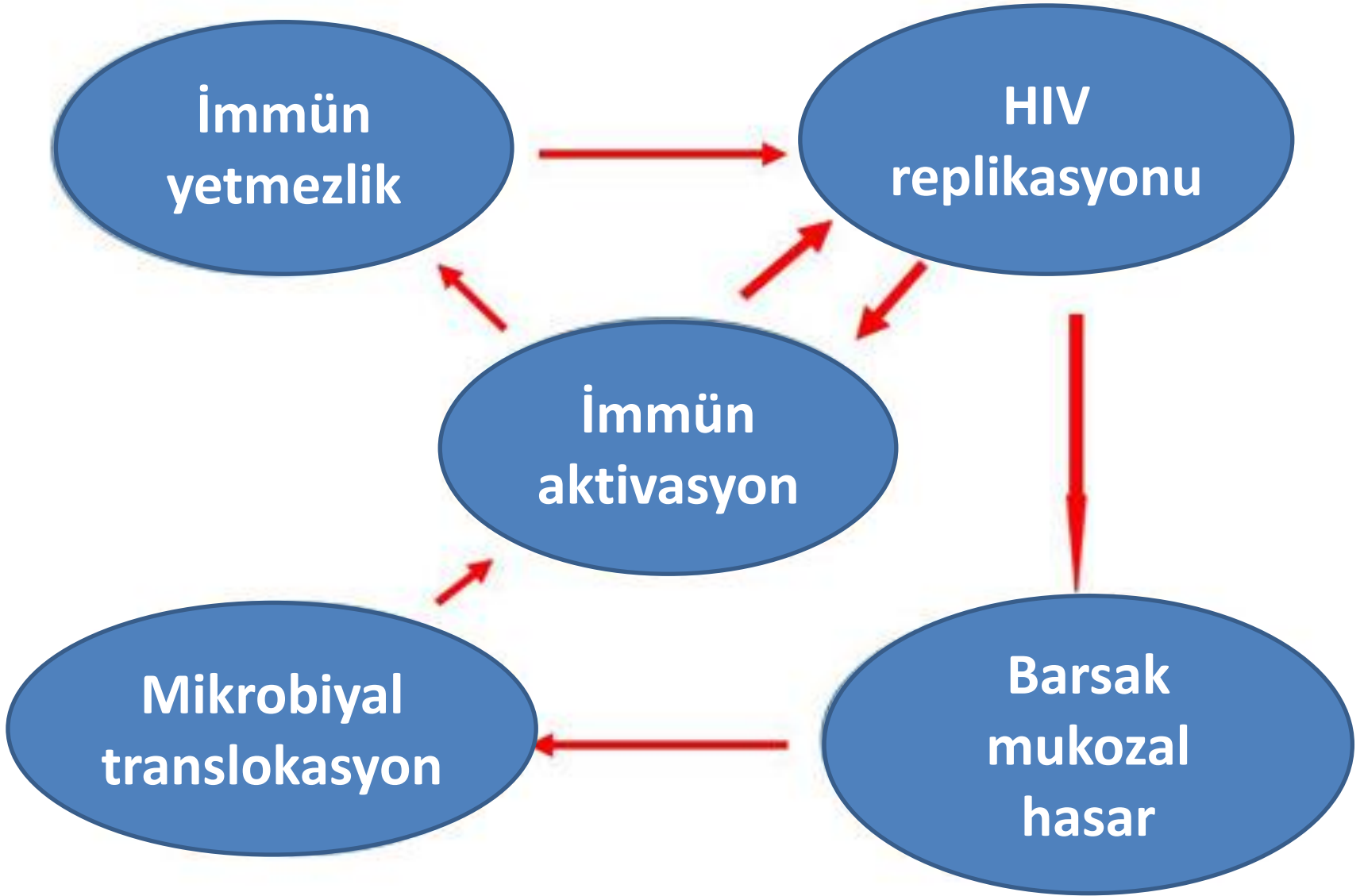
Lenfoid dokuda adaptif ve doğal bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonu, HIV patogenezi yönetir.



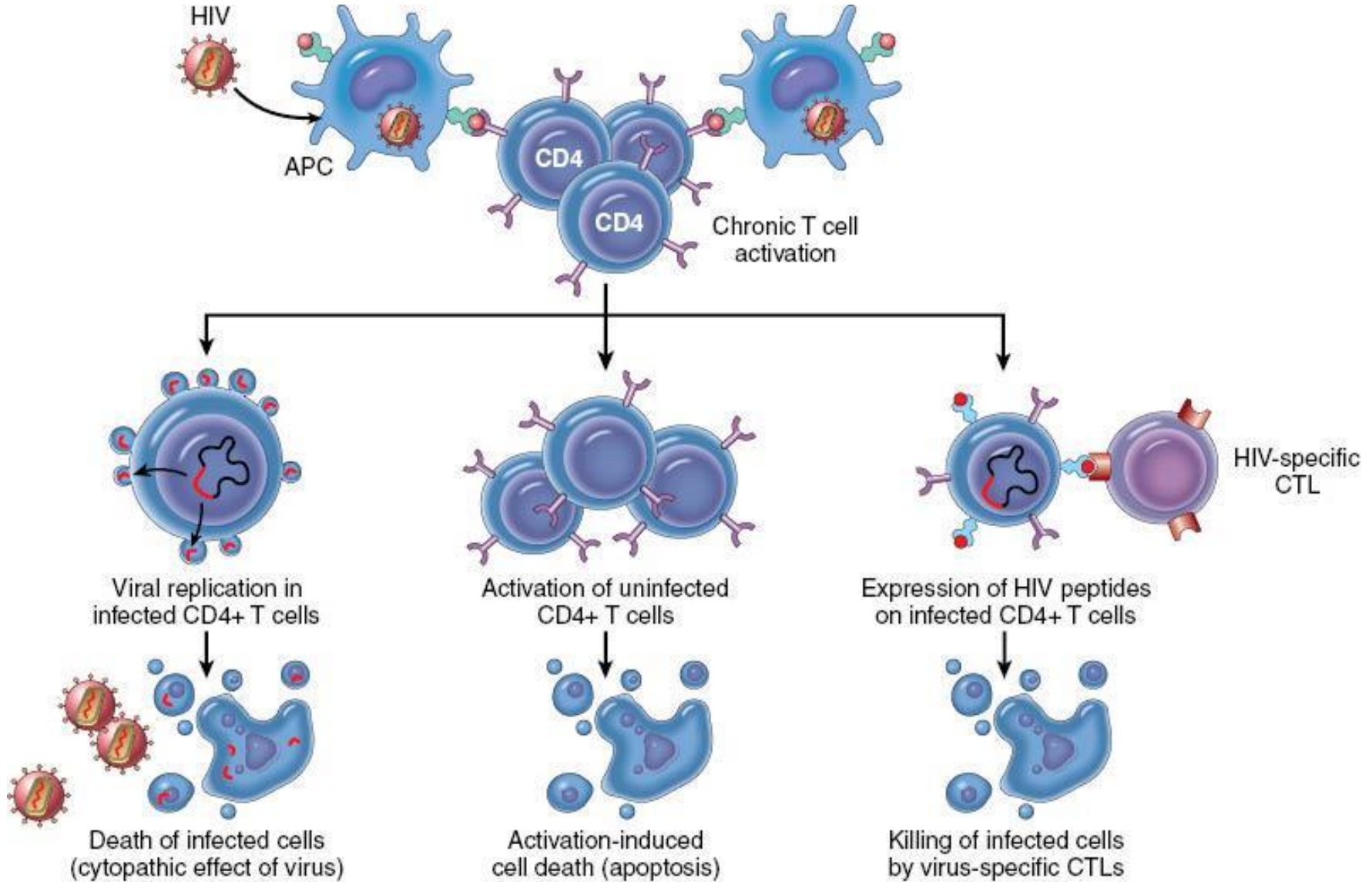
Hastalığın ilerlemesini gösteren immün aktivasyon markerları

- Hücre yüzeyinde aktivasyon markerları ekspre edilir: CD69, CD25 ve MHC sınıf II, CD38, gibi.





HIV enfeksiyonunda CD4 T hücre azalmasının mekanizması



CD4⁺ T-hücre azalmasının mekanizmaları (1)

Direk etki

- Hücre ölümü (lisis, sinsityum oluşumu,...)

