

HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

EL KİTABI

SÜRÜM 1.0



EDİTÖRLER

DENİZ GÖKENGİN . BEHİCE KURTARAN . VOLKAN KORTEN .
FEHMİ TABAK . SERHAT ÜNAL

Değerli Meslektaşlarım,

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, HIV/AIDS alanında çalışan AIDS ve Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Derneği (AIDS ve CYBH Derneği), HIV Enfeksiyonu Derneği (HIVEND), HIV/AIDS Korunma ve Eğitim Derneği (HAKED), Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) ve Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (KLİMİK)'nin oluşturduğu Türk HIV/AIDS Platformu'nun ilk yayınıdır. Platformun amacı, HIV/AIDS alanında bilimsel ve eğitsel çalışmalar yürütmektir.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın amacı, HIV ile enfekte bireylere sağlık hizmeti sunan hekimlere, kapsamlı, kolay ulaşılabilen, okuyucu dostu önerilerde bulunmaktır. Kitabın çıkış noktası, ulusal HIV/AIDS kılavuzunun güncelliğini yitirmiş olması ve ülkemizdeki hekimlerin başvurabileceği Türkçe bir kaynağın bulunmamasıdır. Kitap, hekimlerin hızlı başvuru amacıyla kullanabilecekleri formatta hazırlanmış ve cep telefonu ve tabletlere uyumlu şekilde tasarlanmıştır. Sadece çevrimiçi kullanıma sunulacağından, günün koşullarına uygun olarak sık aralıklarla güncellenmesi mümkün olacaktır. Kitabın içeriği mümkün olduğu kadar geniş tutulmuş, açık ve net önerilere yer verilmesine özen gösterilmiştir. Her konu, HIV enfeksiyonu alanında deneyimli ve söz sahibi yazarlar tarafından kaleme alınmış, yazıldıktan sonra dikkatle gözden geçirilmiş ve önce bölüm editörlerinin, daha sonra da kitap danışma kurulu üyelerinin ve editörlerin onayına sunulmuştur.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, Türk HIV/AIDS Platformu üyesi derneklerin web sitelerinde yayımlanacaktır. Kitap ile ilgili her tür yorum ve eleştiri memnuniyetle yanıtlanacaktır; görüşlerinizi, aidsvecybhdernegi@gmail.com adresine iletebilirsiniz.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın hazırlanması fikrine destek veren, platform üyesi tüm derneklere, yazımında görev alan ve çok kısa bir süre içinde büyük özveri ile çalışarak kitabın tamamlanmasına katkıda bulunan tüm yazarlara, bölüm editörlerine ve editörlere, ayrıca hiçbir karşılık beklemezsiniz kitabın tasarım ve dizgisini yapan Can Dereli'ye yürekten teşekkürlerimi sunarım.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın, HIV ile enfekte olgulara sunduğunuz hizmette yol gösterici olmasını dilerim.

Editörler adına
Deniz Gökengin

EDİTÖRLER

Deniz Gökengin
Behice Kurtaran
Volkan Korten
Fehmi Tabak
Serhat Ünal

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Özlem Altuntaş Aydın
Başak Dokuzoğuz
Nuriye Taşdelen Fişgın
Asuman İnan
Hayat Kumbasar
Behice Kurtaran
Ayper Somer
Dilek Yıldız

YAZAR LİSTESİ

Halis Akalın

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa

İmre Altuğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Firdevs Aksoy

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Özlem Altuntaş Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dilek Yağcı Çağlayık

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Aysel Kocagül Çelikbaş

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Kutay Demirkan

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

Aydın Deveci

On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

İlker Devrim

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, İzmir

Başak Dokuzoğuz

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Nuriye Taşdelen Fışgın

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Deniz Gökengin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Ezgi Gülten

TC Sağlık Bakanlığı Balıkesir Devlet Hastanesi, Balıkesir

Alper Gündüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Dilara İnan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya

Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Figen Kaptan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Emre Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

Manolya Kara

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

İftihar Köksal

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Behice Kurtaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Ali Mert

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Kenan Midilli

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul

Murat Sayan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi PCR Ünitesi, Kocaeli

Hülya Özkan Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği İzmir

Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Rüçhan Sertöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Meliha Çağla Sönmezer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Yeşim Taşova

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Fehmi Tabak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Elif Tükenmez Tigen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Aygen Tümer

Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM), Ankara

Aslıhan Ulu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Figen Sarıgül Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

M. Taner Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı SUAM Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Dilek Yıldız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Arzu Nazlı Zeka

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

KATKIDA BULUNAN DERNEKLER



KISALTMALAR

3TC: lamivudin	CDC: Centers for Disease Control and Prevention
ABC: abakavir	CFU: koloni oluşturan birim
ABD: Amerika Birleşik Devletleri	CIN: servikal intraepitelyal neoplazi
ABVD: adriyamisin/bleomisin/vinblastin/ dakarbazin	COBI: kobisistat
AC: akciğer	CPK: kreatin fosfokinaz
ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association	d4T: stavudin
ACE: anjiyotensini dönüştüren enzim	DCV: daklatasvir
ADA: adenozin deaminaz	ddl: didanozin
AFLD: alkolik yağlı karaciğer hastalığı	DEA: doğrudan etkili antiviral
AIDS: edinilmiş bağışık yetmezlik sendromu	DEXA: dual- energy x-ray absorptiometry
AIN: akut interstisyel nefrit	DKB: diyastolik kan basıncı
Al: alüminyum	DM: diabetes mellitus
ALT: alanin aminotransferaz	DMPA: depo medroksiprogesteron asetat
ALP: alkalin fosfataz	DNA: deoksiribonükleik asit
APR: abdominoperineal rezeksiyon	DPP-4: dipeptidil peptidaz-4
ARB: asidorezistan basil	DRV: darunavir
ARBL: anjiyotensin reseptör blokerleri	DRV/c: darunavir/kobisistat
ARV: antiretroviral	DRV/r: darunavir/ritonavir
ART: antiretroviral tedavi	DSV: dasabuvir
AST: aspartam aminotransferaz	DTG: dolutegravir
ATV: atazanavir	EBR: elbasvir
AZT: zidovudin	EFV: efavirenz
BAL: bronkoalveoler lavaj sıvısı	eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı
BAG: bozulmuş açlık glikozu	EKG: elektrokardiyogram
BGT: bozulmuş glikoz toleransı	ELISA: enzim işaretli immün deney
BIC: biktgravir	EMB: etambutol
BKE: beden kitle endeksi	ESC/EAS: European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society
BOS: beyin omurilik sıvısı	ETV: etravirin
BT: bilgisayarlı tomografi	EVG: elvitegravir
BYYS: bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu	EVG/c: elvitegravir/kobisistat
c: kobisistat	FB: femur boynu
Ca: kalsiyum	FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
CAT: KOAH değerlendirme anketi	FexCO3: Fraksiyone bikarbonat ekskresyonu
	FexK: Fraksiyone potasyum ekskresyonu

FexP: Fraksiyone fosfor ekskresyonu
FexUa: Fraksiyone ürik asit ekskresyonu
FRAX: Fracture Risk Assessment Tool
FSH: folikül stimüle edici hormon
FTC: emtrisitabin
G6PD: glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
GIS: gastrointestinal sistem
GLE: glesaprevir
GT: genotip
GZR: grazoprevir
HBV: hepatit B virüsü
HCG: insan koriyonik gonadotropin
hRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HCV: hepatit C virüsü
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein
HHV: human herpes virüsü
HIV: insan bağışık yetmezlik virüsü
HPV: insan papilloma virüsü
HSK: hepatoselüler karsinom
HT: hipertansiyon
IDV: indinavir
İFA: immün floresan antikor
IGRA: interferon gama salınım testi
İKS: inhaler kortikosteroidler (beklametazon, budesonid, flutikazon)
INH: izoniyazit
INSTI: entegraz ipçik transfer inhibitörü
IPV: inaktif polyo aşısı
IV: intravenöz
İA/K: idrarda albümin/kreatinin
İP/K: idrarda protein/kreatinin
KAH: koroner arter hastalığı
KB: kan basıncı
KBH: kronik böbrek hastalığı
KC: karaciğer
KCFT: karaciğer fonksiyon testleri
KMD: kemik mineral dansitesi
KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOK/Y/H: kombine oral kontraseptif/yakı/halka
KSHV: Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü
KVH: kardiyovasküler hastalık
KVY: kalıcı viral yanıt
LABA: uzun etkili beta 2- agonist
LAM: lipoarabinomannan
LAMA: uzun etkili muskarinik antikolinergikler
LANA: latentlikle ilişkili nükleer antijen
LDH: laktat dehidrogenaz
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
LDV: ledipasvir
LH: luteinizan hormon
LIA: line immünoassay
LPV: lopinavir
LPV/r: lopinavir/ ritonavir
LTBE: latent tüberküloz enfeksiyonu
LV: lomber vertebra
MCD: multisentrik Castleman hastalığı
Mg: magnezyum
MI: miyokard infarktüsü
mMRC: Modifiye Medical Research Council
MRG: manyetik rezonans görüntüleme
MRSA: metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*
MTB: *Mycobacterium tuberculosis*
MX: metilksantinler
MVC: maravirok
N: normal
NAAT: nükleik asit amplifikasyon testleri
NAFLD: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH: nonalkolik steatohepatit
NHL: non-Hodgkin lenfoma
NLA: National Lipid Association
NNRTI: nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI: nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NTM: nontüberküloz mikobakteri
NVP: nevirapin
OGTT: oral glikoz tolerans testi

OBV: ombitasvir
OH: organ hasarı
PaO₂: parsiyel oksijen basıncı
PAP: Papanicolaou
PCP: *Pneumocystis carini (jirovecii)* pnömonisi
PD4: fosfodiesteraz 4 inhibitörleri
PEL: primer efüzyonlu lenfoma
Pgp: P-glikoprotein
PI: proteaz inhibitörü
PIB: pibrentasvir
PML: progresif multifokal lökoansefalopati
PPI: proton pompa inhibitörleri
PRTD: proksimal tübüler disfonksiyon
PTH: parat hormon
PTV/r: paritaprevir/ritonavir
PZA: pirazinamit
PZR: polimeraz zincir reaksiyonu
r: ritonavir
RAL: raltegravir
RBV: ribavirin
RFB: rifabutin
RIA: rahim içi araç
RIF: rifampisin
RNA: ribonükleik asit
RPV: rilpivirin
RTV: ritonavir
SABA: kısa etkili beta 2- agonist
SAMA: kısa etkili muskarinik antagonistler
SGLT: sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıları
SKB: sistolik kan basıncı
SMP: simeprevir
SOF: sofosbuvir
SPIOK: sadece progesteron içeren oral kontraseptif
SQV: sakonavir
SSS: santral sinir sistemi
T20: enfuvirtit
TAF: tenofovir alafenamit

TB: tüberküloz
T.C.S.B.: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
Tdap: tetanoz, azaltılmış doz difteri ve aselüler boğmaca aşısı
TDF: tenofovir disoproksil fumarat
TDT: tüberkülin deri testi
TİT: tam idrar tahlili
TMP-SMZ: trimetoprim sülfametoksazol
TK: total kalça
TÖP: temas öncesi profilaksi
TSP: temas sonrası profilaksi
USG: ultrasonografi
ÜA/K: üriner albümin/kreatinin
ÜA/P: üriner protein/kreatinin
VEL: velpatasvir
VOX: voksilaprevir
WB: Western Blot
ZDV: zidovudin

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ	ii
EDİTÖRLER VE BİLİMSEL DANIŞMA KURULU	iii
YAZAR LİSTESİ	iv
KATKIDA BULUNAN DERNEKLER	vi
KISALTMALAR	vii
İÇİNDEKİLER	x
➤ BÖLÜM I. HIV enfeksiyonunun kliniği	1
HIV enfeksiyonunun evreleri	1
HIV enfeksiyonu ile ilişkili klinik tablolar	3
Akut HIV enfeksiyonu	3
Persistan HIV enfeksiyonu	3
Uzun dönem ilerleme göstermeyenler	4
➤ BÖLÜM II. HIV enfeksiyonlarının taranması, tanısı ve direnç testleri	6
Tarama ve tanıda kullanılacak testler	6
4. kuşak enzim işaretli immünoassay (ELISA)	7
Hızlı tanı testleri	7
Evde uygulanan testler/kişinin kendisinin uyguladığı testler	7
Kan dışındaki örneklerin kullanıldığı testler	8
Doğrulama testleri	8
Moleküler testler	8
Tarama ve tanı algoritmaları	8
HIV enfeksiyonun seyri - virolojik göstergeler ve test seçimi	9

Yenidoğanlar ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma	13
Direnç testleri	14
HIV testinin endikasyonları	17
HIV testi yapılması önerilen bireyler	17
Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı	20
Partner tarama	20
➤ BÖLÜM III. HIV pozitif olgunun izlemi	23
Tanı konduktan sonra yapılacak işlemler	23
Öykü ve fizik bakı	23
İlk görüşme	23
Öykü	24
Fizik bakı	24
Laboratuvar değerlendirmesi	25
Rutin laboratuvar testleri	25
HIV enfeksiyonuna özel laboratuvar testleri	25
Diğer enfeksiyonlar için tarama testleri	27
HIV ile yaşayan bireylerde aşılama	30
Tedaviye başlandıktan sonra yapılacak işlemler	31
Tedaviye uyum ve izlemde kalma	31
Uyumun ölçülmesi	31
Uyumu artıracak girişimler	32
Olgunun izlemde kalmasının sağlanması	33
İzlem parametreleri ve sıklığı	34
HIV enfeksiyonuna özel testler	34
Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi	35
➤ BÖLÜM IV. Antiretroviral tedavi	43
Olgunun tedaviye hazır olma durumunun değerlendirilmesi ve tedaviye başlama kararı	43
Birinci basamak antiretroviral tedavi	44
İlk kez tedavi kullanacak olguda antiretroviral rejimin seçimi	44
Primer HIV enfeksiyonunda tedavi	48
Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması	48
Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	50
Antiretroviral tedavi değişikliği	50
Tedavi değişikliğinin nedenleri	50