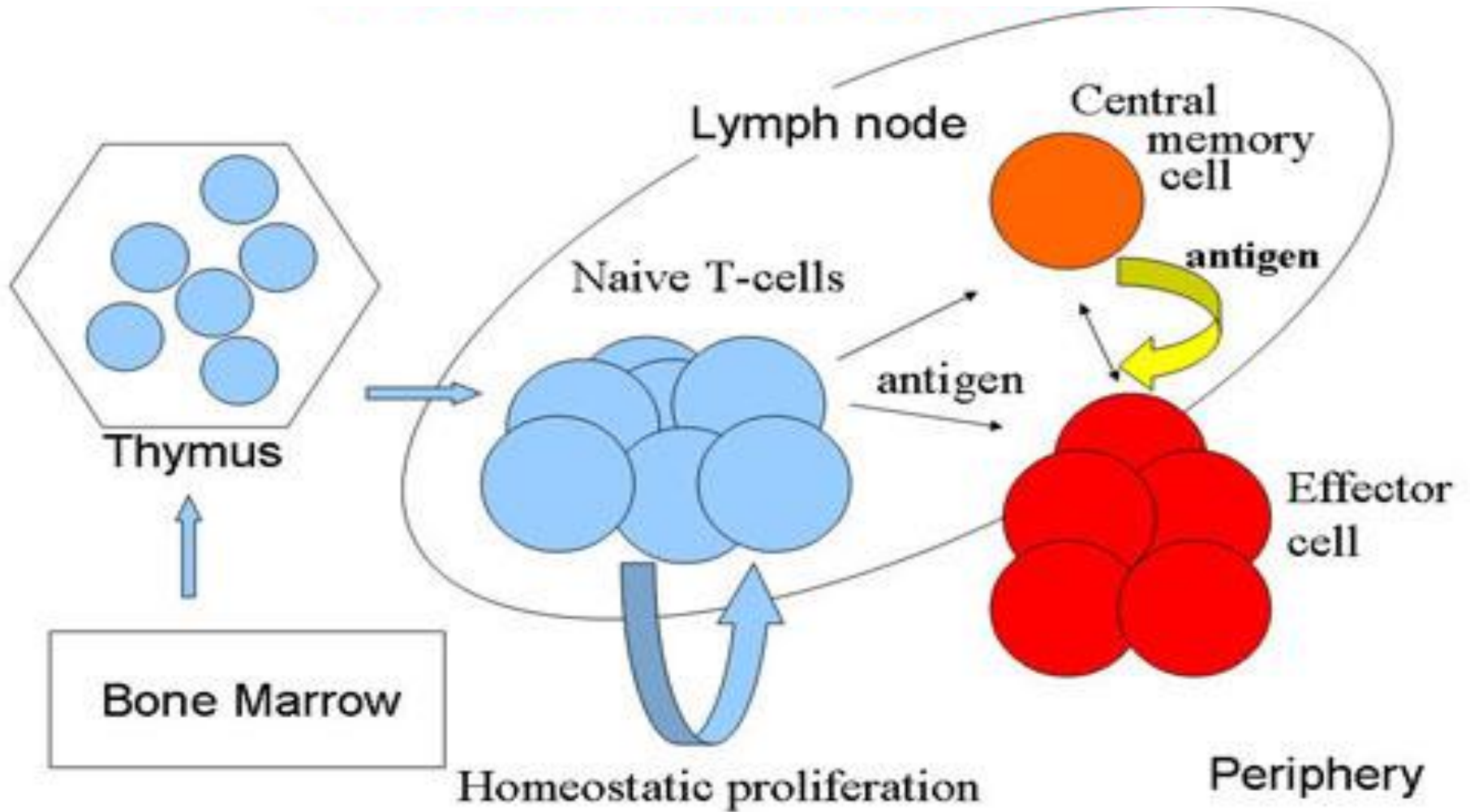
İndirek etki

- Apoptoz
- Lenfosit turnover
 - Destrüksiyon hızı ile bağlantılı olarak CD4 T hücresi rejenerasyonundaki bozukluk
- Efektör fonksiyonlarında azalma
- T hücre anerjisi: Çözünmüş HIV proteinleriyle temas sonucu T hücre bölünmesi engellenir ve klonal genişlemesi baskılanır

CD4⁺ T-hücre azalmasının mekanizmaları (2)

- HIV'in indüklediği immün aktivasyon (infekte ve masum hücrelerin öldürülmesi)
- Otoimmün cevaplar
- Üretim azalması
 - HIV ile baskılanan hematopoez
 - ✓ CD34+ kök hücrelerin infeksiyonu
 - ✓ CD34+ hücrelerin yaşam ve klonlaşma yeteneğinin bozulması
 - Timus hasarı: Timopoezin baskılanması
 - Lenf bezlerinde hasar
- Yeniden dağılım

T-hücre homeostazı



CD8 hücre anormallikleri

- Primer infeksiyon sonrasında ve latent periyod boyunca yüksek kalmaya devam eder.
- CD4 azalması karşısında, toplam T hücrelerinin normal bir aralıkta tutulmasından sorumlu olan homeostatik mekanizma, CD4'ün yerine geçer ve CD8 lenfositözuna yol açar
- Hastalığın erken evresinde bulunan CD8 CTL'lerin HIV'e özgü klonları ileri dönemlerde ortadan kalkar
- İlerlemiş dönemde önemli oranda azalır


Hücresel aktivasyonun etkileri (1)

- Sessiz fakat virüsle infekte olmuş CD4 T hücreleri transkripte başlar ve viral yayılımı daha verimli hale getirir
- Hücresel aktivasyon, HIV için reseptörlerin ekspresyonunu indükler
- Kronik aktivasyon, CD4, CD8 ve B hücrelerinin programlanmış hücre ölümü (apoptoz) 'ne neden olur
- T lenfositler yüksek oranda aktivasyon markerları sentezler
- IL-6, TNF reseptörleri ve koagulasyon markerlarının (D-dimer) tedavi alan HIV hastalarında mortalite tahmininde kullanılabilir.

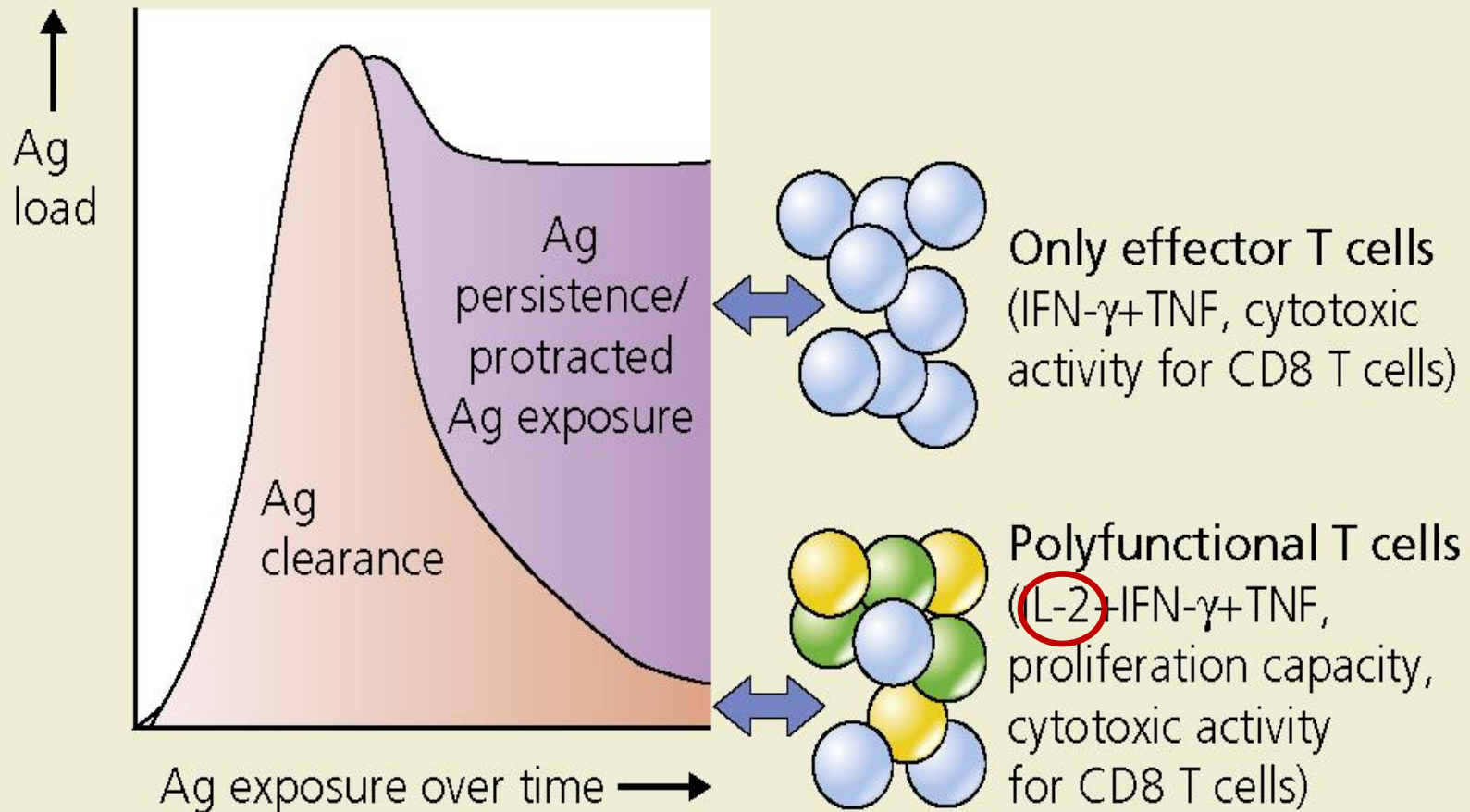
Hücresel aktivasyonun etkileri (2)

- Viral ekspresyon ve hücresel aktivasyonun regülasyonunu artırır
- Otoimmün fenomeni başlatır
- Geniş antijen spektrumuna karşı baskılanmış immün cevap oluşur
- Koinfeksiyonlar (Tbc, CMV, vb.) aynı zamanda viral çoğalmaya neden olur
- Sitokinlerin salımında önemli artış

HIV infeksiyonunda sitokinler

- T helper hücreleri salgıladıkları sitokinlere göre TH-1 ve TH-2 olarak sınıflandırılır
- TH-1 tipinde salgılanan IL-2 ve IFN alfa ve beta, hücre aracılı immün yanıtı desteklemektedir
- TH-2 tipinde humoral bağışıklık cevabını destekleyen IL-4, IL-5 ve IL-10 salgılanır.
- IL-10 hastalık ilerlemesini artırıyor
- TLR7 hastalık ilerlemesini artırıyor
- TH-1 cevabı baskın olan bireyler daha uzun yaşar.
- AIDS evresinde TH-1  TH-2

The relationship between control of HIV replication and functional profile of virus-specific CD4 and CD8 T-cell responses



HIV'de B hücre aktivasyonu

- B hücre regulasyonu bozular.
- Dolaşımda B hücre sayısı azalır
- Anormal aktivasyon ve immünoglobulin, IL-6 ve TNF-alfa sekresyonu
- Antijen stimülasyonu için B hücre hasarı
- HIV kendisi direkt B-hücre stimülasyonu yaparak hipergamaglobulinemi
- Sık görülen bakteriyel patojenlere karşı yeterli humoral bağışıklık oluşmaz
- Otoantikorlar oluşur

Monosit makrofaj aktivitesi

- HIV infeksiyonunda dolaşımdaki monositlerde virüs nadiren bulunur
- HIV doku makrofajlarında çoğalabilir.
- HIV'in monosit-makrofajlara sitopatik etkisi az
- Antijen sunumu, kemotaksis, IL-1 salınımı ve T hücre yanıtının uyarılmasında olduğu gibi fonksiyonları bozular.