Virolojik baskılanma sağlanan olgularda tedavi değişikliğinin ilkeleri	50
Antiretroviral tedavi değişikliğinde başarılı stratejiler	52
Antiretroviral tedavi başarısızlığı	53
Tedavi başarısızlığının tanımı	53
Virolojik başarısızlık	54
Virolojik başarısızlığın nedenleri	54
Virolojik başarısızlığın yönetimi	54
İmmünolojik başarısızlık	56
Çocuklarda antiretroviral tedavi ve izlem	57
Tedaviden önce değerlendirme	57
Antiretroviral tedaviye başlama kararının verilmesi ve antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi	57
Tedavi rejimleri	58
Adolesanlarda antiretroviral tedavi	59
Tedavi başladıktan sonra izlem	59
Antiretroviral ilaçların diğer ilaçlar ile etkileşimleri	61

➤ BÖLÜM V. Gebelik ve HIV	68
HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon ve kontrasepsiyon	68
HIV ile enfekte bireylerde kontrasepsiyon	68
HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon	70
Kadının HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon	70
Erkeğin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon	70
Her iki eşin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon	71
Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisi	71
Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi	72
Anneden bebeğe bulaşın önlenmesi	75
Doğumun şekli	76
İntravenöz zidovudin uygulaması	77
Emzirme	77
HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi	78

➤ BÖLÜM VI. HIV ve tüberküloz koenfeksiyonu	84
Tüberküloz tanısında kullanılan testler	84
Latent tüberkülozun tanısı ve tedavisi	86
Tedaviye başlama zamanı	87
Tüberküloz tedavisi	88
Tedavinin izlemi	89

Tüberkülozda antiretroviral tedavi ile bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun tanımlanması ve yönetimi [90](#)

➤ BÖLÜM VII. HIV ile Hepatit B ve Hepatit C koenfeksiyonu [93](#)

HIV ile enfekte kişilerde B hepatiti [93](#)

Epidemiyoloji [93](#)

Klinik seyir [93](#)

HIV'in HBV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi [93](#)

HBV'nin HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi [93](#)

Tanı [94](#)

Korunma [94](#)

Tedavi [94](#)

HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar [95](#)

Uluslararası Tedavi Rehberlerinin (DHHS, EACS) HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri [95](#)

HIV ile enfekte kişilerde C hepatiti [96](#)

Epidemiyoloji [96](#)

Klinik seyir [96](#)

HIV'in HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi [96](#)

HCV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi [97](#)

Tanı [97](#)

HIV/HCV koenfekte hastanın değerlendirilmesi [97](#)

Tedavi [98](#)

Akut Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi [98](#)

Kronik Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi [99](#)

HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi [99](#)

➤ BÖLÜM VIII. Tüberküloz ve hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi [103](#)

Viral enfeksiyonlar [103](#)

Sitomegalovirüs enfeksiyonu [103](#)

Klinik [103](#)

Tanı [104](#)

Tedavi [104](#)

Tedavi başarısızlığı [106](#)

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu [107](#)

Klinik [107](#)

Tanı [107](#)

Tedavi [107](#)

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu [108](#)

Klinik	109
Tanı	109
Önleme	109
Tedavi	109
Human herpesvirüs-8 enfeksiyonu	110
Klinik	110
Tanı	110
Önleme	110
Tedavi	111
Human papilloma virüsü enfeksiyonu	111
Klinik	111
Tanı	112
Önleme	113
Tedavi	113
Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu	114
Klinik	114
Tanı	114
Tedavi	114
Bakteriyel enfeksiyonlar	114
Solunum sistemi enfeksiyonları	114
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	115
Sifiliz	115
Bartonelloz	115
Dissemine MAC enfeksiyonu	116
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar	116
Paraziter enfeksiyonlar	120
Serebral toksoplazmoz	120
Klinik	120
Tanı	120
Tedavi	121
Profilaksi	122
İzosporoidoz (İzosporiyazis)	123
Klinik	123
Tanı	123
Korunma	124
Tedavi	124
Kriptosporoidoz	124
Klinik	124

Tanı	124
Tedavi	124
Fungal enfeksiyonlar	125
<i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i> pnömonisi	125
Klinik	125
Tanı	125
Tedavi	125
Profilaksi	126
Kandidiyaz	127
Klinik	127
Tanı	127
Tedavi	127
Profilaksi	128
Kriptokokkoz	128
Klinik	128
Tanı	128
Tedavi	129
Histoplazmoz	129
Koksidiyoidomikoz	129
Aspergilloz	130
Klinik	130
Tanı	130
Tedavi	130

➤ BÖLÜM IX. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi	133
Temas öncesi profilaksi	133
Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler	133
Klinik değerlendirme	133
Temas öncesi profilakside kullanılan ilaç rejimleri	134
Temas öncesi profilakside izlem	134
Temas sonrası profilaksi	135
Temastan sonra olgunun yönetimi	136
Hızlı dekontaminasyon	136
Temas sonrası profilaksi uygulaması	136
Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması	136
Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları	137
Temas sonrası profilakside izlem	138

BÖLÜM X. HIV ve yandaş hastalıkların yönetimi	140
Metabolik hastalıklar	140
Diabetes mellitus	140
Semptomatik hiperglisemide DM tanısı	140
Asemptomatik bireylerde DM tanısı	141
Prediyabet tanısı	141
Tedavinin hedefleri	142
Metforminin kronik böbrek yetersizliğinde kullanımı	142
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)	142
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının spektrumu (metabolik sendromun komponentleri sıklıkla eşlik eder)	142
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi	144
Solunum sistemi hastalıkları	144
HIV ile enfekte olan hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısı ve değerlendirilmesi	144
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için aşı önerileri	145
Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sağkalımı artıran üç girişim	145
Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatörler ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler	146
Böbrek hastalıkları	146
Kas-iskelet sistemi hastalıkları	151
Osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz	151
HIV enfeksiyonu ve antiretrovirallerin kemik demineralizasyonu üzerindeki etkileri	151
Osteoporozun taranması ve değerlendirilmesi	152
Osteoporozun tedavisi	153
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	154
Hipertansiyon	155
HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi	156
HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi	157
Kanserler	159
Servikal kanser	160
Kaposi sarkomu	161
Non-Hodgkin lenfoma	161
Anal kanser	161
Akciğer kanseri	162
Hodgkin lenfoma	162

BÖLÜM I

HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

Bölüm Editörü

Başak Dokuzoğuz

Yazarlar

Ezgi Gülten

Arzu Nazlı Zeka

HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ

HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde meydana gelen immün yetmezlik, yaşamı tehdit eden durumlarla sonuçlanır. HIV enfeksiyonunun evrenlenmesinin klinik anlamı, güçlü ART'nin hâkim olduğu günümüz dünyasında azalmış ve daha çok epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyonun evrenlenmesinin temeli, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesiyle, başvuru anında mevcut klinik tablolara dayanmaktadır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından önerilen evrelemeye Tablo 1.1'de yer verilmiştir.

Tablo 1.1. Centers for Disease Control ölçütlerine göre HIV enfeksiyonunun evrenlenmesi, 2008		
Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
1	Yok	$\geq 500/\text{mm}^3$ veya $\geq \%29$
2	Yok	$200-499/\text{mm}^3$ veya $\%14-28$
3 (AIDS)	Var	$<200/\text{mm}^3$ veya $<\%14$
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun, tipik olarak birbirini izleyen evrelerle ilerlediği belirlenmiştir:

- 1. Primer HIV enfeksiyonu:** Virüsün edinilmesini takiben ilk belirtilerin ortaya çıktığı akut HIV enfeksiyonu ve serokonversiyonla birlikte immün restorasyonun sağlanmaya başlandığı erken dönem HIV enfeksiyonu, primer dönem kapsamında değerlendirilir. Akut enfeksiyonda virüs hızla çoğalır ve CD4+ T lenfositlerine saldırarak sayılarını azaltır. Çoğu olguda vireminin tepe noktasının 1 milyon kopya/mL olduğu belirlenmiştir. Konak immün yanıtının viral replikasyonu kontrol altına almasıyla birlikte vireminin hızı azalır ve enfekte eden virüsün, ulaşılan tepe noktasının ve genetik faktörlerin de etkisiyle viral sabitlenme düzeyi belirlenir. Bu değer, HIV enfeksiyonunun seyrinin kestirilmesini sağlayan kritik göstergelerden biridir.
- 2. Kronik HIV enfeksiyonu:** Persistan, asemptomatik, latent ya da inaktif dönem olarak da bilinmektedir. Bu dönemde virüsün replikasyon hızı ve CD4+ T lenfosit hücrelerinin kaybı azalmıştır. Antiretroviral tedavi sayesinde virolojik baskılanmanın sağlandığı olgularda bulaştırıcılık riski de oldukça azalır. Kronik enfeksiyon sıklıkla asemptomatik seyretmekle birlikte, Tablo 1.2'de kategori B kapsamında bahsedilen klinik durumlarla da karşılaşılabilir. Asemptomatik olmayan ancak ciddi immün

baskılanmanın da eşlik etmediği bu durumlar erken semptomatik enfeksiyonu temsil eder.

3. İleri evre hastalık/AIDS: Tedavi edilmeyen HIV olgularının çoğunluğunda virüsün edinilmesinden ortalama 8-10 yıl sonra AIDS açığa çıkar. AIDS, CD4+ T lenfosit sayısının sayısının <200 hücre/mm³ olması ve vira yükün yükselmesiyle karakterizedir. İmmün sistem hasarı nedeniyle Tablo 1.2’de kategori C kapsamında tanımlanan fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili maliniteler kliniğe eşlik eder. CD4+ T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, zayıflık ve kilo kaybı sonucu HIV tükenmişlik sendromunun görüldüğü dönem ise ileri evre HIV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1.2. Centers for Disease Control sınıflamasına göre HIV enfeksiyonunun klinik kategorileri

Kategori A Asemptomatik HIV enfeksiyonu	
Akut, semptomatik HIV enfeksiyonu	Persistan jeneralize lenfadenopati
Kategori B Bu kategoride yer alan hastalıkların belirti veya bulguları hücresel immünitenin bozulmasıyla ilişkilidir; ancak kategori C kapsamına dâhil edilmeye uygun değildir.	
» Basiller anjiyomatoz » Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse komplikasyonları » Birden fazla dermatomu etkileyen ya da aynı dermatomda tekrarlayan herpes zoster » İdiyopatik trombositopenik purpura » Bir aydan uzun süren ateş veya ishal gibi konstitüsyonel semptomlar	» Listeriyoz » Oral kılıklı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya carsinoma in situ » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV retinitisi » HIV ile ilişkili ansefalopati » Herpes simpleks enfeksiyonları: Kronik ülser (>1 ay) veya bronşit, pnömoni, özefajit » Yaygın veya ekstrapulmoner histoplazmoz » Kronik (>1 ay), intestinal izosporiyaz » Kaposi sarkomu » Yaygın veya ekstrapulmoner koksidiyoidomikoz » Ekstrapulmoner kriptokokkoz » Kronik, intestinal, bir aydan uzun süren kriptosporidiyoz	» Burkitt lenfoması » İmmünoblastik lenfoma » Primer santral sinir sistemi lenfoması » Yaygın veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex</i> veya <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan <i>Salmonella sepsisi</i> » Tüberküloz » Tükenmişlik sendromu » İnvaziv serviks karsinomu

HIV Enfeksiyonu İle İlişkili Klinik Tablolar

Akut HIV enfeksiyonu

Akut evre konağın HIV enfeksiyonuna verdiği doğal yanıtı temsil eder. Virüs replikasyon hızının yüksek ve CD4+ T lenfositlerinin kaybının hızlı olduğu bu evrede bulaştırıcılık riski de oldukça yüksektir.

Virüsün edinilmesini takiben birkaç gün ile birkaç hafta (sıklıkla 2-4 hafta) arasında değişebilen kuluçka döneminden sonra mononükleoz benzeri belirtilerle seyreden ve geçmişte "akut retroviral sendrom" olarak isimlendirilen, bir dizi anormal laboratuvar bulgularının da eşlik ettiği geçici hastalık tablosu görülebilir. Bu tablo bazı olgularda birkaç haftaya kadar uzayabilir. Bakteriyel ve viral diğer hastalıklarla benzerlik taşıyan bu bulguların varlığında tanı konulabilmesi ancak klinisyenin HIV enfeksiyonunu ayırıcı tanıda düşünmesi ve temas öyküsünü sorgulamasıyla mümkün olabilmektedir. Akut HIV enfeksiyonunun herhangi bir bulguya neden olmayabileceği ya da hafif seyredebileceği ve bu nedenle enfekte bireylerin sağlık kuruluşlarına başvurmaya bileceği de unutulmamalıdır. Akut HIV enfeksiyonunun belirti ve bulguları Tablo 1.3'te özetlenmiştir.