Humoral immün cevap

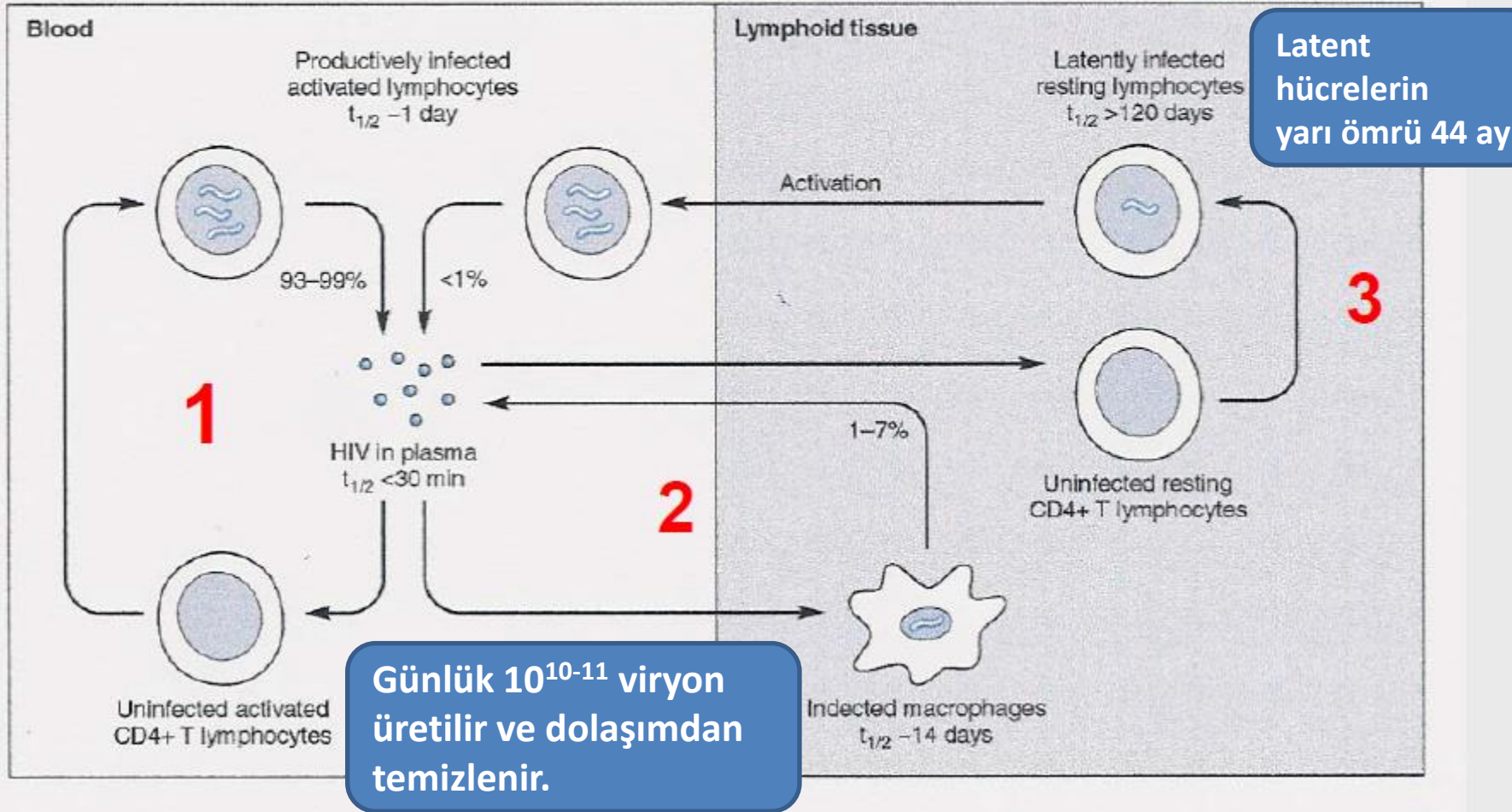
- Primer viremi ile oluşan sitotoksik T lenfosit cevabını takiben nötralizan antikorlar oluşur
- HIV'in çeşitli epitoplarına karşı antikorlar oluşur.
- Nötralizan antikorlar, Env glikoproteinindeki korunmuş epitoplara karşı tanımlanmış
- Gp120'nin aşırı glikolizasyonu immünojenitesini azaltır
- HIV antikorları tanıda kullanılır
- NK hücrelerine bağlandıktan sonra antikora bağımlı hücrel sitotoksisiteye aracılığı ile koruyuculuk sağlayabilir

Ekstraselüler veziküller ve HIV

- İnfeksiyonun yayılması
- İnfektiviteyi artırması
- Bağışık yanıtları değiştirmesi
- Latent viral stokları aktive etmesi

HIV infeksiyonunun viral dinamikleri

1. Aktive T lenfositlerde replikasyon
2. Makrofajlarda replikasyon
3. CD4 T lenfositlerde latent infeksiyon

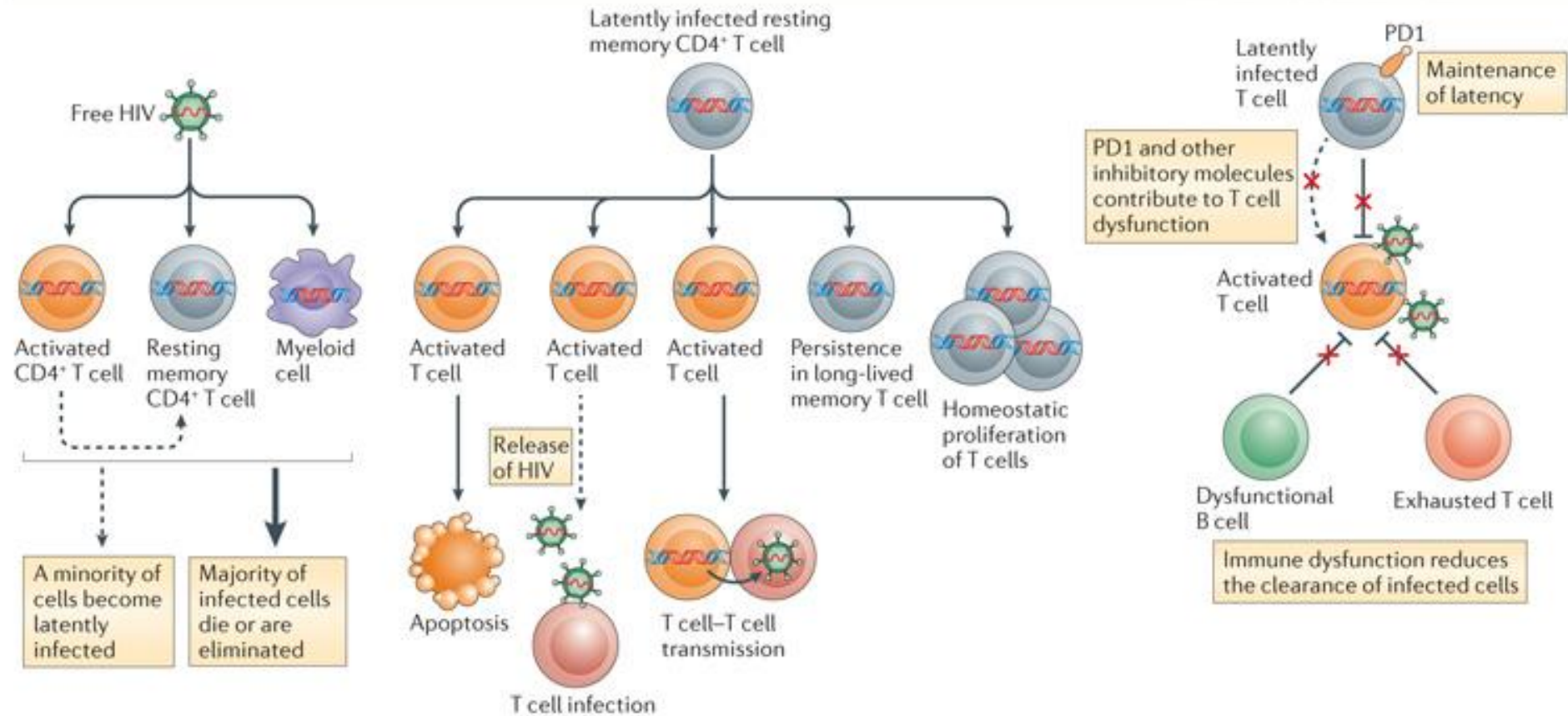


HIV persistansının mekanizması

Establishment of latency

Fate of latently infected cells

Immune dysfunction prevents clearance of infected cells



Persistan viremi nedenleri (1)

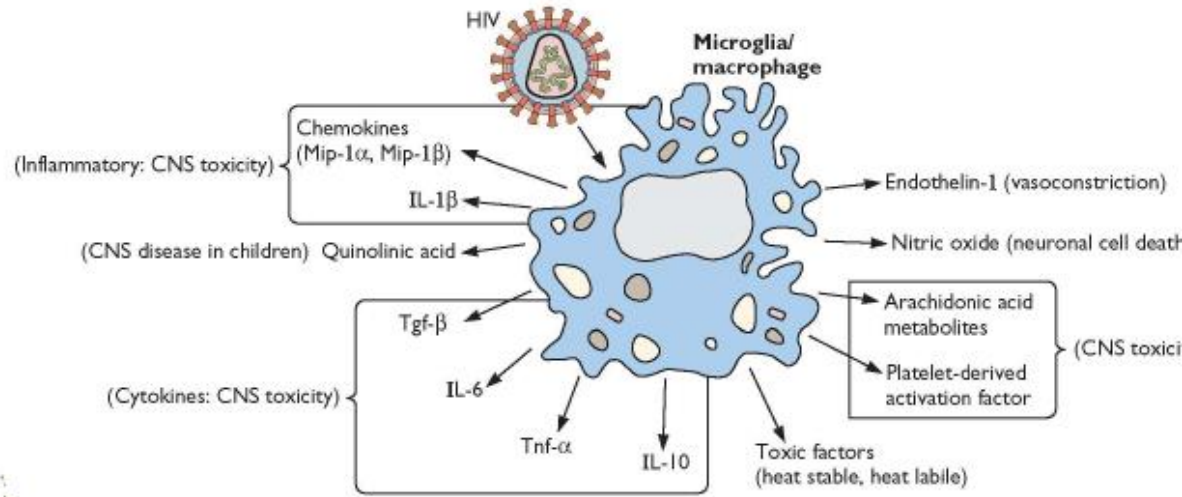
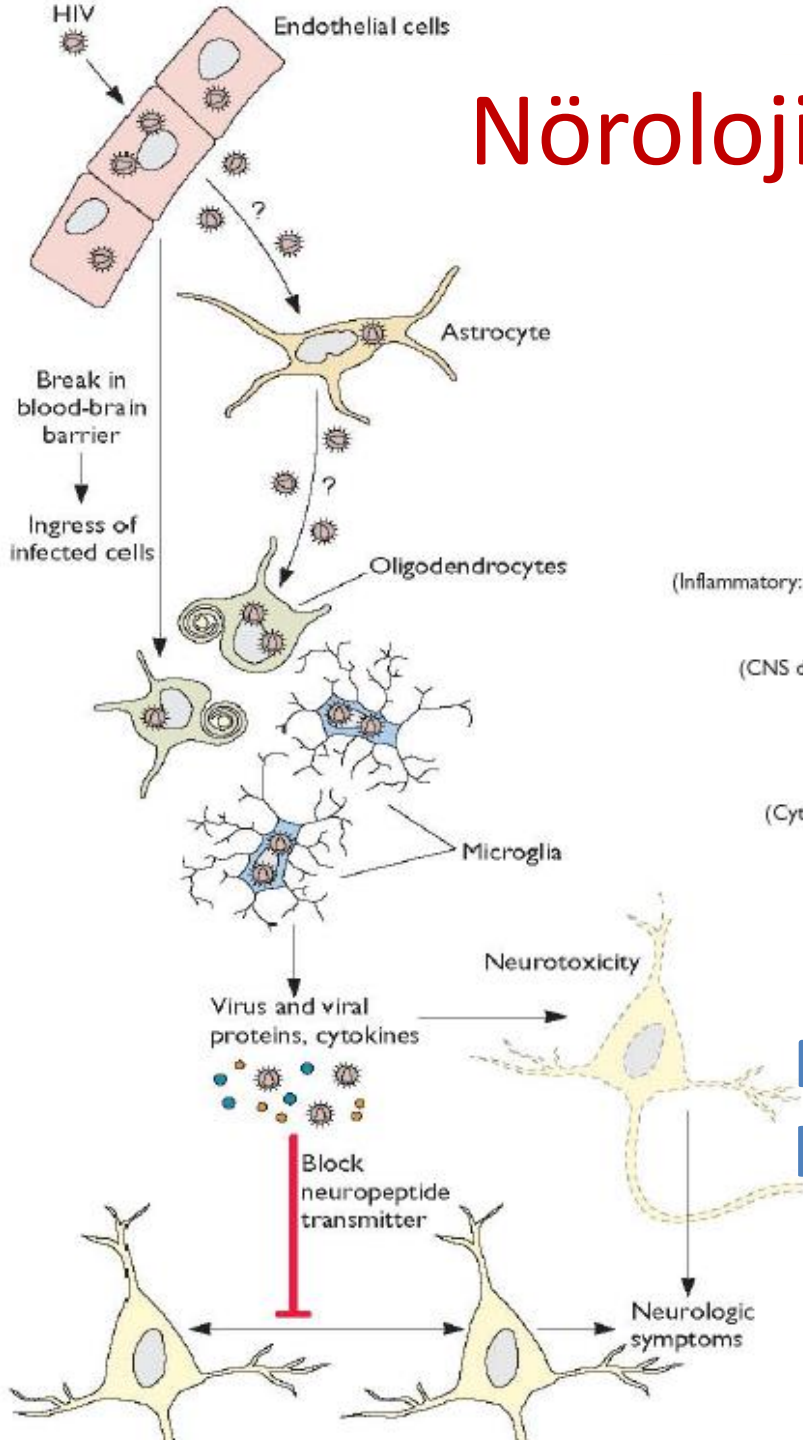
İmmün cevaba rağmen, HIV bağışıklık sisteminden kaçır;

- Yüksek viral mutasyon
- HIV, hem humoral hem de hücre aracılı bağışıklığın merkezi olan CD-4 T hücrelerine saldırır
- HIV-spesifik CD4+ T hücre klonlarının delesyonu
- Antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarının bozulması
- Latent enfekte hücrelerin geniş havuzu, virüs spesifik CTL'ler tarafından ortadan kaldırılamaz

Persistan viremi nedenleri (2)

- Aşırı antijen uyarımı ile CD8 T-lenfositlerinin tükenmesi
- Antikor dolaşımdayken lenfoid organlarda virüs bulunur.
- Hümmoral nötralizan cevap ile interferans
- HIV ile enfekte olmuş hücrelerde HLA-1 molekülünün down regülasyonu
- HIV, merkezi sinir sistemi, GIS lenfoid doku gibi antikorların yeterli ulaşamayacağı alanlarda bulunur

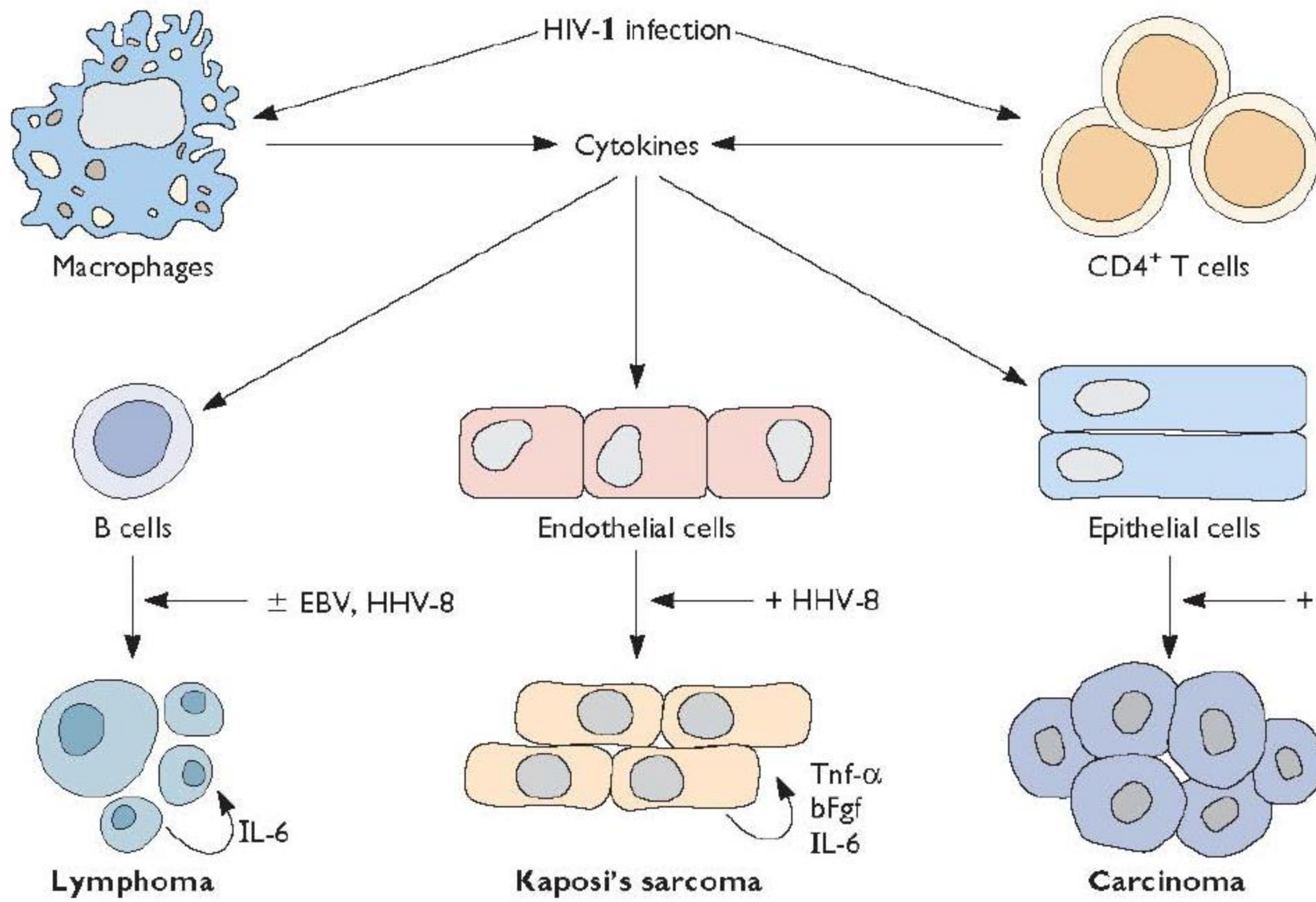
Nörolojik semptomlar



Nörolojik komplikasyonlar %30-50 hastada oluşur

HIV ve kanser

- HIV 1 infeksiyonu malignite artışına neden olur
- İmmün sistemin regulasyonunun bozulmasının indirekt etkileri
 - ✓ Uygun immün sistemin kontrolü yok
 - ✓ Yüksek sitokin salınımı uygunsuz hücre çoğalması, onkojenik virüslerin çoğalması, angionezise yol açar