Tablo 1.3. Akut HIV enfeksiyonunun belirti ve bulguları

Ateş (38-40°C)	Gece terlemesi
Döküntü <i>Sınırları belirgin, kırmızı makül ya da makülopapüler lezyonlara özellikle üst gövde, boyun ve yüzde rastlanır</i>	Ağrılı oral, vajinal veya penil ülserasyonlar <i>Akut retroviral sendromun en ayırt edici belirtisidir</i>
Baş ağrısı	İştahsızlık, kilo kaybı
Halsizlik, yorgunluk	Artralji, miyalji
Lenfadenopati	

Akut HIV enfeksiyonunun tedavisiyle HIV rezervuarının büyüklüğü azaltılabilmekte ve daha iyi immün yanıt elde edilmektedir. Ayrıca, cinsel yolla HIV enfeksiyonu bulaşlarının neredeyse %50'sinde kaynağın primer dönemdeki olgular olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenlerle, akut HIV enfeksiyonu tanısının konması ve erken tedavinin başlanması birey ve toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Persistan HIV enfeksiyonu

Persistan HIV enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitleme düzeyinin ardından gelen dönemdir. Kronik HIV enfeksiyonu dört tanımı kapsamaktadır:

1. Asemptomatik enfeksiyon
2. Erken semptomatik HIV enfeksiyonu
3. AIDS (CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ve/ya AIDS tanımlayan hastalık)
4. İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³)

Enfeksiyonun alınmasından sonra CD4 T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altına düşmesi yaklaşık sekiz on yıl içinde gerçekleşir.

1. Asemptomatik enfeksiyon

Bu dönemde çoğu zaman belirti olmamakla birlikte, bazı hastalarda persistan jeneralize lenfadenopati (PJL) görülmektedir. Persistan jeneralize lenfadenopati, inguinal bölge dışındaki en az iki bölgede, üç aydan daha uzun süredir devam eden lenf büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalardaki lenf düğümleri genellikle simetrik, orta derecede büyümüş, hareketli, ağrısız, plastik kıvamlı olup, servikal, submandibular, oksipital ve aksillar bölgede saptanırlar. HIV pozitif hastada ciddi immünsüpresyon ya da diğer klinik belirtiler yoksa simetrik lenfadenopati için ileri inceleme genellikle gerekmez.

2. Erken semptomatik enfeksiyon

Kronik enfeksiyon döneminde, ciddi immün baskılanmanın olmadığı (CD4 T lenfosit >200 hücre/mm³) zamanlarda bazı klinik sendromlar, HIV enfeksiyonunda daha sık görülmekte ve ağır seyredebilmektedir (Tablo 1.2 kategori B). Bunlar çoğu zaman deri ve mukozaları tutan durumlardır.

Ayrıca seboreik dermatit, psoriyazis, bakteriyel folikülit, pnömokok pnömonisi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar da HIV ile enfekte bireylerde daha sık görülebilmektedir.

3. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik HIV enfeksiyonu sonucunda CD4 T hücrelerinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır; CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması ve/ya AIDS tanımlayan durumlardan birinin bulunması ile tanımlanır.

AIDS tanımlayan durumlar, immün baskılanmadan dolayı ağır seyreden fırsatçı hastalıklardır. Bunlar çoğunlukla fırsatçı enfeksiyonlar, bazı maliniteler, etiyolojisi tam olarak açıklanamayan ve kontrolsüz HIV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen, tükenme sendromu ya da ansefalopati gibi durumlardır (Tablo 1.2 kategori C). AIDS aşamasında hematolojik bozukluklar, anemi, lökopeni ve trombositopeni de sık görülmektedir.

4. İleri evre HIV enfeksiyonu

CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olduğu, hastalığın en ağır dönemidir. Yaygın *M. avium* enfeksiyonu ve CMV hastalığı gibi bazı fırsatçı enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülmektedir. İleri evre HIV enfeksiyonunda ART kullanılmadığında ortalama yaşam süresi 12 ile 18 aydır.

Uzun dönem ilerleme göstermeyenler

HIV enfeksiyonunun seyri kişiler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Antiretroviral tedavi kullanmayan, yıllarca CD4 T lenfosit sayısı normal olan ve asemptomatik kalan kişiler uzun dönem ilerleme göstermeyenler şeklinde tanımlanmaktadır. Bu olguların çoğunda plazmada viral yük saptanabilir düzeydedir; ancak CD4 T lenfosit sayısı uzun süre fırsatçı enfeksiyonlardan koruyacak kadar yüksek kalır. Bu kişiler yavaş da olsa CD4 T lenfosit sayısının azalmasıyla AIDS aşamasına geçerler. Daha az sayıdaki bir grup birey ise elit kontrol sağlayanlar olarak adlandırılır; bunlar, CD4 T lenfosit sayısı normal seviyede olan ve plazmada viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan kişilerdir. HIV replikasyonunu kontrol altında tutabilen bu grup üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR RR. 1992 18;41(RR-17):1-19
2. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)
3. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS defining conditions. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 31 Ağustos 2018)
4. Robb LM, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11:555-560.
5. Rodger JA, Mahungu WT, Johnson AM. An atlas of investigation and management HIV/AIDS. United Kingdom, Oxford. Clinical Publishing, 2011.
6. Sax PE. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 31 Ağustos 2018)
7. Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 1541-1557
8. Streeck H, Altfeld M. Acute HIV-1 Infection. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, eds. HIV 2015/16. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015

BÖLÜM II

HIV ENFEKSİYONLARININ TARANMASI, TANISI VE DİRENÇ TESTLERİ

Bölüm Editörü

Uluhan Sili

Yazarlar

İmre Altuğlu

İlker Devrim

Kenan Midilli

Murat Sayan

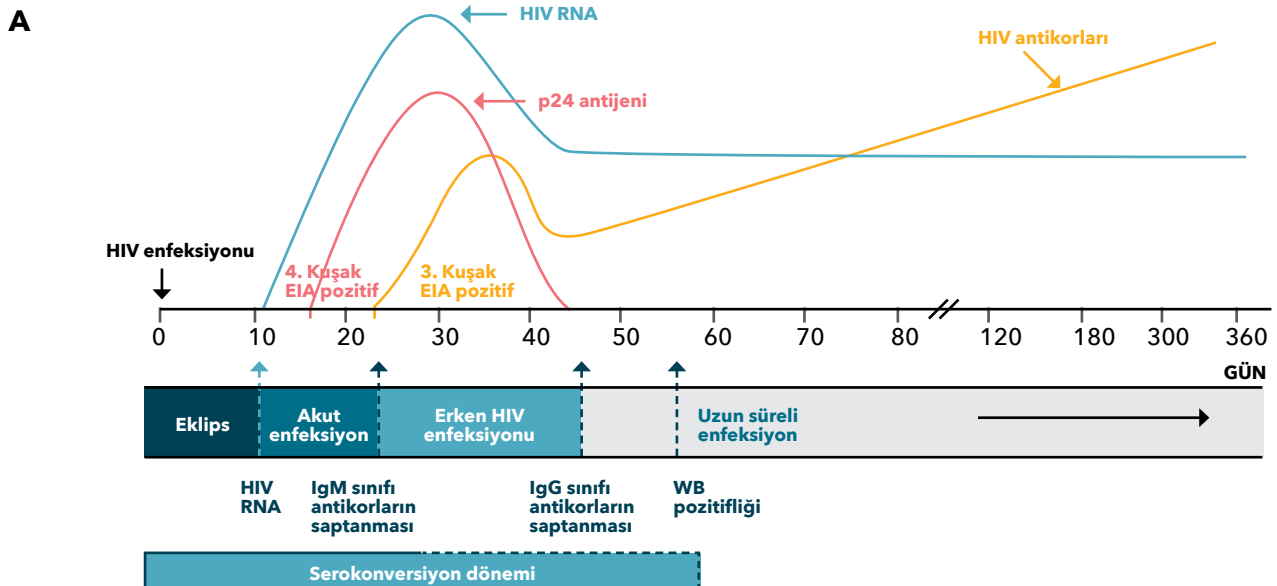
Rüçhan Sertöz

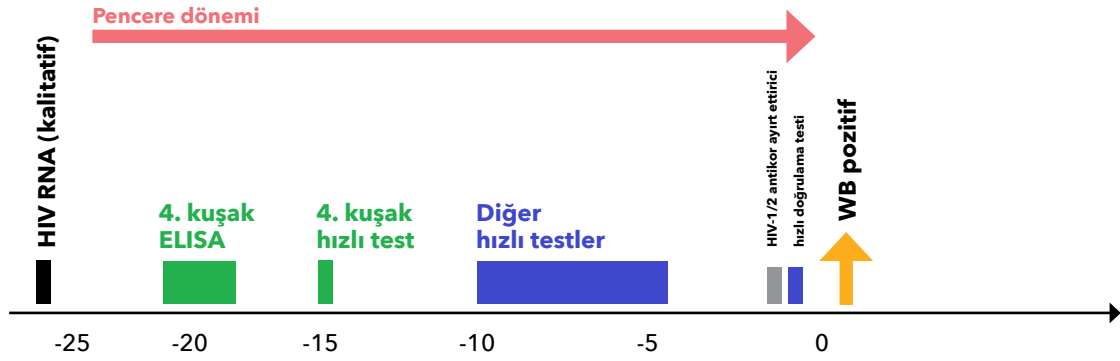
Uluhan Sili

TARAMA VE TANIDA KULLANILACAK TESTLER

HIV enfeksiyonunun tanısında temel amaç, HIV ile enfekte olanların hızlı ve doğru bir şekilde saptanmasıdır. HIV enfeksiyonunun tanısında test işlemi, HIV-1/ HIV-2 antikörlerini ve HIV-1 p24 antijenini içeren, immünoassay temeline dayanan kombinasyon testleri ile başlar. Başlangıç testinde reaktif sonuç elde edilen tüm örnekler, HIV-1 ve HIV-2 antikörlerinin ayırt edilmesini sağlayan bir destekleme testine tabi tutulur. Başlangıç testinde reaktif sonuç, destekleme testinde negatif veya sınır değer elde edilen örnekler çözümlenmek üzere HIV-1 nükleik asit arama testine alınır. Farklı HIV testlerinin pozitifleşme süreleri Şekil 2.1'de gösterilmektedir.

Şekil 2.1. HIV enfeksiyonunun seyri, enfeksiyonun farklı dönemlerinde saptanabilen virolojik göstergeler **(A)** ve HIV enfeksiyonunun tarama ve doğrulamasında kullanılan testlerin Western blot (WB) testine göreceli olarak pozitif saptanma zamanları **(B)**.



B**Western Blot testine göre diğer HIV testlerinin pozitifleşme zamanları
(%50 kümülatif sıklık)****4. kuşak enzim işaretli immünoassay (ELISA)**

Bu testlerde sentetik peptit veya rekombinan protein antijenler kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak ELISA testlerinde olduğu gibi, bu testler de IgM ve IgG türü antikorları saptamaya yöneliktir; ancak bunlara ek olarak, p24 antijenini saptayabilen monoklonal antikorlar da içermektedir. Bu özelliği, serokonversiyondan önce HIV-1 enfeksiyonunun saptanmasını sağlamaktadır.

Dördüncü kuşak ELISA testleri, akut HIV enfeksiyonunun saptanma olasılığını artırmış ve ileri dönem HIV enfeksiyonlarında da özgüllüğün artmasını sağlamıştır.

HIV tanısında ELISA testleri hızlı, güvenilir ve ekonomiktir. Aktif replikasyonun yüksek düzeyde olduğu ve bu nedenle bulaştırmacılığın fazla olduğu pencere döneminde antijen ve antikoru birlikte saptayan dördüncü kuşak ELISA testleri ile hatalı negatiflik olasılığı büyük ölçüde azalmıştır.

Hızlı tanı testleri

Aglütinasyon, immünofiltrasyon ve immünokromatografik test temeline dayanan, 3-30 dakikada uygulanabilen testler olup, acil durumlarda kullanılmak üzere klasik ELISA testlerine alternatif olarak geliştirilmiştir. Kitlerin duyarlılık ve özgüllükleri değişken olduğundan, bu testlerin seçiminde FDA onayı ve ulusal laboratuvarlarda geçerliliğinin gösterilmiş olması koşulu aranmalıdır. Hızlı testi pozitif bulunan kişilerden alınan serum örneklerinin farklı formattaki bir ELISA ile tekrarlanması ve destekleme testi uygulanması gerekmektedir. Yüksek risk tanımlayan, ancak hızlı test ile negatif sonuç saptanan bireylerde 4. kuşak ELISA testleri ile testin tekrarlanması uygundur.

Evde uygulanan testler/ kişinin kendisinin uyguladığı testler

Evde uygulanan testler, kişinin kendi kanını veya ağız sıvılarını kullanarak kendi kendine uyguladığı ve değerlendirdiği testlerdir. Bu testler ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Evde yapılan HIV testleri, özellikle gençler, sağlık çalışanları, gebeler gibi bazı gruplar tarafından kabul görmüş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. Reaktif bir ev testi mutlaka ileri tetkik gerektirir. Bu testlerin kullanımı ile ilgili olarak ülke politikalarında farklılıklar bulunmaktadır. Onaylı olan testlerin genellikle duyarlılık ve özgüllükleri yüksek olmakla beraber, uygulama ve yorumlama hataları bildirilmiştir. Bu hatalar geçersiz test sonuçları alınmasına veya test duyarlılığının düşmesine neden olabilmektedir. Bu testler ülkemizde kullanıma sunulmamıştır.

Kan dışındaki örneklerin kullanıldığı testler

Anti HIV IgG'nin ağız sıvısında bulunduğunun anlaşılması üzerine bu sıvılarda uygulanan hızlı testler geliştirilmiştir. Uygulanması oldukça kolay olan bu testlerin performansı, uygulanan toplumdaki HIV prevalansı, hastalığın evresi, antiretroviral ilaç kullanımı, uygulama hataları ve başka faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Özellikle serokonversiyon döneminde olan kişilerde test reaktivitesinin geciktiği ve yalancı negatiflik elde edildiği gözlenmiştir. Bu testler son yıllarda, anonim ve ücretsiz test hizmeti sunan bazı belediyeler tarafından giderek daha sık kullanılır olmuştur.

Doğrulama testleri

Pek çok algoritmada, tarama testleri ile reaktif bulunan örneklerin özgüllük düzeyi yüksek doğrulama testleri ile test edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla en sık HIV'e özgü antikorları tespit eden Western blot (WB) ve LIA (line immunoassay) yöntemleri kullanılmaktaydı. Ancak, son yıllarda algoritmalarda, antikor saptayan hızlı HIV doğrulama testleri (HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri) kullanılmaya başlanmıştır. HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri, CDC'nin 2014 yılında güncellediği HIV tanı ve doğrulama algoritmasında WB testlerinin yerine kullanılmak üzere önerilmiştir. İlk kullanıma giren "Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA)" lateral-flow metoduna dayalı hızlı ELISA testi ve daha sonra üretilen Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay (Bio-Rad Laboratories, Redmond, WA, USA) test kiti destekleyici ve doğrulama testi olarak kullanıma sunulmuştur. CDC tarafından hazırlanan 2014 yılı HIV tanı rehberinde reaktif ELISA test sonuçlarının doğrulanmasında Geenius HIV-1/2 Supplemental Assay kullanılması önerilmektedir. Bu testlerin duyarlılıklarının 4. kuşak ELISA testlerine göre daha düşük olduğu akılda bulundurulmalıdır. Tarama testi ile pozitif sonuç alınması durumunda HIV enfeksiyonu varlığını kanıtlayacak tek bir ideal test mevcut değildir.

Moleküler testler

Tanımlanmış HIV enfeksiyonunda prognoz ve tedavinin takibinde, maternal antikorlar nedeniyle tanıda antikor testlerinin kullanılamadığı 18 aydan küçük bebeklerde HIV enfeksiyonunun tanısında ve antikor yanıtının yetersiz olduğu akut HIV enfeksiyonunun tanısında kullanılan HIV RNA testleridir.

Doğrulama amacıyla alt saptama limiti ≤ 50 kopya/mL olan testler tercih edilmelidir. Sadece moleküler testler ile tek bir örnekte saptanan pozitiflik ile kesin tanı konulmamalı, özellikle ilk tanıda saptanan < 5000 kopya/mL düzeyindeki değerler dikkatle yorumlanmalı ve yeni örnek ile tekrar test edilmelidir. Bu testler plazma örneğinde çalışılmalıdır.

TARAMA VE TANI ALGORİTMALARI

HIV enfeksiyonunun kesin tanısı serumda HIV'e ait antijen, nükleik asitler ya da HIV'e karşı gelişen antikorların gösterilmesine dayanmaktadır. Hatalı test sonuçları pek çok açıdan ciddi sorunlar doğurabileceğinden tolere edilemez ve bu nedenle baştan beri HIV tanısında iki aşamalı bir test algoritması benimsenmiştir ve halen uygulanmaktadır.

On sekiz aylıktan küçük çocuklarda özellikle anneden geçen antikorların sorun oluşturmamasından dolayı tanı, virüse ait antijenin ya da günümüzde yaygın olarak kullanıldığı şekli ile viral nükleik asitlerin gösterilmesine dayanmaktadır.

HIV enfeksiyonun seyri - virolojik göstergeler ve test seçimi

Enfeksiyonun bulaşma zamanı ile HIV'e ait göstergelerin saptanabilir düzeye ulaştıkları en erken zaman arasında geçen süre pencere dönemi olarak adlandırılır. (Şekil 2.1) HIV'in bulaşmasından sonra ilk 8-11 günlük dönemde serumda HIV ile ilişkili hiçbir gösterge saptanmaz (eklips dönemi). Serumda en erken ortaya çıkan gösterge, 8-11. günlerde saptanabilir hale gelen HIV RNA'dır. Bunu 2. haftanın sonunda saptanabilir hale gelen p24 antijeni izler ve daha sonra başta HIV p24 antijeni olmak üzere çeşitli HIV antijenlerine özgül önce IgM, sonra da IgG sınıfı antikorlar pozitifleşir. HIV'e ait göstergelerin zaman içindeki seyri ve HIV enfeksiyonunun evrelerine göre pozitiflik durumları Şekil 2.1, Tablo 2.1 ve 2.2'de görülebilir. Kullanılan testlerin en erken pozitifleşme zamanları için verilen rakamlar hastaların tamamı için geçerli olmamaktadır. Tablo 2.1'de görüldüğü üzere, hastaların %99'unda pozitif sonuç elde edilme zamanı çok daha uzun olmaktadır. Uygulanacak test ile ilgili kararlarda ve test sonuçlarının yorumlanmasında bu zaman aralıklarının göz önünde bulundurulması gerekir. İster tanı ister tarama amaçlı yapılsın, birinci aşamada kullanılacak testin duyarlılığının yüksek olması tercih edilir. Buna karşın doğrulama aşamasında kullanılacak olan testin özgüllüğünün yüksek olması gerekir.

Tablo 2.1. Farklı kuşaklardan HIV testlerinin kuşak kategorilerine göre pencere dönemleri.

Test	%25'inin reaktif olacağı gün	%50'sinin reaktif olacağı gün	%75'inin reaktif olacağı gün	%99'unun reaktif olacağı gün
4. Kuşak laboratuvar testi	13,0	17,8	23,6	44,3*
4. Kuşak hızlı test	14,8	19,2	24,6	43,1
3. kuşak laboratuvar testi	18,4	23,1	28,8	49,5
3. kuşak hızlı test	24,2	29,3	35,3	57,4
Yeni immunokromatografik doğrulama testi	28,2	32,9	38,6	57,7
Western blot doğrulama testi	31,0	36,5	43,2	64,8

*Temastan 45 gün sonra 4. kuşak test tekrar edilip negatif bulunduğunda, test sonucu %99 olasılıkla HIV negatif kabul edilebilir; ancak bunun için, bu süre içinde yeni bir temas öyküsü ya da serokonversiyonu geciktirecek immüniteyi baskılayan bir durumun bulunmaması gerekir.

HIV enfeksiyonunun erken döneminde henüz antikorlar saptanabilir düzeye ulaşmadığından ve WB/LIA testleri antikor aranması temeline dayanan testler olduğundan, bu testlerle yapılacak doğrulama işlemleri yalancı negatif sonuç verebilir. Bu durumlarda doğrulama, NAAT kullanılarak yapılabilir. Ancak HIV enfeksiyonunu kendiliğinden kontrol edebilen ("elit kontrol sağlayan") olgularda HIV RNA saptanabilir düzeyin altında olacağından, bu grupta NAAT ile doğrulama sonuç vermeyecektir. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksilerin uygulandığı ya da antiretroviral tedavinin erken dönemde uygulanmaya başlanması sonucunda virüsün baskılandığı hastalarda antikor yanıtlarının gecikmesi, bazı antijenlerin ortaya çıkmaması ya da saptanabilir düzeylerin altında kalması da bu olgularda doğrulama testlerinin doğru çalışmamasına neden olabilir.

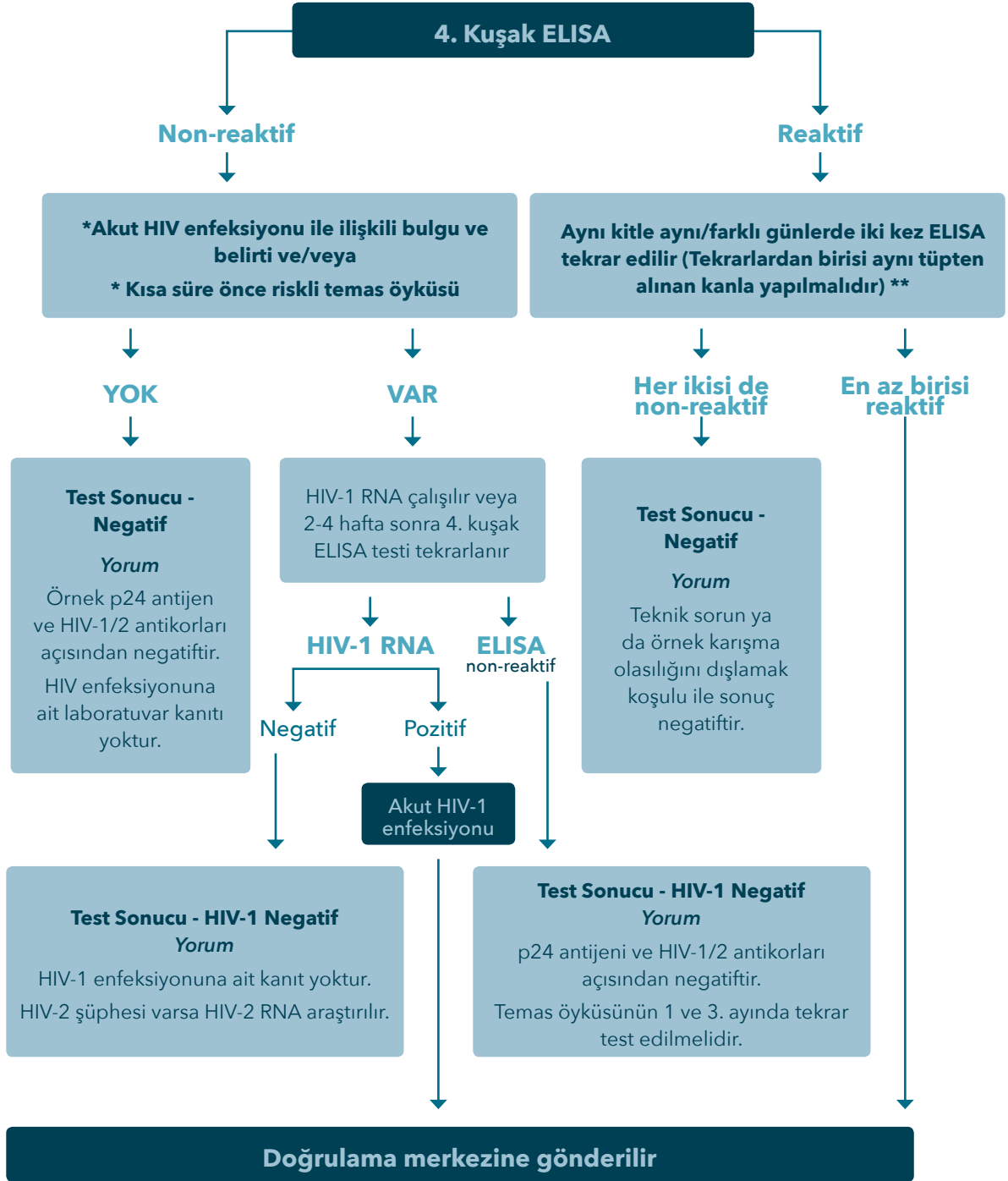
Tablo 2.2. Fiebig evrendirmesine göre primer HIV enfeksiyonunda 4. kuşak ELISA testi ile yapılan taramalarda ve doğrulama testlerinde elde edilecek olası test sonuçları

Fiebig evresi	Sonuç			Evrenin ortalama uzunluğu (gün)
	4. kuşak tarama testi (antikör +p24 antijeni)	Antikora dayalı doğrulama testi	NAAT	
0	(Neg.)/(Neg.)	Neg.	Neg.	11
I	(Neg.)/(Neg.)	Neg.	Poz.	5 (3-8)
II	(Neg.)/(Poz.)	Neg.	Poz.	5 (4-8)
III	(Poz.)/(Poz.)	Neg.	Poz.	4 (2-5)
IV	(Poz.)/(Poz./ Neg.)	Poz. (p31 bandı eksik)	Poz.	70 (40-122)
V	(Poz.)/(Poz./ Neg.)	Poz.	Poz.	Zaman sınırlaması yok

Ülkemizde tanı algoritması 2018 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda, özellikle erken dönem HIV enfeksiyonlarının tanısı ve doğrulama sürecinin kısaltılmasının gözetildiği değişiklikler yapılmıştır. Ulusal algoritmada tarama için 4. kuşak ELISA testi, doğrulama içinse antikora dayalı hızlı immünokromatografik test önerilmektedir. Akut enfeksiyonlarda zaman kaybetmeden tanı konabilmesi için NAAT ile doğrulama seçeneği bulunmaktadır. Her ne kadar rutinde kullanılan NAAT testleri tedavinin izlenmesi için tasarlanmış olsa da, söz konusu testlerin duyarlılıkları kalitatif HIV RNA testleri ile benzer olduğundan, rutinde viral yük tayini için kullanılan kantitatif HIV-1 RNA testleri doğrulama amaçlı da kullanılabilir. Ancak güvenilirlik açısından doğrulama amaçlı kullanımlarda bazı yabancı kılavuzlarda 1000 kopya/mL olarak kabul edilen sınır değer ulusal kılavuzda 5000 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Söz konusu algoritma ve algoritmanın ilgili bölümlerine ilişkin ayrıntılar ve açıklamalar aşağıda verilmiştir (Şekil 2.2 ve 2.3; Tablo 2.3 ve 2.4).