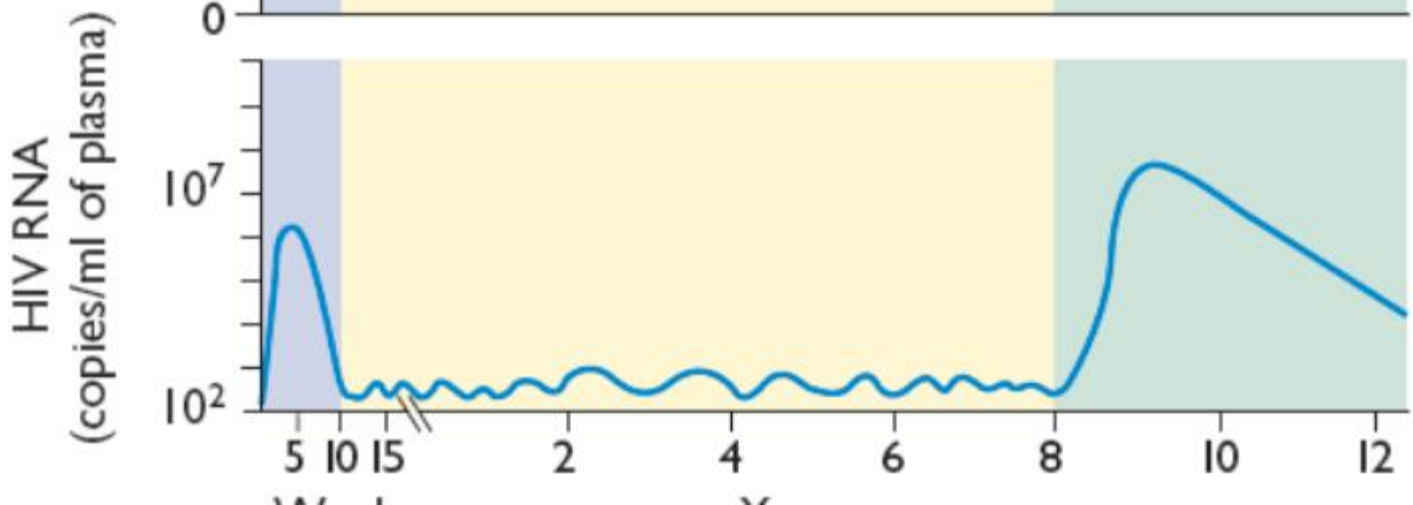
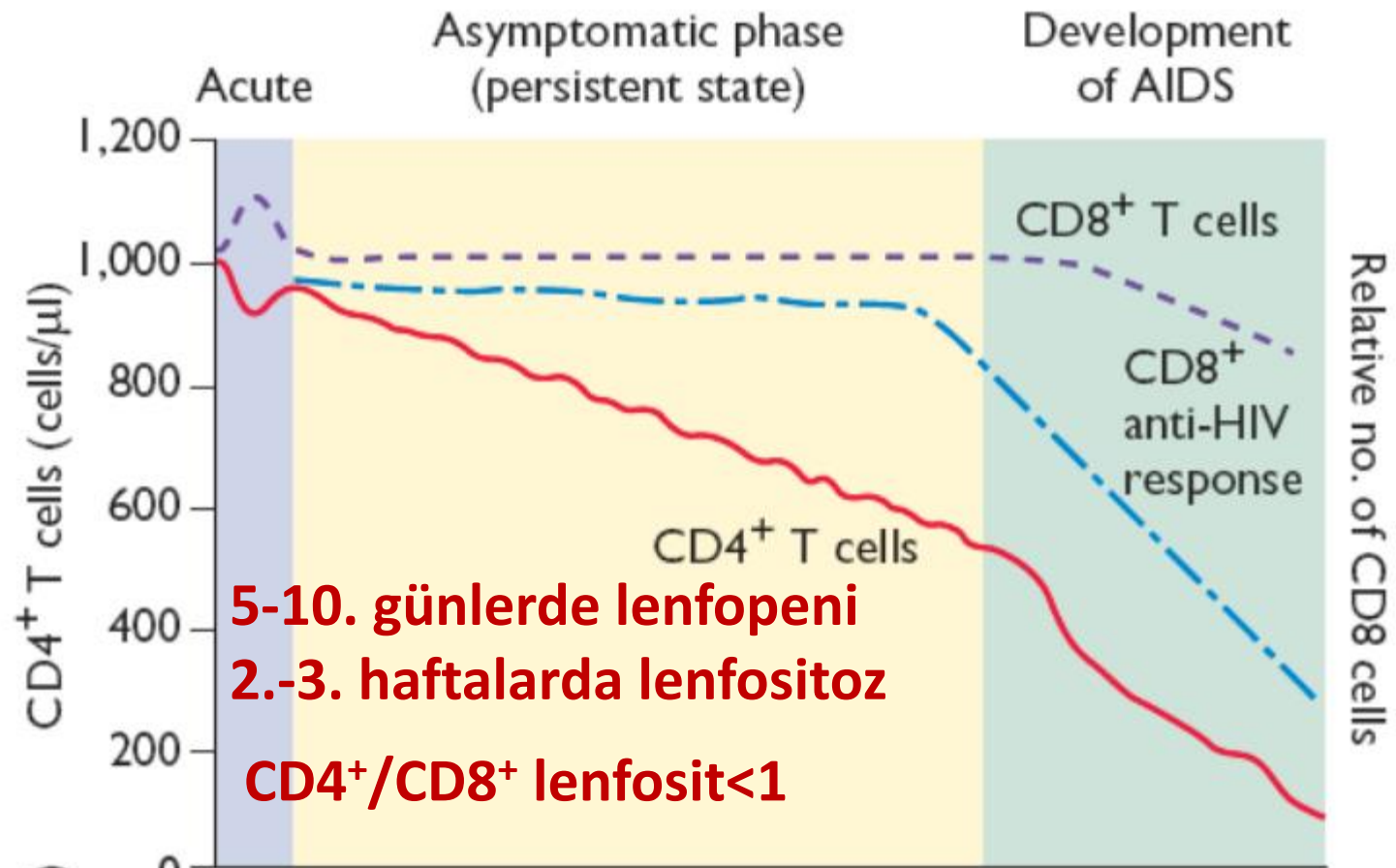


HIV infeksiyonun seyrini etkileyen faktörler

Genetic host factors	Immunologic host factors	Virologic factors
<p>HLA class I haplotype</p> <p>Mutations in chemokine receptor or ligand genes: Ø32 in CCR5 m303 in CCR5 V641 in CCR2b G801A in SDF</p> <p>Levels of β-chemokines (RANTES, MIP-1α and MIP-1β)</p>	<p>Qualitative differences in the primary immune response</p> <p>Clonal deletion of HIV-1-specific cytotoxic T cells</p> <p>Persistence of HIV-1-specific CD4⁺ T-cell responses</p> <p>Chronic immune activation</p>	<p>Extent of HIV-1 replication</p> <p>Viral phenotype (syncytium-inducing or nonsyncytium-inducing strains of HIV-1)</p> <p>Trapping of virions in follicular dendritic cell network</p> <p>Viral latency</p> <p>Size of inoculum</p>

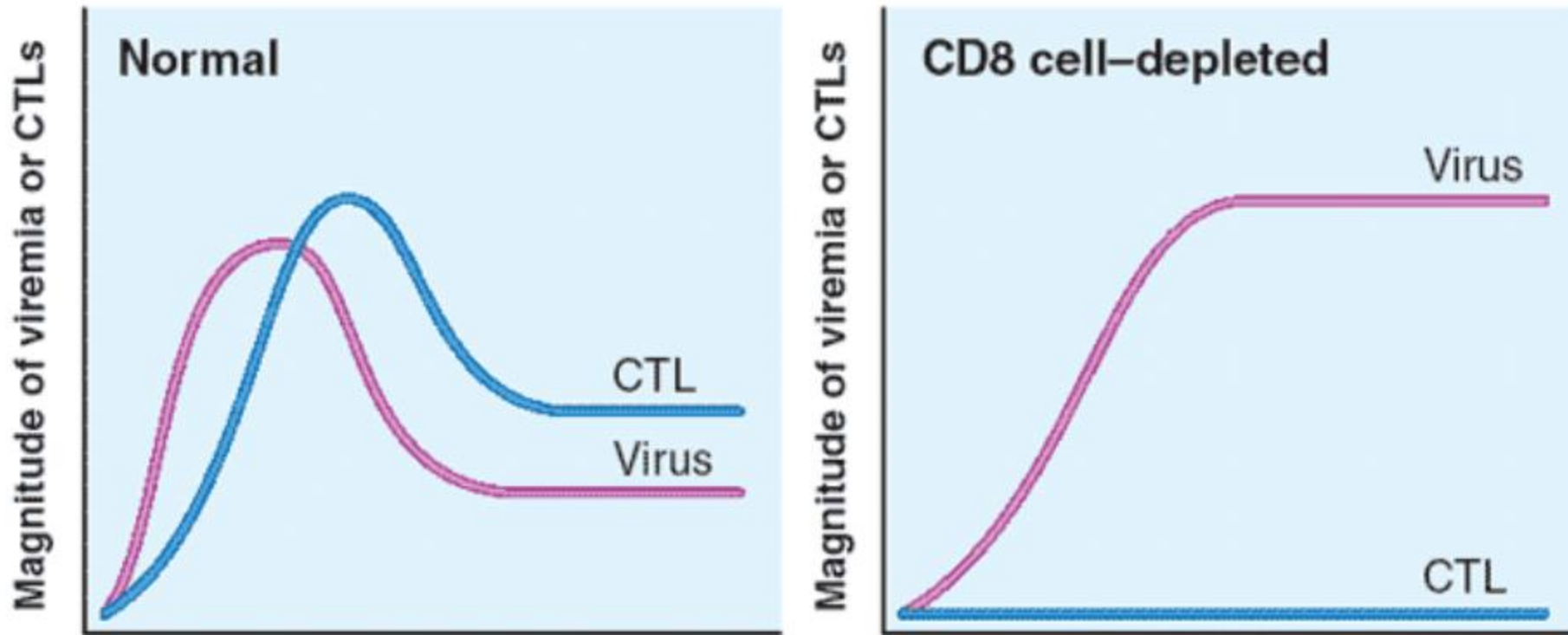
HIV İnfeksiyonu Seyri

- Primer HIV infeksiyonu
- Kronik asemptomatik evre
- AIDS



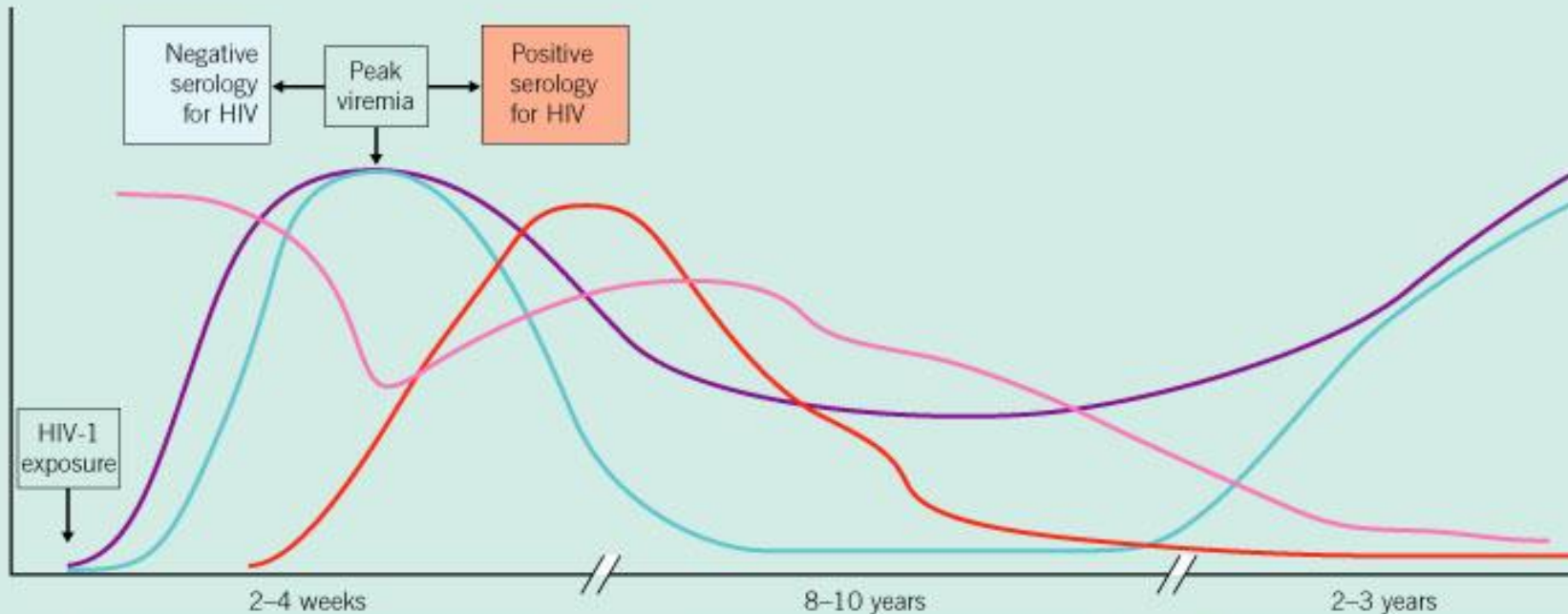
CD8 CTL HIV-1'in kontrolünde önemli

- Erken CTL yanıtı, erken vireminin düşmesi ile sonuçlanır
- CD8 T hücrelerin makaklarda uzaklaştırılması



KINETICS OF VIRAL LOAD AND IMMUNE RESPONSE DURING THE PHASES OF HIV-1 INFECTION

Levels of viral load and immune response



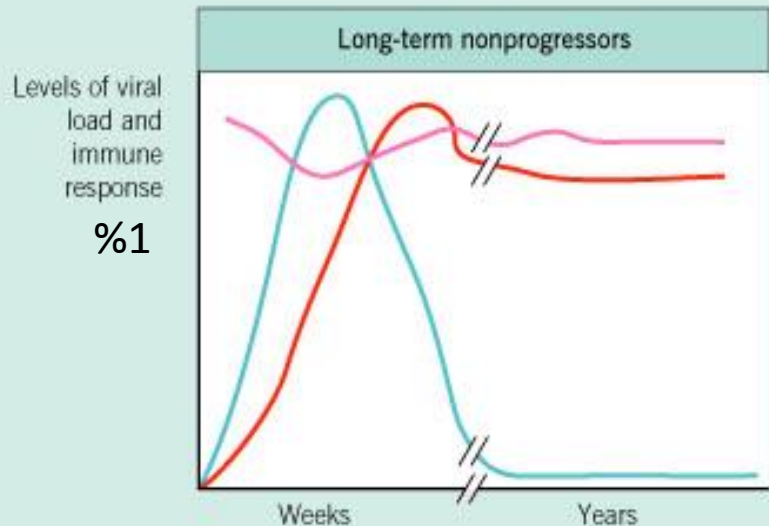
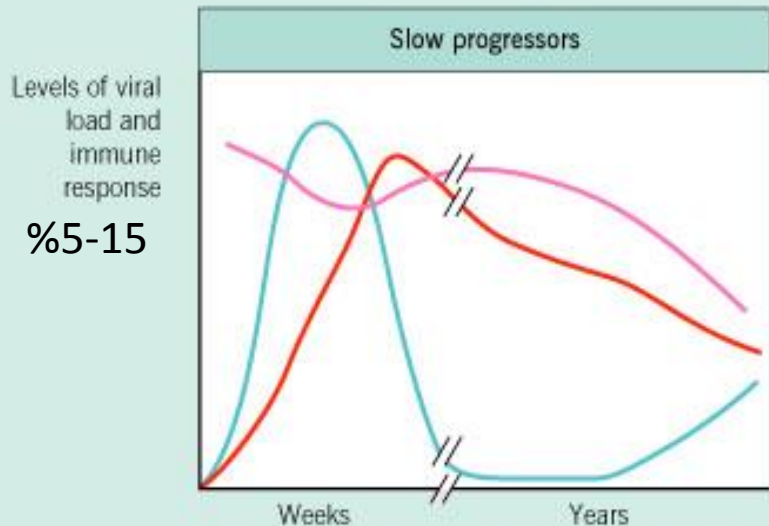
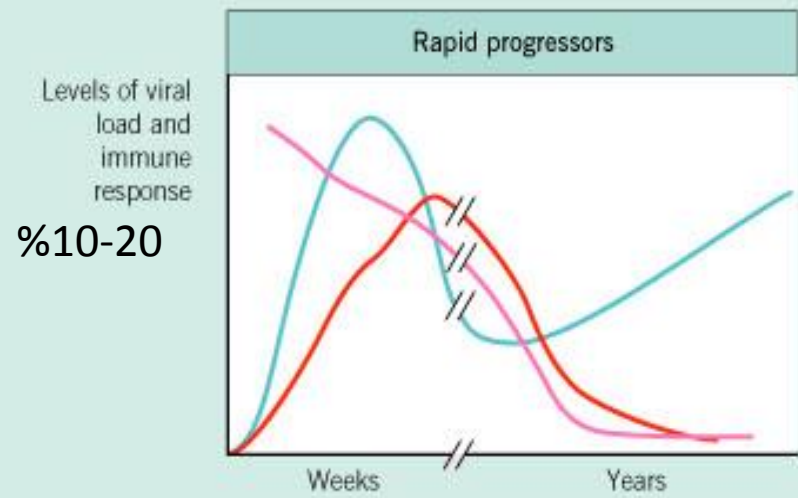
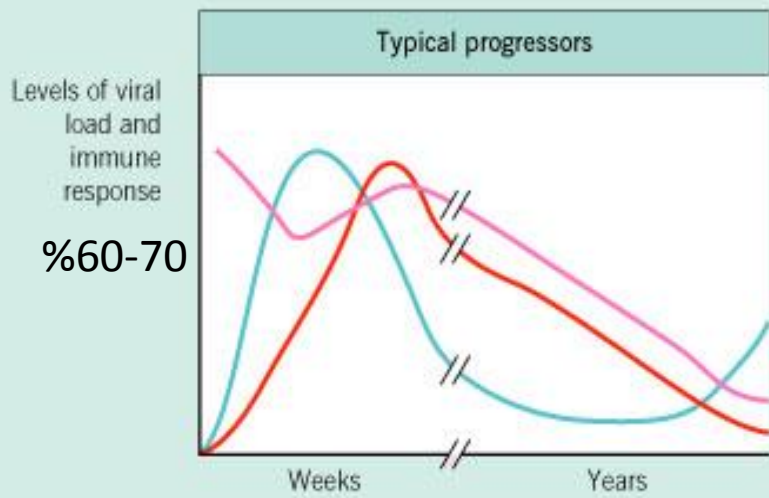
Acute clinical syndrome	
Symptoms	% of patients
Fever	80-90
Fatigue	70-90
Rash	40-80
Headache	32-70
Lymphadenopathy	40-70
Pharyngitis	50-70
Arthralgia	5-70
Myalgia	50-70
Night sweats	50
Gastrointestinal symptoms	30-60
Aseptic meningitis	24
Oral or genital ulcers	5-20

Phase of clinical latency
Late appearance of constitutional symptoms

Overt AIDS
Severe constitutional symptoms
Opportunistic infections
Neoplasms



CHANGES IN VIRAL LOAD, CD4+ T CELLS AND IMMUNE RESPONSE IN THE DIFFERENT NATURAL COURSES OF HIV-1 INFECTION



— Viremia — Immune response — CD4+ T lymphocytes

Elite HIV controller

- ART olmadan >10 yıl süre saptamaz viral yük (50 kopya/ml) ve normal CD4 sayısı devam eden olgular
- Yaklaşık 1/300 infekte vaka
- HLA tipi (özl. HLA B57 ve B27) ve Gag'a karşı T hücre (CD4 ve CD8) cevabı
- Persistan viremi (1-30 kopya/ml)

HIV infeksiyonlu “Long-term Nonprogression/Elite controller” kabul edilen hastalarda olası mekanizmalar

Konak Genetik Faktörler

- HLA tip
- Kemokin reseptör CCR5’de heterozigosit 32-bp delesyon
- Mannoz-bağlayan lektin alelleri
- Tümör necrosis faktör c2 mikrosatellit alelleri
- Gc vitamin D–binding faktör alelleri

HIV enfeksiyonlu “Long-term Nonprogression/Elite controller” kabul edilen hastalarda olası mekanizmalar

Konak İmmün cevap faktörleri

- Etkif CTL cevapları: “polifonksiyonilite” çoğalma, perforin üretimi, sitotoksisite
- CD8 antiviral faktör sekresyonu
- HIV girişı koreseptörlerini bloke eden kemokin salgılaması (CCR5 için örn., MIP-1 α , MIP-1 β , and RANTES) ve CXCR4 (örn., SDF-1))
- Fonksiyonel lenfoid doku mimarisinin korunması

Virolojik Faktörler

- Zayıflatılmış HIV suşlarıyla oluşan enfeksiyon

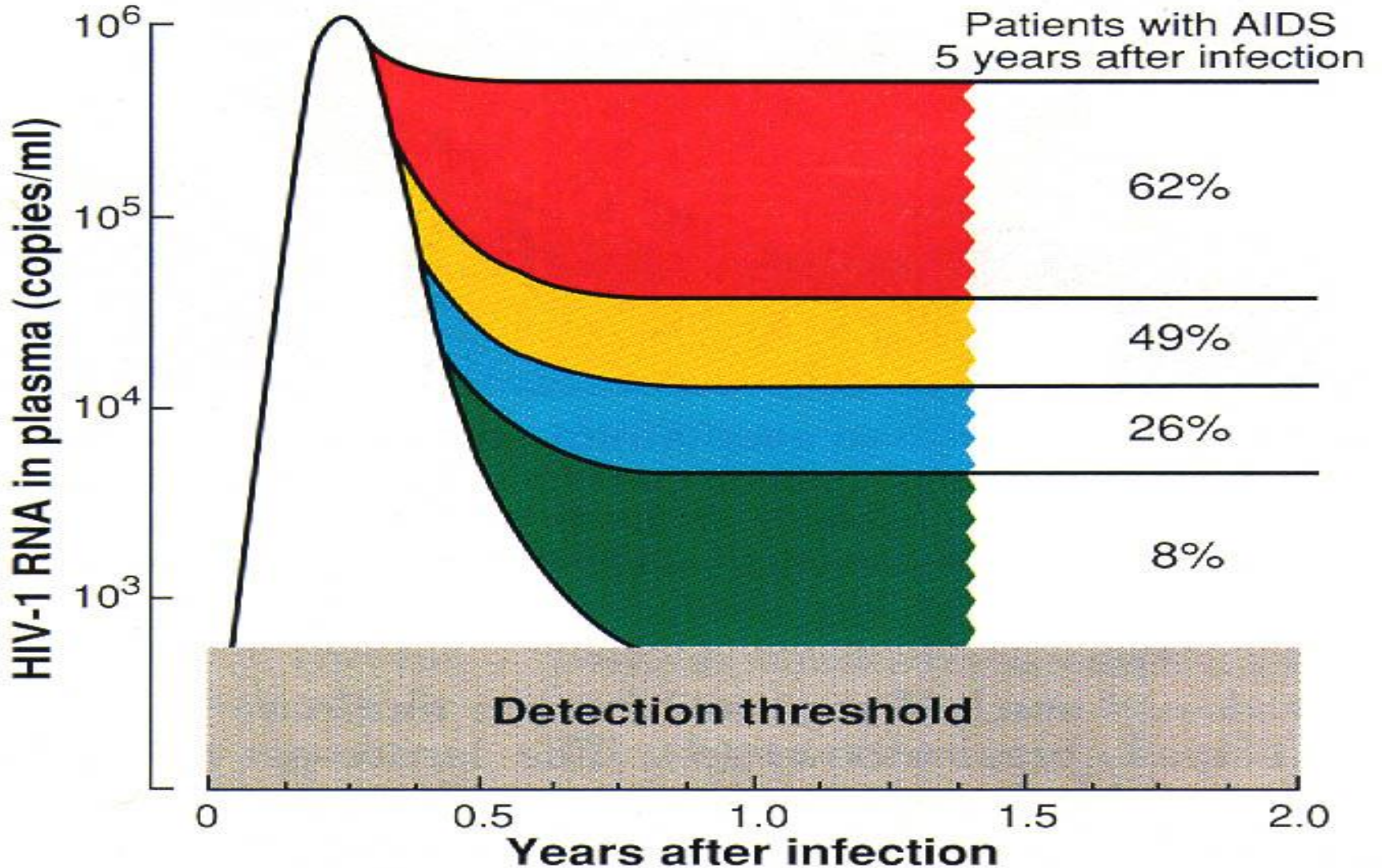
Primer HIV İnfeksiyonu

- Genellikle virüs ile temastan 1-6 (ort 2-4) hafta sonra başlar.
- Yaklaşık % 40-90 (%70) hastada semptomatik seyreder.
- Klinik tablo birkaç günden 10 haftaya kadar devam edebilir fakat genel olarak 14 günden kısa sürer.
- Enfeksiyonun immünopatogenezinde anahtar dönem primer HIV enfeksiyonu dönemidir.