Ulusal algoritmada laboratuvarlarda yapılacak taramalarda hızlı testlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. Acil durumlarda hızlı testler kullanılabilir; ancak bu durumda da 4. kuşak test formatında bir hızlı test tercih edilmelidir. Enfeksiyonun doğrulanma sürecinin daha sonra algoritmada belirtilen şekilde tamamlanması gerekir. Tarama testlerinin duyarlılığının çok yüksek olması nedeniyle, rutin uygulama sırasında özellikle prevalansın da düşük olmasından dolayı belli bir oranda yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir. Fakat bu yanlış sonuç oranlarının belli bir düzeyin (%5) üzerine çıkmaması gerekir.

Şekil 2.2. HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritma (2018)



Tablo 2.3. Tarama amaçlı yapılan ve reaktif bulunmayan 4. kuşak ELISA sonuçlarının yorumu.

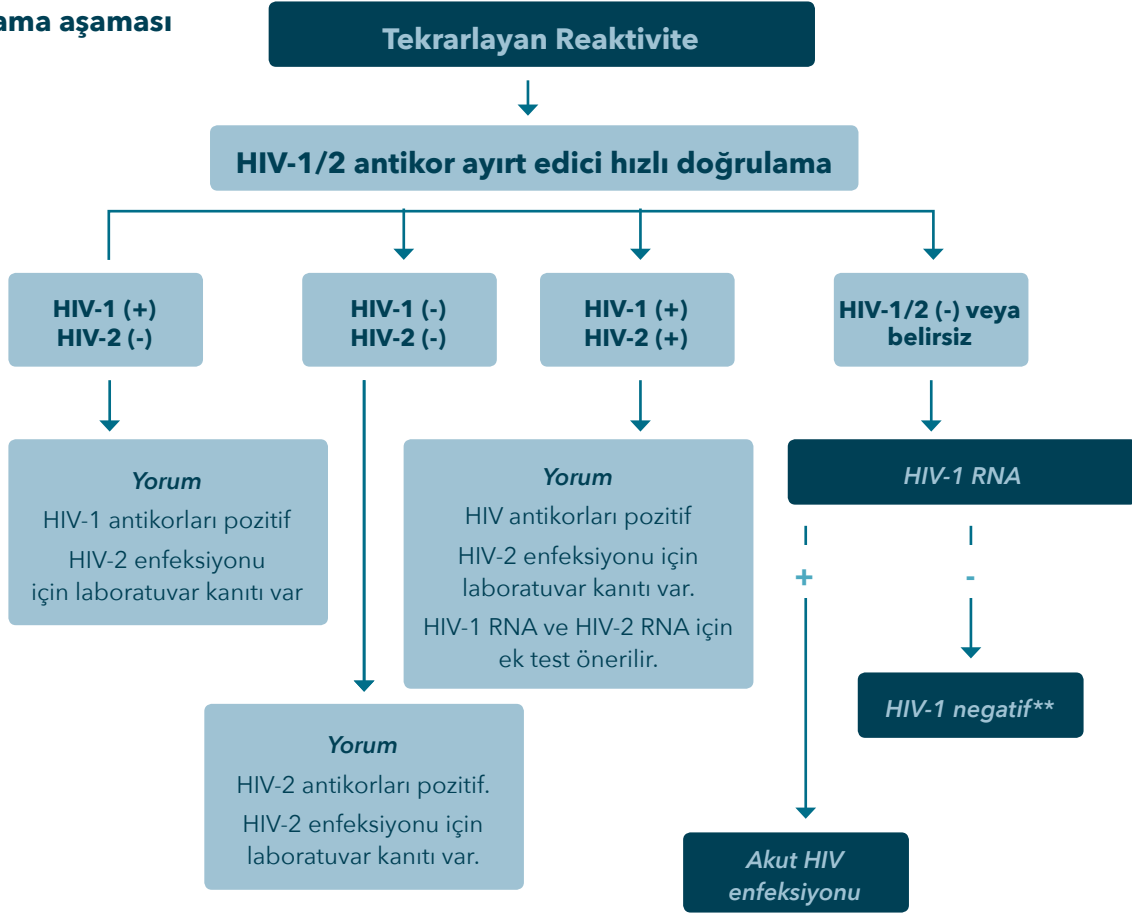
4. Kuşak ELISA tarama testi sonucu= REAKTİF DEĞİL	
DURUM	YORUM
» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti yok ya da » Yakın zamanda (son 6 hafta içinde) HIV'e maruz kalma öyküsü yok ya da » Riskli davranış yok	» HIV enfeksiyonuna ilişkin kanıt yok
» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti var » Yakın zamanda HIV'e maruz kalma öyküsü var » Riskli davranış öyküsü var	» Yeni bir serum örneğinde HIV RNA bakılır. HIV RNA ≥ 5000 kopya/mL ise tanı kesinleşir; hastadan ikinci bir örnek alınarak örneğin karışmış olma ihtimalinin dışlanması gerekir. » HIV RNA bakma olanağı yoksa tarama testi 2-4 hafta sonra tekrar edilir. » HIV-1 RNA kantitatif kitlerle ölçüldüğünde sonucun yorumlanması gerekir (T.C.S.B. kılavuzunda bu sınır 5000 kopya/mL olarak kabul edilmiştir). » HIV RNA testi ilk alınan serum örneğinden yapılacak olursa, testlerin duyarlılığı üretici firmanın verdiği değerlerden sapabilir (düşebilir).

Tablo 2.4. Tarama amaçlı yapılan ve reaktif bulunan 4. kuşak ELISA sonuçlarının yorumu.

4. Kuşak ELISA tarama testi sonucu= REAKTİF	
Aynı kitle iki kez farklı seanslarda test tekrarlanır	
SONUÇ	YORUM
» Tekrarlayan reaktivite (tekrarlardan en az biri reaktif)	» Doğrulama aşamasına geçilir
Non-reaktif	
» Test sonucu: NEGATİF » Ancak negatif demeden önce teknik hata ya da örneklerin karışması olasılığı dışlanmalıdır. » Yakın zamanda HIV'e maruz kalma ya da riskli davranış öyküsü varsa → Tarama testi olayın 1. ve 3. ayında tekrarlanır ya da HIV-1 RNA'ya bakılabilir	

Şekil 2.3. HIV enfeksiyonlarının doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma (2018)

Doğrulama aşaması



Yenidoğanlar ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma

- » Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için, doğrudan virüsü tespit eden virolojik yöntemler (HIV RNA veya HIV DNA nükleik asit testleri) kullanılmalıdır.
- Anneden geçen antikorların uzun süre kalıcı olması nedeniyle, 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV antikorları aranması uygun değildir. Bu nedenle, HIV-1/2 antikorlarını veya HIV-1-p24 antijenini tespit eden antijen/antikor immünoassay testlerinin yenidoğanlarda bakılması önerilmez.
- RNA ya da DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testlerinden herhangi biri tanı için kullanılabilir. Ancak, eğer anne alt tip B dışında bir virüs ile enfekte ise veya Afrika ya da Güneydoğu Asya gibi alt tip B dışında bir virüsün ve grup O suşunun endemik olduğu bölgelerden geliyorsa, yenidoğanlarda RNA PZR kullanılması uygundur.
- » Perinatal HIV teması olan tüm yenidoğanlarda virolojik testlerin doğumdan sonra aşağıda belirtilen zamanlarda bakılması önerilmektedir:
 - 14 - 21 gün
 - 1 - 2 ay
 - 4 - 6 ay
- » Özellikle perinatal HIV geçişi açısından yüksek riskli olan yenidoğanlarda, [\(bakınız Bölüm V. Gebelik ve HIV\)](#) doğumda ek olarak virolojik tanı testi yapılması düşünülmelidir. Ayrıca bu grup hastalarda

antiretroviral profilaksinin kesilmesinden 2-4 hafta sonra kontrol amacıyla virolojik tanı testleri uygulanmalıdır (Şekil 2.4).

- » Eğer ilk virolojik test pozitif olarak sonuçlandıysa, en kısa sürede test için yeni örnek alınarak ilk testin doğrulanması önerilir.
- » Anne sütü almayan bebeklerde HIV enfeksiyonunun kesin olarak dışlanması için, biri çocuk 1 aylık veya daha büyükken ve biri de çocuk 4 aylık ve daha büyükken alınmak şartıyla iki veya daha fazla örnekte virolojik testin negatif olması veya 6 aylık ve daha büyük çocuklarda farklı iki örnekten alınan HIV antikorlarının negatif olması gerekmektedir.
- » Perinatal HIV teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde 18-24. aya kadar anneden kaynaklanan HIV antikorları tespit edilebileceğinden, bu yaş grubunda HIV antikoru pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV nükleik asit arama testleri kullanılmalıdır. Eğer akut HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, tanı için HIV nükleik asit arama testlerinin kullanılması gerekebilir.

Şekil 2.4. Yenidoğan ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için tarama algoritması.
*Yüksek riskli bebekler için doğumda ve antiretroviral profilaksi kesildikten 2-4 hafta sonra (örneğin çocuk 8 ila 10 haftalık olunca)



DİRENÇ TESTLERİ

Genotipik ilaç direnci testinin ideal zamanlaması tanı aldıktan hemen sonradır. Eğer başlangıçta yapılmamışsa, antiretroviral tedavi başlamadan önce istenmelidir. Artan hassasiyeti ve geniş kullanılabilirliği nedeniyle genotipik ilaç direnci testinin uzmanlaşmış bir klinik/laboratuvarda yapılması

önerilir. Aktarılan ya da tedavi sırasında gelişen HIV ilaç direncinin sınıfı ve mutasyon paternleri hakkında elde edilecek veriler tedavi seçim sürecine yardımcı olabilir. Tablo 2.5’de HIV ilaç direnci testlerinde klinik tanımlar ve gereksinimler gösterilmektedir. Tablo 2.6’da HIV ilaç direnci testlerinin klinik kullanım önerileri bulunmaktadır.

Tablo 2.5. HIV ilaç direnci testlerinde klinik tanımlar ve gereksinimler

Tanımlar I	Yetersiz yanıt: İlk kez tedaviye başlanan hastada, 6. ayda HIV viral yükünün >200 kopya/mL olması. Geri tepme: Tedavi kullanan ve HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyin altına inmiş hastada, tekrarlanan ölçümlerde HIV RNA düzeyinin >50 kopya/mL olması
Tanımlar II	İlaç direnci mutasyonu: HIV genomunda yer alan, antiretroviral ilaçların in vitro ve in vivo aktivitelerinin azalmasıyla ilişkili özgül mutasyonlardır. Edinilmiş ilaç direnci: Antiretroviral tedavi sırasında ortaya çıkan ilaç direnci mutasyonlarının, ilacın viral replikasyonu tam baskılayamaması ile sonuçlanmasıdır. Aktarılmış ilaç direnci: İlaça dirençli bir kişiden edinilmiş olan bir HIV kökeninin henüz antiretroviral tedavi başlanmamış olguda bulunmasıdır. Tedavi öncesi ilaç direnci: Antiretroviral tedaviye başlamadan önce hastada ilaç direnci mutasyonlarının tanımlanmasıdır.
Virolojik başarısızlığa yaklaşım	Tedavinin etkinliği gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyum, bağlılık, tolerans, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-yiyecek etkileşimleri ve psikososyal durum sorgulanmalıdır. İlaç direnci düşünülmelidir (Direnci analizi HIV RNA düzeyi >200 kopya/mL iken çalışılabilmektedir. HIV RNA düzeyinin daha düşük olduğu durumda direnci konusunda özelleşmiş laboratuvarlarla iletişim kurulmalıdır). Arşivlenmiş/geçmiş mutasyonlara ilişkin bilgiler mutlaka edinilmelidir. Hastada, tedaviden önce aktarılmış ilaç direnci mutasyonlarının varlığı sorgulanmalıdır. Virolojik başarısızlık durumunda ilaç direnci testi, kişi antiretroviral ilaçları alırken veya mümkün değilse, tedaviyi bıraktıktan sonra 4 hafta içinde yapılmalıdır. Antiretroviraller kesildikten sonra 4 haftadan uzun süre geçtiyse, direnci testi hala tedaviye rehberlik etmek için yararlı bilgiler sağlayabilir; bununla birlikte, daha önce seçilen direnci mutasyonları gözden kaçırılabilir.
Tedavi başarısızlığında direncin yönetimi	HIV RNA düzeyi >50 - <500 kopya/mL ise tedaviye uyumu gözden geçirin; HIV RNA ölçümünü 1-2 ay arayla tekrar edin. HIV RNA düzeyi tekrarlanan ölçümlerde >500 kopya/mL ise tedavi rejimini en kısa sürede değiştirin. Bu değişimi ilaç direnci mutasyon analizine göre yapın. Eğer ilaç direnci mutasyonu saptanmamışsa geçmiş tedavilerinin ışığında etkin olacağını düşündüğünüz başka bir rejime geçin. Tedaviyi değiştirmeden önce multidisipliner bir yaklaşımla deneyimli uzmanlarla durumu tartışın. Yeni tedavi rejiminizde hedef, HIV RNA ölçümünü 6 ay içerisinde <50 kopya/mL düzeyine indirmek olmalıdır.