Prognostik faktörler

- Akut infeksiyon döneminde retroviral sendrom;
 - ✓ 14 günden uzun sürmüş ise
 - ✓ Klinik belirtilerin şiddeti fazlaysa
 - ✓ SSS tutulumu varsa
 - ✓ Viral fenotip: Sinsityum oluşturmeyen suşların oluşturduğu infeksiyonda hastalığın ilerlemesi daha yavaş
- Eğer kan transfüzyonu gibi yüksek viral yük ile bulaş olmuşsa, asemptomatik dönemin kısa sürmesi beklenir.
- **Viral set point yaklaşık 3-6 ay sonra stabil seviyeye ulaşır**
- Kronik asemptomatik dönemde ölçülen plazma HIV yükü prognozu belirler.

HIV RNA seviyesi AIDS'e ilerleyiş hakkında tahminde bulundurabilir



Primer HIV İnfeksiyonu

Semptom ve bulgu	Hasta sayısı (n, 209)	Sıklık (%)
Ateş	200	96
Adenopati	154	74
Farenjit	146	70
Döküntü	146	70
Miyalji veya artralji	112	54
Trombositopeni	94	45
Lökopeni	80	38
Diyare	67	32

Primer HIV İnfeksiyonu

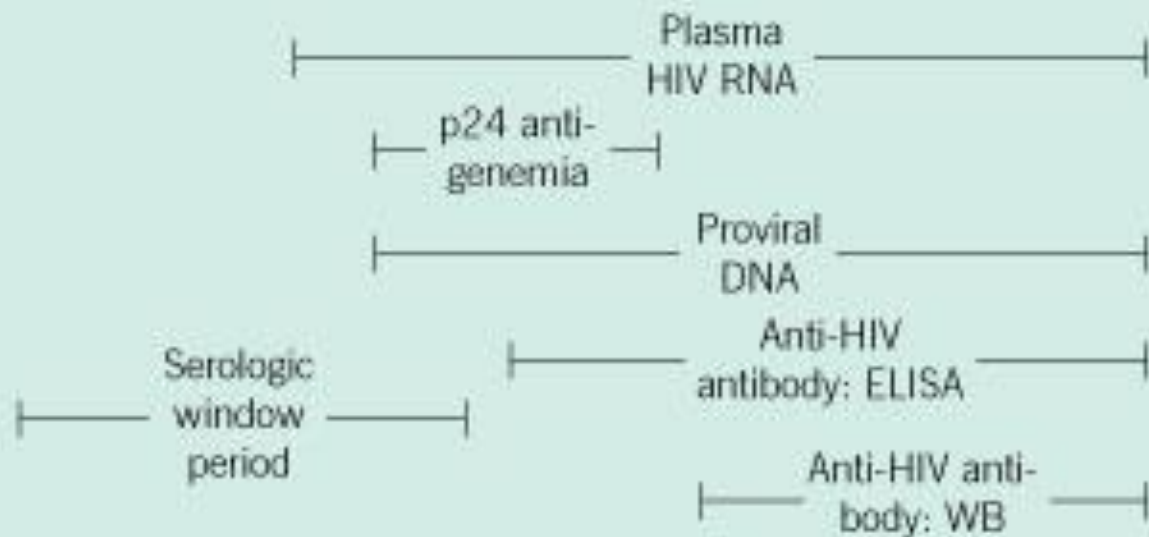
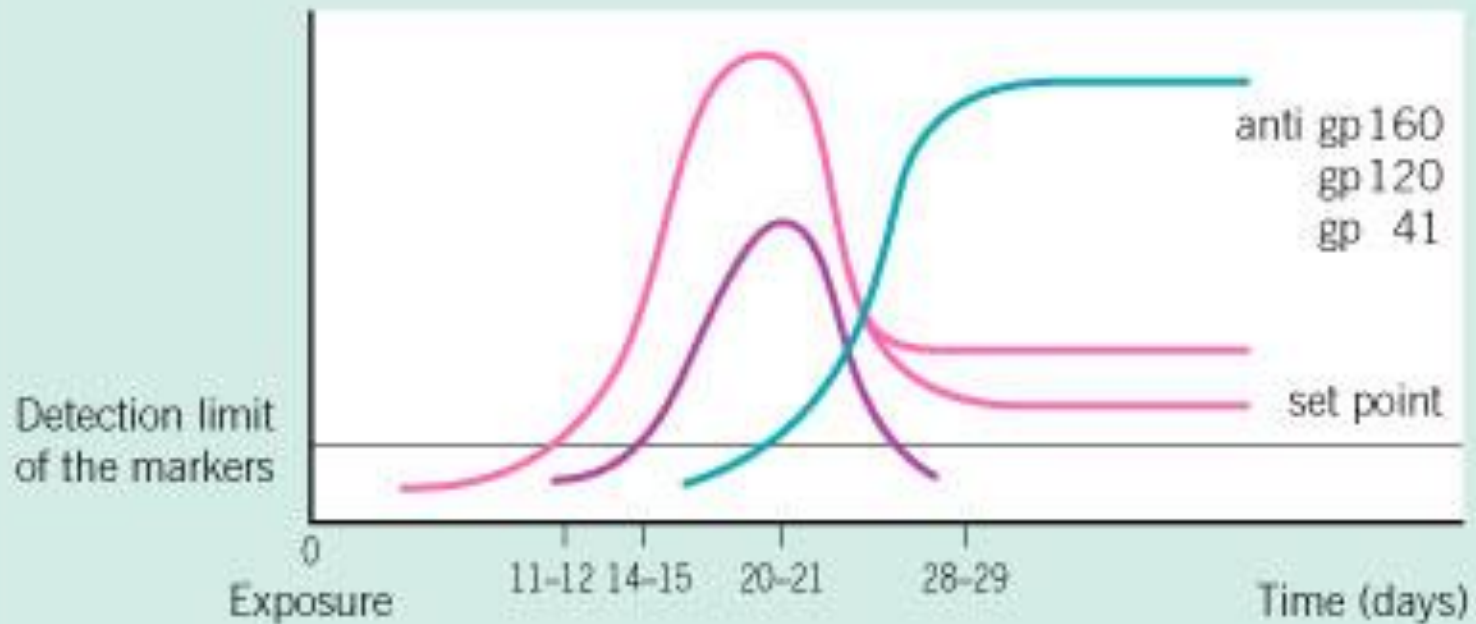
Semptom ve bulgu	Hasta sayısı (n, 209)	Sıklık (%)
Baş ağrısı	66	32
Bulantı, kusma	56	27
Aminotransferaz seviyelerinde artış	56	27
Hepatosplenomegali	56	27
Oral kandidoz	24	12
Nöropati	13	6
Ensefalopati	12	6

✓ Temas öyküsü

✓ p24 antijen testi veya

✓ >50.000 kopya/ml plazma virüs yükü

Primer HIV infeksiyonun viral markerleri



Kronik asemptomatik evre

- Persistan jeneralize lenfadenopati
- CD4 sayısı düşmeye devam eder.
- CD4 sayısı genellikle $500/\text{mm}^3$ 'ün üstündedir.

Akkiz immün yetmezlik sendromu

CD4 sayısı veya oranına göre HIV enfeksiyonunun sınıflaması

Yaşa göre CD4 T lenfosit sayısı

	<1 yaş		1-5 yaş		≥6 yaş	
Evre	hücre/ μ L	%	hücre/ μ L	%	hücre/ μ L	%
Evre 1	≥1,500	≥34	≥1,000	≥30	≥500	≥26
Evre 2	750–1,499	26–33	500–999	22–29	200–499	14–25
Evre 3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

T lenfosit alt gruplarının normal değerleri

- ✓ Yardımcı / CD4 + hücre sayısı = 400-1600 (%25-65)
- ✓ Baskılayıcı / CD8 + hücre sayısı= 150-1000
- ✓ Her bir CD8'e 1-2 CD4 olmalı

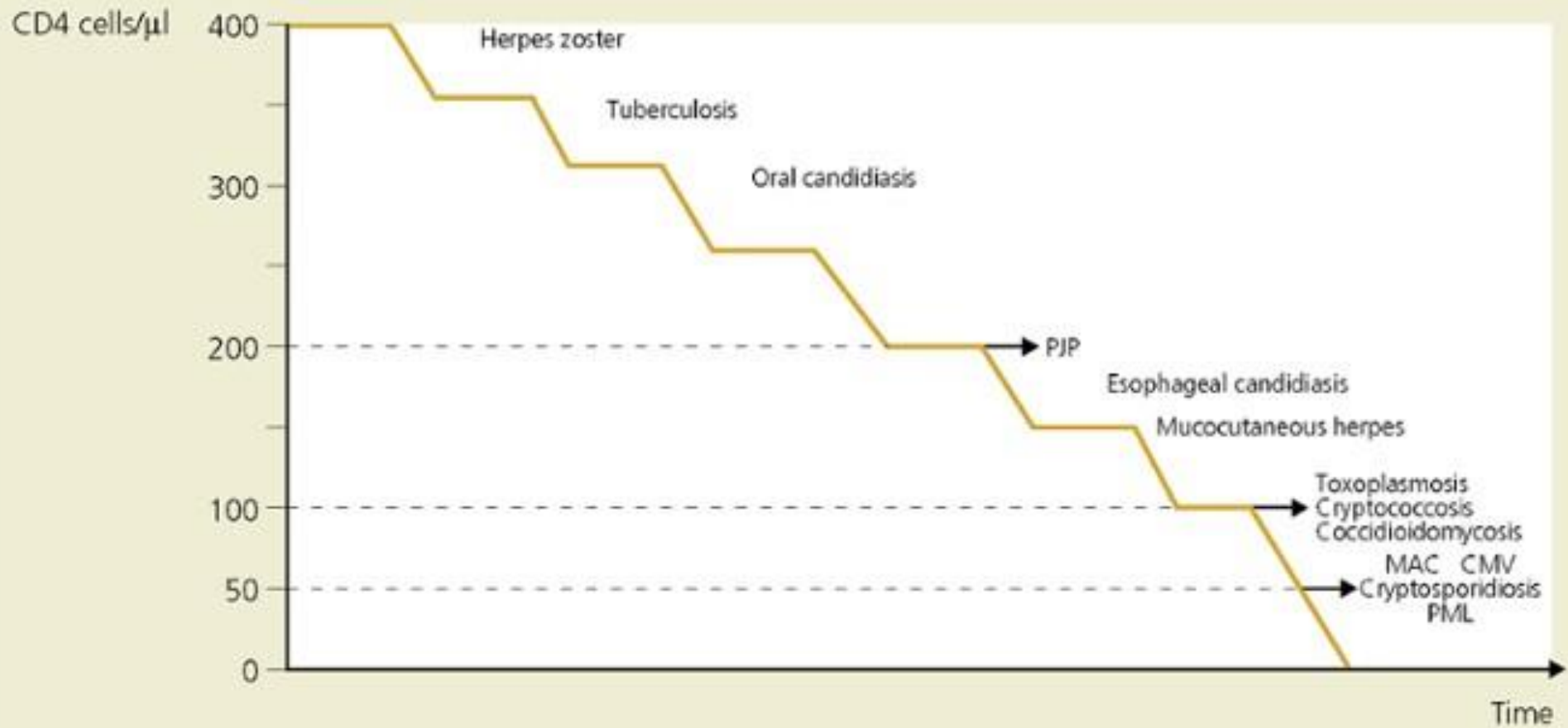
CDC, 2014

HIV enfeksiyonu sınıflama sistemi

Evre	Laboratuvar kanıtı	Klinik kanıtı
Evre 0	Doğrulanmış HIV testinden önceki 180 gün içindeki negatif veya tanımlanmamış HIV testi veya negatif veya tanımlanmamış HIV testinden 0-180 gün önce veya sonraki p24 antijeni veya HIV RNA/DNA varlığı (erken HIV enfeksiyonu)	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 1	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre / mm^3 veya CD4 T lenfosit yüzdesi ≥ 26	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 2	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre / mm^3 veya CD4 T lenfosit yüzdesi 14-25	Gerekli değil (fakat AIDS tanımlayıcı hastalık olmayacak)
Evre 3	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre / mm^3 veya CD4 T lenfosit yüzdesi <14	veya AIDS tanımlayıcı hastalık bulunması
Bilinmeyen evre	HIV enfeksiyonun laboratuvar tanısı var ve CD4 T lenfosit sayısı veya yüzdesi ile ilgili bilgi yok	ve AIDS tanımlayıcı hastalığın varlığı konusunda bilgi yok

CD4 (+) T lenfosit sayısı ve fırsatçı enfeksiyonlar

Association between opportunistic infections and CD4⁺ cell count



HIV sınıflama (CDC)

Klinik kategoriler

	A	B	C
CD4 hücre sayısı	Asemptomatik, Akut HIV/PGL	Semptomatik	AIDS ind.hast.
1. $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
2. $200-499/\text{mm}^3$	A2	B2	C2
3. $< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

A3, B3, C1-3 kategorisindeki tüm hastalar AIDS evresindedir

Kategori A

- Asemptomatik HIV infeksiyonu
- Persistan jeneralize LAP
- Akut retroviral sendrom

Kategori B

- Basiller anjiomatozis
- Orofarengeal veya rekürren vulvovajinal kandidiazis
- Servikal displazi/servikal karsinoma in situ
- Konstitusyonel semptomlar (38.5°C ateş, ≥1 ay ishal)
- Oral saçlı lökoplaki

Kategori B

- Herpes zoster (en az iki atak veya birden fazla dermatom)
- İdiopatik trombositopenik purpura
- Listeriyoz
- Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tuboovaryan abse ile komplike olmuş)
- Periferik nöropati

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi
- Kaposi sarkomu
- Ösefagiyal kandidiyaz
- Dissemine veya ekstrapulmoner MAC
- CMV hastalığı (KC, dalak veya lenf nodu hariç)
- CMV retiniti (görme kaybıyla birlikte)

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- HIV ensefalopati
- HSV hastalığı (1 aydan uzun süren kronik ülser(ler), bronşit, pnömoni, veya ösefajit)
- Kronik intertisyel kriptosporidiyoz(>1 ay süre)
- İmmunoblastik lenfoma
- Bronş, trakea veya akciğer kandidiyaz
- *Mycobacterium tuberculosis* (pulmoner/ekstrapulmoner)

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- Ekstrapulmoner histoplazmozis
- Burkitt lenfoma
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Primer beyin lenfoması
- Kronik isosporiazis (>1 ay)
- İnvaziv servikal kanser
- Beyinde toksoplazmoz
- Rekürren salmonella (nontifoidal) septisemi

Kategori C (AIDS indikatör hastalıklar)

- Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiyomikoz
- Dissemine yada ekstrapulmoner histoplazmoz
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni
- Ekstrapulmoner kriptokokkoz
- HIV'e bağlı demans [ensefalopati]
- Tükenmişlik sendromu
- Çoklu veya tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar

DSÖ'nün HIV infeksiyonu klinik sınıflaması

HIV ilişkili semptomlar	DSÖ klinik evreleme
Asemptomatik	1
Hafif semptomlar	2
İlerlemiş semptomlar	3
Ciddi semptomlar	4

DSÖ'nün HIV infeksiyonu immünolojik sınıflaması

HIV ilişkili immünyetmezlik	Yaş ilişkili CD4 değerleri			
	<11 ay (CD4 %)	<12-35 ay (CD4 %)	<36-59 ay (CD4 %)	>5 yaş (CD4 n, %)
Yok veya önemsiz	>35	>30	>25	>500
Hafif	30-35	25-30	20-25	350-500
İleri	25-29	20-24	15-19	200-349
Ciddi	<25	<20	<15	<200 / <15

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 1**
 - ✓ Asemptomatik
 - ✓ Persistan jeneralize lenfadenopati

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 2**

- ✓ İlimli düzeyde açıklanamayan kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'undan az kayıp)
- ✓ Tekrarlayan solunum yolu infeksiyonlar (sinüzit, otitis media, farenjit gibi)
- ✓ Herpes zoster
- ✓ Dudak kenarlarında iltihap (Angular cheilitis)
- ✓ Tekrarlayan ağız ülserleri
- ✓ Papular kaşıntılı erüpsiyonlar
- ✓ Seboreik dermatit
- ✓ Fungal tırnak infeksiyonları

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 3**

- ✓ Açıklanamayan ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı)
- ✓ Bir aydan uzun süren açıklanamayan kronik diyare
- ✓ Açıklanamayan bir aydan uzun süreli persistan ateş ($>37.6^{\circ}\text{C}$)
- ✓ Persistan oral kandidoz
- ✓ Oral saçlı lökoplaki

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 3**

- ✓ Pulmoner tüberküloz
- ✓ Ciddi bakteriyel infeksiyonlar (pnömoni, ampiyem, piyomiyozit, kemik ve eklem infeksiyonları, menenjit, bakteriyemi gibi)
- ✓ Akut nekrotizan ülseratif stomatit, gingivitis, periodontit
- ✓ Açıklanamayan anemi (<8 g/dL), nötropeni ($<0.5 \times 10^9/L$), kronik trombositopeni ($<50 \times 10^9/L$)

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ HIV tükenmişlik sendromu
- ✓ *Pneumocystis jirovecii*
- ✓ Tekrarlayan ciddi bakteriyel pnömoni
- ✓ Kronik herpes simpleks infeksiyonu (1 aydan uzun süreli orolabial, genital veya anorektal tutulum veya herhangi visseral tutulum olması)
- ✓ Ösefagial kandidoz veya trakeal, bronş veya AC kandidozu
- ✓ Akciğer dışı tüberküloz

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ Kaposi sarkomu
- ✓ Sitomegalovirus infeksiyonu (retinit veya diğer organların infeksiyon)
- ✓ Santral sinir sistemi toksoplazmoz
- ✓ HIV ensefalopatisi
- ✓ Akciğer dışı kriptokokkoz (menenjit dahil)
- ✓ Yaygın nontüberküloz mikobakteriyel infeksiyon
- ✓ Progressif multifokal lökoensefalopati

DSÖ'nün adolesan ve erişkinlerde klinik HIV sınıflaması

- **Klinik evre 4**

- ✓ Kronik kriptosporidiyoz (ishal ile seyreden)
- ✓ Yaygın mikozlar (koksidioidomikoz veya histoplazmoz)
- ✓ Tekrarlayan non tifoidal Salmonella bakteriyemisi
- ✓ Lenfoma (serebral veya B-hücreli non-Hodgkin's) veya diğer solid HIV-ilişkili tümörler
- ✓ İnvaziv servikal karsinoma
- ✓ Atipik yaygın leishmanyoz
- ✓ Semptomatik HIV-ilişkili nefropati veya semptomatik HIV-ilişkili kardiomyopati

CDC ve DSÖ evreleme sistemlerinin karşılaştırılması

DSÖ evre	DSÖ T lenfosit sayısı, %	CDC evre	CDC T lenfosit sayısı , %
Evre 1 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı \geq 500 hücre/mm ³	Evre 1 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı \geq 500 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit \geq %26
Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 350-499 hücre/mm ³	Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit %14-25
Evre 3 (ileri HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-349 hücre/mm ³	Evre 2 (HIV enfeksiyonu)	CD4 T lenfosit sayısı 200-499 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit %14-25
Evre 4 (AIDS)	CD4 T lenfosit sayısı $<$ 200 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit $<$ %15	Evre 3 (AIDS)	CD4 T lenfosit sayısı $<$ 200 hücre/mm ³ veya CD4 T lenfosit $<$ %14

Sonuç olarak...

- HIV enfeksiyonunda geline nokta epideminin bitişinin başlangıcı
- CD4+ T hücre savunmasında oluşan hasar mikrobiyal translokasyonu artırarak kronik immün aktivasyona katkıda bulunur.
- HIV enfeksiyonunda immün aktivasyon, hücresel turnover, T hücre azalması ve immün basıkılanmada önemli rol oynar.
- **Kür için en büyük engel latent rezervuarlardır.**

“İnsan; denizin olmadığı yerde
umut adına martı olmalı...”

Nazım Hikmet