Tablo 2.6. HIV ilaç direnci testlerinin klinik kullanım önerileri

Klinik endikasyon	Öneriler
Tedavi deneyimi olmayan hastada (akut ya da kronik enfeksiyon)	NRTI, NNRTI, PI ve belirli koşullarda INSTI yönünden genotipik direnç testi yapılmalıdır. Genotipik ilaç direnci analizinin erken yapılması, aktarılmış ilaç direnci mutasyonlarının, vahşi tiplerine geri dönmesinden önce saptanma şansını artırır (örn; yüksek replikasyon kapasitesindeki mutasyonlar; M184V, K65R, T215Y gibi). Birçok direnç mutasyonu, özellikle de düşük replikasyon kapasitesindeki mutasyonlar (ör. K103N, L90M, gibi.), enfeksiyondan yıllar sonra bile tespit edilebilir. Ancak INSTI ile ilişkili aktarılabilen direnç mutasyonları şu anda nadirdir. Eğer aktarılmış ilaç direnci, özellikle de birden fazla ilaç sınıfına karşı direnç varsa INSTI direnç testinin yapılması da düşünülebilir.
Virolojik başarısızlıkta	Virolojik başarısızlığı temsil eden numune elde edilmelidir. Genotipik ilaç direnci analizi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır. Olgu INSTI kullanırken virolojik başarısızlık geliştirse INSTI analizine de başvurulmalıdır. 1.Önerilen antiretroviral rejimlerden biriyle tedaviye başlayanlarda HIV RNA <50 kopya/mL düzeyine indirildikten sonra HIV RNA düzeyi > 200 kopya/mL düzeyine yükseldiğinde; 2.Tedaviye başladıktan 6 ay sonra tam virolojik baskılanma elde edilmeyenlerde; 3.Uzun yarı ömürlü bir NNRTI içeren rejimde (örn; efavirenz) tedavinin kesintiye uğraması durumunda (Bu tür rejimler kesintiye uğradığında ilaçlardan birinin serum konsantrasyonları çok yüksek devam edip, diğerleri azalacağından, monoterapi etkisi ile direnç ortaya çıkabilir); 4.Tedaviye henüz başlanmamış ya da henüz hiçbir antiretroviral almamış bir hastada HIV RNA düzeyinde belirgin bir artış varsa, plazmadaki viremi artışı tekrarlanan ölçümlerle onaylandıktan sonra (3-6 ay içinde ikinci kez HIV-1 RNA ölçümünde >0,5 log₁₀ kopya/mL düzeyinde artış). Bu durum ilaca dirençli bir virüs ile süperenfeksiyona bağlı olabilir.
NNRTI içerikli başarılı rejimin kesilmesinde	NNRTI içeren rejimler, virolojik başarısızlık olmasa da kesilmesi gerektiğinde, EACS kılavuzundaki kurallara uyularak kesilmelidir. Kurala göre kesildi ise NNRTI direnci beklenmez. Ancak kuralına göre kesildiği bilinmiyorsa ve NNRTI içeren bir rejim başlanacaksa ya direnç testi istenir ya da gerektiğinde çalışabilmek için tedavi değişikliği yapılmadan önce bir plazma örneği alınarak saklanır.
Temas sonrası profilaksi (TSP)	Etkin bir TSP için indeks olguda ilaç direncinin analiz edilmesi gereklidir. Ancak bu mümkün değilse, TSP uygulaması geciktirilmemelidir.
Gebelik	HIV (+) gebede tedaviye başlamadan önce ya da HIV RNA >1000 kopya/mL ise direnç testi önerilir.
HIV-2 enfeksiyonunda	Tedaviden önce ilaç direnci analizi gerekli değildir. Tedavi başarısızlığında, tedavi değişikliğini planlamak için direnç testi düşünülmelidir.

HIV TESTİNİN ENDİKASYONLARI

HIV ile enfekte bireylerin %20 – 30'unun bu durumdan haberdar olmadığı tahmin edilmektedir. Bu da hem tanının gecikmesine hem de bulaşmanın sürmesine neden olmaktadır. Yeni enfeksiyonların en az yarısının, HIV ile enfekte olduğunu bilmeyenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. HIV ile enfekte bireylerin yaklaşık yarısı tanıyı geç dönemde, CD4 sayısı ≤ 350 hücre/mm³ seviyesinde iken almaktadır.

2014 Avrupa rehberine göre HIV testinin amacı:

- » HIV ile enfekte bireyleri en kısa sürede belirleyerek sağlık hizmetine dâhil etmek ve tedavi kapsamına almak,
- » HIV negatif bireylere bulaş yolları ile ilgili danışmanlık sağlamak,
- » HIV pozitif bireyden diğerlerine bulaşı azaltmak ve
- » HIV pozitif bireyin cinsel eşinin bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi ve test edilmesi gibi koruyucu hizmetleri harekete geçirmektir.

HIV enfeksiyonunun önlenmesine, tedavisine ve HIV ile yaşayan bireyin sağlık hizmetine erişmesine giden yol HIV testi ile başlar. HIV testi hizmeti, test için kan örneğinin alınmasının yanı sıra, testten önce ve sonra danışmanlık verilmesi, bireyin HIV bulaşından korunması, pozitif bulunan bireyin sağlık hizmetlerine erişiminin sağlanması, laboratuvar da kalite kontrolü ve doğru test sonuçlarının bireye iletilmesi unsurlarını kapsayan bütüncül bir hizmetler dizisidir.

HIV testi hizmeti DSÖ'nün 5C esaslarına uymalıdır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Onay ("consent")

Gizlilik ("confidentiality")

Danışmanlık ("counseling")

Doğruluk ("correct")

Bağlantı ("connection")

HIV testi diğer tüm tıbbi testlerde olduğu gibi gönüllük esasına göre yapılır. Bu amaca yönelik iki temel yaklaşım vardır:

- » "Reddetmedikçe test et" ("opt-out") stratejisinde bireye HIV testinin rutin olarak herkese yapıldığı ve eğer bu testi yaptırmak istemiyorsa, bunu tıbbi personele belirtmesi gerektiği bilgisi verilir.
- » "İstiyorsa test et" ("opt-in") stratejisinde ise bireye HIV testi yapılması teklif edilir ve onaylarsa test istenir.

HIV testi yapılması önerilen bireyler

United States Preventive Services Task Force 2013 yılında 15 ile 65 yaş aralığında, gebeler de dâhil olacak şekilde tüm bireylerin, riske bakılmaksızın taranmasını; <15 veya >65 yaşındaki bireyler için ise eğer risk saptanıyorsa test yapılabileceğini belirtmiştir.

2014 Avrupa rehberinde ise aşağıdaki durumları sağlayan bireylerin “reddetmedikçe test edilmeleri” önerilmiştir:

- » Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon kliniklerine başvuran tüm bireyler
- » Tıbbi öyküsüne göre HIV ile temas etmiş olduğu düşünülen bireyler
 - Akut retroviral hastalık veya immün süpresyon ile ilişkili belirti
 - Geçirilmiş veya güncel CYBE öyküsü
 - Cinsel istismara uğrama
 - HIV ile enfekte olan bireyin bilinen cinsel eşleri
 - Damar içi ilaç kullanıcısında iğne paylaşımı öyküsü
 - HIV prevelansının yüksek olduğu ülkede cinsel ilişki öyküsü
 - HIV enfeksiyonu riski olan bireylerin (örneğin HIV’in endemik olduğu ülkede yaşayan) cinsel eşleri
 - Rutin HIV taraması başlamadan önce kan veya kan ürünü alma öyküsü (çoğu Avrupa ülkesinde 1985 yılından önce)
 - HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullarından (Tablo 2.7, 2.8a, 2.8b ve 2.9) birine sahip olma
- » Risk faktörüne bakılmaksızın tüm gebeler
- » Kendileri test olmak isteyen bireyler (özellikle de daha önce test yaptırmamışlarsa)

“HIV Indicator Diseases Across Europe Study” (HIDES) çalışması ile “HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullar” belirlenmiştir.

Tablo 2.7. HIV ile enfekte hastalarda görülen AIDS tanımlayıcı koşullar (test kesinlikle önerilir).

Neoplazmlar	Servikal kanser Non-Hodgkin lenfoma Kaposi sarkomu
Bakteriyel enfeksiyonlar	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pulmoner veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium avium</i> kompleksi (MAC) veya <i>Mycobacterium kansasii</i> , dissemine veya ekstrapulmoner <i>Mycobacterium</i> , diğer veya tanımlanmamış türleri, dissemine veya ekstrapulmoner Pnömoni, yineleyen (12 ayda 2 veya daha fazla atak) Salmonella septisemisi, yineleyen
Viral enfeksiyonlar	Sitomegalovirüs retinitisi Sitomegalovirüs, diğer (karaciğer, dalak, lenf düğümleri hariç) Herpes simpleks, >1 aydır süren ülser(ler)/ bronşit/ pnömoni Progresif multifokal lökoensefalopati
Paraziter enfeksiyonlar	Serebral toksoplazmoz Kriptosporidiyoz diyaresi, >1 ay İzosporiyoz, >1 ay Atipik dissemine layşmanyaz Amerikan tripanozomiyazının reaktivasyonu (meningoensefalit veya miyokardit)
Fungal enfeksiyonlar	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Kandidiyaz, özofageal Kandidiyaz, bronşiyal/ trakeal/ akciğerler Kriptokokkoz, ekstrapulmoner Histoplazmoz, dissemine/ ekstrapulmoner Koksidiyoidomikoz, dissemine/ ekstrapulmoner Penisilliyoz, dissemine

Tablo 2.8a. Tanısı konulmamış HIV prevalansı $\geq 0,1$ olan koşullar (test kesinlikle önerilir).

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
Malin lenfoma
Anal kanser/displazi
Servikal displazi
Herpes zoster
Hepatit B veya C (akut veya kronik)
Mononükleoz benzeri hastalık
>4 haftadır süren nedeni belirsiz lökopeni/ trombositopeni
Seboreik dermatit/ekzantem
İnvaziv pnömokok hastalığı
Kaynağı belirsiz ateş
Kandidemi
Viseral layşmanyaz
Hamilelik (yenidoğan için doğuracağı sonuçlar düşünülerek)

Tablo 2.8b. Tanısı konulmamış HIV prevalansının olasılıkla $\geq 0,1$ olarak öngörüldüğü diğer koşullar (test önerilir).

Primer akciğer kanseri
Lenfositik menenjit
Oral tüylü lökoplaki
Şiddetli veya atipik psoriasis
Guillain-Barré sendromu
Mononörit
Subkortikal demans
Multipl skleroz benzeri hastalık
Periferik nöropati
Nedeni belirsiz kilo kaybı
Nedeni belirsiz lenfadenopati
Nedeni belirsiz oral kandidiyaz
Nedeni belirsiz kronik ishal
Nedeni belirsiz kronik böbrek yetmezliği
Hepatit A
Toplum kaynaklı pnömoni
Kandidiyaz

Tablo 2.9. HIV tanısının konulmamasının bireyin klinik yönetimini ciddi oranda zorlaştıracığı öngörülen koşullar (test önerilir).

Agresif immünosüpresif tedavi gereken koşullar	Kanser Transplantasyon İmmünosüpresif tedavi uygulanan otoimmün hastalık
Beyinde yer kaplayan primer lezyon	
İdiyopatik/ trombotik trombositopenik purpura	

HIV testi önerilmesi gereken diğer durumlar:

1. Erkeklerle seks yapan erkekler
2. Kondomsuz cinsel ilişkiye girme öyküsü olanlar
3. >1 cinsel eşi olanlar
4. Seks işçiliği öyküsü olanlar
5. Para veya uyuşturucu karşılığı cinsel ilişkiye girenler
6. HIV prevalansı yüksek (genel nüfusun >%1'i) ülkeden gelenler
7. HIV ile enfekte anneden doğan bebekler
8. İğne batması veya perkütan yaralanmaya maruz kalanlar (HIV pozitifliği bilinen veya HIV ile enfekte olma olasılığı yüksek olan kaynaktan)

Ülkemizde rutin olarak uygulanan cerrahi veya invaziv bir girişimden önce hasta onayı alınmadan yapılan HIV testinin, sağlık hizmeti sırasında HIV bulaşını azaltma üzerinde etkili olduğu gösterilememiştir ve bu yaklaşım, standart önlemlerin yerini almamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, HIV pozitif tanısı ile kliniğe dışarıdan sevk edilen tüm hastaların, ilk testin yanlış pozitiflik olasılığını bertaraf etmek için, tedaviye başlamadan önce tekrar test edilmesini önermektedir.

Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı

HIV seroprevalansının yüksek ($\geq\%1$) olduğu, CYBE klinikleri, uyuşturucu bağımlılığı klinikleri, cezaevleri, evsiz barınakları, tüberküloz klinikleri ve erkeklerle seks yapan erkeklere hizmet veren klinikler gibi ortamlara başvuranlara HIV testinin yılda bir kez tekrarlanması önerilmektedir. Birey yüksek riskli olarak değerlendirildiyse (örneğin erkeklerle seks yapan erkek veya damar içi ilaç kullanıcısı gibi), HIV testi daha sık aralıklarla (3 ayda bir) tekrarlanabilir.

Partner tarama

Partner izlemi, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda ve HIV enfeksiyonunda tedavinin önemli bir parçasıdır. HIV enfeksiyonu tanısı alan bireyin, partner(ler)ini bu konuda bilgilendirmesi ve onları da HIV taraması yapılmak üzere sağlık kuruluşuna yönlendirmesi için teşvik edilmesi önemlidir. Partner taramasında da riskli temasta bulunan kişi için uygulanan ve kitabın bu bölümünde tanımlanan algoritmalar geçerlidir. Partnerin mahremiyetinin de en üst seviye gözetilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Bhowan, K. and G.G. Sherman, Performance of the first fourth-generation rapid human immunodeficiency virus test in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. 32(5): p. 486-8.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. June 2014; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Ekim 2018).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update on HIV-1/2 differentiation assays. 2016; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Ekim 2018).
4. Curlin ME, Gvetadze R, Leelawiwat W, et al. Analysis of False-Negative Human Immunodeficiency Virus Rapid Tests Performed on Oral Fluid in 3 International Clinical Research Studies. *Clin Infect Dis*, 2017. 64(12): p. 1663-1669.

5. de Souza MS, Pinyakorn S, Akapirat S, et al, Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV-1 Infection Leads to a High Rate of Nonreactive HIV Serology. Clin Infect Dis, 2016. 63(4): p. 555-61.
6. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. Clin Infect Dis, 2017. 64(1): p. 53-59.
7. del Rio, C. and J.W. Curran. Guidelines for HIV Counseling and Testing, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2015, Elsevier. p. 1501-2.
8. Donovan, M. and Palumbo P. Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants. Clin Perinatol, 2010. 37(4): p. 751-63, viii.
9. European AIDS Clinical Society. EACS Treatment Guidelines 9.0. October 2017; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 8 Ekim 2018).
10. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. Pediatr Infect Dis J, 2011. 30(5): p. 408-12.
11. Gokengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. Int J STD AIDS, 2014. 25(10): p. 695-704.
12. Gray ER, Bain R, Varsaneux O, Peeling RW, Stevens MM, McKendry RA. p24 revisited: a landscape review of antigen detection for early HIV diagnosis. AIDS, 2018. 32(15): p. 2089-2102.
13. Gunthard HF, Calvez V, Paredes R, et al. Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Clin Infect Dis, 2018.
14. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS, 2002. 16(8): p. 1119-29.
15. HIV in Europe. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim: 23 Eylül 2018).
16. Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. Sex Transm Dis, 2017. 44(12): p. 739-746.
17. Jourdain G, Mary JY, Coeur S, et al. Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. J Infect Dis, 2007. 196(11): p. 1629-36.
18. Katz IT, Shapiro DE, and Tuomala R. Factors Associated With Lack of Viral Suppression at Delivery. Ann Intern Med, 2015. 162(12): p. 874-5.
19. Lilian RR, Kalk E, Technau KG, Sherman GG. Birth diagnosis of HIV infection in infants to reduce infant mortality and monitor for elimination of mother-to-child transmission. Pediatr Infect Dis J, 2013. 32(10): p. 1080-5.
20. Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, Thompson DR, Diez Roux A, Yehia BR. Time of HIV Diagnosis and Engagement in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. PLoS One, 2015. 10(7): p. e0132262.
21. Moyer, V.A. and US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med, 2013. 159(1): p. 51-60.
22. Nasrullah M, Wesolowski LG, Meyer WA 3rd et al. Performance of a fourth-generation HIV screening assay and an alternative HIV diagnostic testing algorithm. AIDS, 2013. 27(5): p. 731-7.
23. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med, 2012. 366(25): p. 2368-79.
24. OptTEST. Optimising testing and linkage to care for HIV across Europe. Available from: <http://www.opttest.eu/planningguide> accessed on 24.9.2018.
25. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, et al., Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestätigungsdiagnostik durch Antikörper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsäure-Nachweis : Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e. V.(DVV e. V.) und der Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV e. V.). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2015. 58(8): p. 877-886.
26. Read JS and A.A.o.P. Committee on Pediatric Aids. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. Pediatrics, 2007. 120(6): p. e1547-62.
27. Sullivan AK, Raben D, Reekie J, et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). PLoS One, 2013. 8(1): p. e52845.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Klavuzu. 2018; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Ekim 2018).
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği. 2008; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Ekim 2018).
30. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis, 2010. 50(4): p. 585-96.
31. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug

resistance testing: 2011 update. AIDS Rev, 2011. 13(2): p. 77-108.

32. Wessman MJ, Theilgaard Z, and Katzenstein TL. Determination of HIV status of infants born to HIV-infected mothers: a review of the diagnostic methods with special focus on the applicability of p24 antigen testing in developing countries. Scand J Infect Dis, 2012. 44(3): p. 209-15.

33. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services. 2015; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Ekim 2018).

34. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. June 2016; 2nd: [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 22.9.2018).

35. World Health Organization. Guidelines on HIV self-testing and partner notification: Supplement to consolidated guidelines on HIV testing services. December 2016; [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Ekim 2018).

BÖLÜM III

HIV POZİTİF OLGUNUN İZLEMİ

Bölüm Editörü

Taner Yıldırım

Yazarlar

Aydın Deveci

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Selda Sayın Kutlu

Hülya Özkan Özdemir

Taner Yıldırım

Dilek Yıldız

TANI KONDUKTAN SONRA YAPILACAK İŞLEMLER

Öykü ve Fizik Bakı

Hastayla klinisyenin ilk görüşmesi, sonraki süreçlerin iyi yürümesi bakımından önemlidir. Hastalık hastanede yatarken veya ayakta tetkik sırasında saptanmış olabilir. HIV enfeksiyonu tanısı hastanın şuuru açıksa üçüncü kişilere onun izni olmaksızın açıklanmaz.

İlk görüşme

- » Hastaya önceden tanı hakkında bilgi verilmiş olsa bile ilk görüşme için sakın bir ortamda yeterli zaman ayrılması gerekir; bu yaklaşık 20 dakika gerektirmektedir. Hastayı takip edecek olan uzman bu görüşmede kısaca kendisini tanıtır ve hastayı tanımaya çalışır.
- » Damgalanma ve ayırmacılık riski konusunda hasta bilgilendirilir; bu anlamda hastalık tanısının sağlık sistemi içinde görünürlüğü azaltmak için sosyal güvenlik kurumuna kişisel başvuru yolu gösterilir.
- » Kendi açısından olumlu destek verebilecek güvенеbileceği kişilerle bu tanıyı paylaşabileceği anlatılır. Hastayı aile, iş ve sosyal çevresiyle birlikte değerlendirmek gerekir. Yasal veya cinsel eşin de bilgilendirilmesi, varsa çocuklarla birlikte incelenmesi önerilir; mümkün olmazsa bunun gerekçesi kayıt edilir. Eşin sağlığı açısından yakın zamanda bir risk (ör. hamilelik, evlilik hazırlığı gibi) varsa geciktirilmeden bilgilendirme yapılması zorunludur. Diğer hasta yakınları hasta isterse bilgilendirilir.
- » Bulaşma ve korunma yolları anlatılır, kendisini ve çevresini nasıl koruyacağını bilmesi ve özümsemesi istenir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve HIV süper enfeksiyonu olasılığı ve bunların zararları konusunda uyarılır.
- » Hastalığın evresi, seyri, ilk testler, takip ve tedavi gereği hakkında ihtiyacı ölçüsünde bilgi verilir. Düzenli takip ve tedavinin aksatılmaması önemle vurgulanır. Hastalık hakkında olumsuz yanlış bir algısı varsa bunu aşmasına yardımcı olunur.

- » İlk görüşmede tüm bunları aktarmak mümkün değilse bilgilendirme zamana yayılabilir. Hastanın sormak istediklerine her aşamada fırsat verilmeli, soru sorması teşvik edilmelidir. Yakınıyla birlikte görüşülebilir ama öykü ve fizik bakı sırasında hastanın tek başına olması önerilir.

Öykü

- » Belirtiler ve sistemler sorgulanır, genel tıbbi öykü alınır. Belirtiler varsa öykü o yönde derinleştirilir.
- » Sosyal ve ekonomik durumu, sağlık güvencesi, mesleği ve işi belirlenir. Aile ilişkileri ve düzeyi saptanır. Nerede, hangi koşullarda yaşadığı ve seyahat öyküsü alınır.
- » Standart bir anamnezden farklı olarak olası bulaş yolu ve zamanı saptanmaya çalışılır.
- » Cinsel kimliği ve riskli cinsel aktivite düzeyi belirlenir. Cerrahi müdahale, kan transfüzyonu, parenteral girişimler varsa not edilir.
- » Anti HIV testinin ne amaçla yapıldığı saptanır; daha önce test yaptırıp yaptırmadığı sorgulanır; yaptırdıysa en son negatif anti-HIV testi sonuçlarını göstermesi istenir.
- » Cinsel yolla bulaşan hastalık geçmişi sorulur.
- » Hastalık seyrini olumsuz etkileyebilecek alışkanlıklar özellikle sorgulanır (ör: sigara, alkol, ilaç uyuşturucu); bunların kullanım süresi ve kullanım miktarı belirlenir.
- » HIV ile ilişkili hastalık anamnezinin ve belirtilerin saptanması önemlidir. Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, diyare, cilt döküntüleri, ağız mukozasında lezyonlar, nörolojik/mental işlevlerde bozukluk olup olmadığı sorgulanır.
- » Tıbbi geçmişinde medikal tedaviler, hastaneye yatış, ürogenital sorunlar, tüberküloz ile temas, geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonlar kaydedilir.
- » Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivitesi, ilaç kullanımı veya bağımlılığı, alerji öyküsü, kardiyovasküler, metabolik, renal yandaş hastalıkların varlığı ve ailede hastalık öyküsü sorgulanır.
- » Depresyon, anksiyete, stres bozukluğu, intihar girişimi yönünden tedavi ve/ya destek alıp almadığını öğrenilmelidir.
- » Kadın hastada gebelik ve çocuk durumu saptanır; çocuk yapma planı varsa kaydedilir.
- » Aşılanma öyküsü ile erişkin aşılanma gereksinimi belirlenir.

Fizik bakı

- » Hastanın yakınması olmasa da sistemik muayene yapılır.
- » Genel durum, vital fonksiyonlar, boy, kilo ve bel çevresi kayıt edilir, BKE hesaplanır.
- » Özellikle cilt ve mukozadaki lezyonların, periferik lenf bezlerinin muayenesi dikkatle yapılır.
- » Genital, perianal lezyonlar saptanırsa tanısal, girişimsel işlemlerin yapılması amacıyla ilgili uzmanlık dallarına danışılır.

- » Kadınlarda jinekolojik servikal muayene istenir.
- » Kardiyovasküler hastalık riski ve kırık riski gerekli hastalarda hesaplanır.
- » Bağımlılık, bilişsel bozukluk olması durumunda gerekli yönlendirme yapılır.
- » CD4 T hücrelerinin sayısı biliniyorsa immünolojik evreye göre beklenen fırsatçı enfeksiyonlara dikkat edilir.
- » İleri evredeki hastalarda belirtiler ve serolojik bulgular eşliğinde HIV göstergesi olan hastalıklar bakımından ek muayeneler gerekebilir.
- » CD4 T hücrelerinin sayısı saptanınca, klinik bulgularla birlikte değerlendirilip, immünolojik evreleme yapılır; akut enfeksiyon ise belirtilir.
- » İlk öykü ve muayene bulgularının standart takip formlarına veya programlara kayıt edilerek hastanın izlenmesi uygun olur.

Laboratuvar değerlendirme

HIV enfeksiyonu olan hastanın ilk değerlendirmesinde laboratuvar testleri son derece önemli bir yere sahiptir. Bu testlerin amacı, hastayı enfekte eden virüsün özelliklerini, hastanın bağışıklık ve organ fonksiyonlarının durumunu belirlemektir. Bu amaçla yapılacak testler tam kan sayımı, biyokimyasal testler, CD4 T lenfosit ve CD8 T lenfosit sayısının ve yüzdesinin tayini, HIV RNA düzeyi, HIV direnç testleri, viral ko-reseptör analizi ve HLA-B*5701 allel varlığının araştırılmasını kapsamalıdır. Bu testlerin yapılma zamanı ve sıklığı Tablo 3.1’de gösterilmektedir.

» Rutin laboratuvar testleri

Klinik değerlendirmede en sık kullanılan laboratuvar testlerinin başında tam kan sayımı yer almaktadır. CD4 T lenfosit sayıları tam kan sayımında belirlenen lenfosit sayılarının oranı olarak hesaplanır. Bu nedenle CD4 T lenfosit sayımı yapılacak bütün hastaların tam kan sayımlarının da yapılması gerekmektedir. Ayrıca eşlik eden hastalıklar varsa mevcut durumu tespit etmek ve ART başladıktan sonra yan etkileri izleyebilmek açısından rutin biyokimyasal testlerin de ilk hastane ziyaretinde yapılması önem taşımaktadır (Tablo 3.1).

» HIV enfeksiyonuna özel laboratuvar testleri

- CD4 ve CD8 yüzdesi ve sayısı

Akım sitometri cihazlarıyla yapılan CD4 T lenfosit sayımı, HIV enfeksiyonunun oluşturduğu immün baskılamayı ve tedaviye olan cevabı gösteren önemli bir belirteçtir. CD4 T lenfosit sayısı aynı zamanda HIV enfeksiyonu zemininde gelişebilecek fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksinin verilip verilmeyeceğine dair kararı da etkiler. Bu nedenle HIV enfeksiyonu tespit edilen hastanın en kısa zamanda CD4 T lenfosit sayımının yapılması gerekmektedir. İlk başvuru sırasında CD4 T lenfosit sayısı $\leq 350/\text{mm}^3$ olan hastalar geç başvuru yapanlar ve CD4 T lenfosit sayısı $\leq 200/\text{mm}^3$ olanlar ise ileri evre HIV hastalığıyla başvuranlar olarak tanımlanmıştır.

HIV enfeksiyonunda prognostik diğer bir belirteç ise CD4/CD8 T hücrelerinin oranıdır; bu oranın düşük olmasının immün aktivasyona ve morbiditenin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.

- HIV RNA düzeyi

Plazma HIV-RNA düzeyi, olgunun tedaviye verdiği cevabı belirleyen en önemli göstergedir. Tedavi başladıktan sonra viral yükteki azalma tedavi rejiminin başarısını ve hastalığın seyrini gösterir. Bunun yanında, tedavi başlanmadan önceki viral yük, tedavide kullanılacak ART rejiminin seçimini de etkiler. Bu nedenle tedavi başlanmadan önce ve tedavinin takibinde plazma HIV-RNA düzeyinin ölçülmesi önemlidir. Günümüzde kullanılan HIV RNA testi sadece HIV-1 RNA düzeyini belirlerken, HIV-2 RNA düzeyini saptayamamaktadır. Dolayısıyla HIV tarama testi pozitif, fakat Western Blot testi belirsiz olan hastalarda plazmada HIV RNA ölçümünün negatif veya düşük düzeyde olması HIV-2 enfeksiyonunu akla getirmelidir. Bu hastaların takiplerinde CD4 T lenfosit sayısının düşük seyretmesine rağmen, plazmada HIV RNA düzeyi çok düşük veya negatif olarak belirlenir.

Tedaviyle plazma HIV RNA düzeyinin baskılanması, hastalarda AIDS ve ölüm riskinin azalmasını sağlamaktadır. Bu nedenle HIV ile enfekte hastalarda belirli aralıklarla plazma HIV RNA düzeyinin takibi uzun süreli etkili bir tedavi rejiminin oluşturulması açısından son derece önemlidir.

- HLA-B*5701 allel tespiti

Antiretroviral tedavi rejimlerinde NRTI omurgasında kullanılan ilaçlardan biri olan abakavire karşı özellikle tedavinin ilk 6 haftası içinde ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilmektedir. Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, MHC sınıf I antijen sunumu yapan HLA-B*5701 allelinin varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, abakavir içeren ART rejimlerine başlanmadan önce, HIV ile enfekte olan hastaların HLA-B*5701 alleli açısından taranması önerilmektedir. Acil durumlarda vakit kaybetmemek açısından bu testin de hastanın kliniği ilk ziyaretinde yapılması önerilir. HLA-B*5701 allelini tespit etmek için farklı moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bunların arasında oligonükleotid prob hibridizasyon, DNA dizi tabanlı tiplendirme, tek zincir polimorfizm-PZR ve kantitatif PZR gibi yöntemler vardır. Ülkemizde 100 hasta arasında yapılan taramada HLA-B*5701 sıklığı %3 bulunmuştur.

HLA-B*5701 allel varlığı tespit edilen hastalara abakavir içeren ART rejimlerinin başlanmaması ve bu hastaların abakavire karşı alerjileri olduğuna dair kayıtlarının tutulması önerilmektedir. Bu test sadece bir defa yapılacağından, test sonuçlarının kayıtları özenle saklanmalıdır.

- Viral koreseptör tropizm testi

Hücre yüzeyinde bulunan CD4 reseptörüne bağlanan HIV, bu reseptörle ilişkili olan CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerinin yardımıyla hücre içine girer. Bu reseptörlere antagonist etki gösteren ilaçlar, virüsün hücre içine girişini engelleyerek enfeksiyonun vücuttaki yayılımını durdurabilir. CCR5 koreseptörüne bağlanarak HIV'in hücre içine girişini engelleyen tek ilaç maraviroktur. Bu ilacın tedavide başarılı olabilmesi için, virüsün hücre içine girerken CCR5 reseptörünü kullanması gerekmektedir; bu nedenle maravirok kullanılması düşünülen hastalarda CCR5 reseptörünün varlığı gösterilmelidir. Vücuttaki virüs topluluğunda hangi tip virüsün (CCR5, CXCR4 veya dual virüs) baskın olduğunu belirlemek için fenotipik ve genotipik yöntemler geliştirilmiştir. Koreseptör tropizm testi, tedavide CCR5 antagonisti

kullanılması düşünülüyorsa veya tedavide CCR5 antagonisti kullanılırken virolojik başarısızlık olduğunda başarısızlığın nedenini belirlemek için yapılmalıdır. Bu test ülkemizde kullanımda değildir.

Tablo 3.1. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ilk klinik ziyaretinde ve tedavi başlanmadan önce yapılacak laboratuvar testleri ve zamanlaması.

	İlk Tanı	ART başlangıcında veya değişikliğinde	Her 3-6 ay	Her 6 ay	Her yıl	Klinik endikasyon
CD4 T lenfosit sayımı	+	+	+			+
HIV-RNA	+	+	+			+
HLA-B*5701		+ Tedavide ABC düşünülüyorsa				
Viral tropizm		+ Tedavide CCR5 antagonisti düşünülüyorsa				
Hemogram	+	+				+
AST, ALT	+	+	+			
Glikoz, BUN, Kr, Na, K, Cl*	+	+				
Hemoglobin A1c	+	+	+ Son ölçümde anormal değer varsa		+ Son ölçümde normalse	+
Tam İdrar tetkiki	+	+		+ TDF veya TAF tedavisinde	+	+
TG, kolesterol, HDL, LDL	+	+		+ Son ölçümde anormal değer varsa	+ Son ölçümde normalse	+
Gebelik testi		+ Doğurganlık yaşındaki kadınlar				

*Serum fosfor düzeyi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda takip edilmelidir.

Diğer enfeksiyonlar için tarama testleri

HIV ile yaşayan bireylerde HIV enfeksiyonuna eşlik eden başka hastalıklar da bulunabilir ve bunların tedavi edilmemesi, HIV enfeksiyonunun seyrini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle HIV tanısı alan tüm bireylerde, Tablo 3.2 ve 3.3'te belirtilen tarama testlerinin yapılması önerilir. Tarama testlerinde elde edilen sonuçlara göre, gerekli görüldüğü takdirde HIV ile yaşayan bireyin aşılansması önerilir. HIV pozitif bireye uygulanması önerilen aşılar Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.2. HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama önerileri

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
Tüberküloz	Akciğer grafisi	Komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için her hastada yapılmalıdır.
	Tüberkülin deri testi (TDT)	CD4 T hücresi sayısı >200 hücre/mm ³ olan kişilerde endürasyon ≥ 5 mm ise pozitif kabul edilir. ¹
	IGRA	Tarama testi olarak kullanımı önerilir. ²
Viral Hepatitler		
Hepatit A	Anti-HAV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
Hepatit B	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG	Bu göstergeler negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama) HBsAg ve anti-HBs negatif, ancak anti-HBc IgG pozitif ise kronik HBV enfeksiyonunu dışlamak için HBV DNA bakılmalıdır. ³
Hepatit C	Anti-HCV	Pozitif ise HCV RNA bakılmalıdır.
Sifiliz	Non-treponemal testler VDRL/RPR	Aktif hastalığın tespiti ve tedaviye yanıtın takibi için bakılması önerilir. ⁴
	Treponemal testler ELISA/TPHA	Non-treponemal testlerde elde edilen pozitifliğin doğrulanması için kullanılır. Aktif hastalığı göstermez ve bir kez pozitifleştikten sonra yaşam boyu pozitif kalır. ⁵
Toksoplazmoz	Anti-Toxoplasma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
CMV hastalığı	Anti-CMV IgG	

¹İleri düzeyde HIV hastalığı olanlarda (CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³) ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olunca testi tekrar etmek gereklidir.

²Hastanın hem TDT hem de IGRA testi yaptırması halinde TDT'nin test sonuçlarını etkilemesinden dolayı IGRA'nın önce yapılması önerilmektedir.

³HBV DNA negatif bireylerin aşılama programına alınması önerilir. HBsAg ve anti-HBcIgG pozitif kişilerde HDV enfeksiyonu düşünülmeli ve delta antikoru araştırılmalıdır.

⁴Sifiliz için serolojik testleri pozitif olup, nörolojik, işitme, kişilik değişikliği, oküler belirti ve bulguları olan kişiler nörosifiliz açısından değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğü takdirde bu kişilerde lomber ponksiyon yapılarak BOS incelenmelidir. Bazı rehberler, kanda yüksek titrede RPR pozitifliği (>1:32) bulunması durumunda veya sifiliz evresinden bağımsız olarak CD4 T lenfosit sayısının <350 hücre/mm³ ise lomber ponksiyon yapılarak nörosifilizin dışlanmasını önermektedirler.

⁵Tarama testlerinde sonuç negatif ise periyodik tarama yıllık yapılabilir; ancak riskli davranış halinde (çok sayıda partner, korunmasız cinsel ilişki, uyuşturucu kullanımı) veya bu davranışları sergileyen bir partneri olanlarda ise 3-6 ayda bir önerilir.

Tablo 3.3. HIV ile yaşayan bireylerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için tarama önerileri¹

Hastalık	Tanı testleri	Öneriler
HPV enfeksiyonu	Cilt lezyonlarının varlığı dışında sitolojik inceleme	HIV pozitif tüm kadınlarda servikal PAP sürüntü testi, anal seks yapan tüm HIV pozitif bireylere de anal HPV taraması ve sitolojik inceleme yapılması önerilir. ²
Klamidya enfeksiyonu	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Kadın hastalardan vulvovajinal, erkekle seks yapan erkek hastalarda rektal sürüntü örnekleri, heteroseksüel erkek hastalarda ise idrar incelemeye alınmalıdır.
Gonore	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Klinik şüphe halinde faringeal, vulvovajinal, erkekle seks yapan erkek hastalarda rektal sürüntü örnekleri ve idrar incelemeye alınmalıdır.
	Bakteri kültürü	Kadın ve erkek hastada genital akıntı varsa bakteri kültürü yapılabilir; ancak asemptomatik enfeksiyonda kültür negatif bulunabilir.
Genital herpes	Nükleik asit amplifikasyon testleri	Ülserlerin ve veziküler lezyonların tabanından alınan sürüntü örnekleri incelemeye alınır.

¹Cinsel aktivite gösteren tüm bireyler, HIV tanısı sırasında ve her görüşmede CYBE açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca bu bireylerin eşlerinde de CYBE'lerin araştırılması önerilmelidir.

²Kuşkulu sitolojik bulgular saptanması halinde (rektal palpasyon veya dıştan inceleme yeterli değildir) anoskopi yapılması önerilir.

HIV İLE YAŞAYAN BİREYDE AŞILAMA

Tablo 3.4. HIV ile yaşayan erişkin bireylere önerilen aşılar

Enfeksiyon	Doz sayısı	Endikasyon	Öneriler
Hepatit A	2	Bağıışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm ³ ise 3 doz önerilir
Hepatit B	3	Bağıışık olmayan kişiler	Aşıya yanıt vermeyenlerde, özellikle CD4 T lenfosit düzeyi düşük, viremi yüksek olanlarda çift doz (40 µg) aşılamaya önerilir. Ulusal kılavuzlara göre, anti-HBs titresi ≥ 10 IU/L / ≥ 100 IU/L oluncaya dek dozların tekrarlanması önerilir.
İnsan papilloma virüsü (HPV)	3	26 yaşından küçük kişiler	4 veya 9 valanslı aşı önerilir. HPV enfeksiyonu gelişmişse, aşının etkinliği tartışmalıdır ¹
İnfluenza	Yıllık	HIV (+) tüm bireyler	İnaktif aşı kullanılır; intranazal canlı atenüe aşı kontraendikedir.
Meningokok	2	Genel toplum ile aynı	Mümkünse konjuge aşı kullanılmalıdır; polisakkarit aşı önerilmemektedir. Temas devam ediyorsa her beş yılda bir rapel uygulanabilir.
Pnömonokok	2	HIV (+) tüm bireyler	Kişi PPV-23 polisakkarit aşısı ile önceden aşılanmışsa, tüm bireyler için bir doz konjüge KPV-13 aşı önerilir. Rapel doz için bir öneri yoktur. Tüm bireyler için KPV-13 aşısından en az 2 ay sonra bir doz PPV-23 aşısı yapılması önerilir.
Suçiçeği	2	Bağıışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılamaya önerilir ^{2,3}
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK)	2	Bağıışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılamaya önerilir.
Boğmaca	1	Gebelik	dTaP/IPV olarak kombine aşı önerilir. Tüm bireylere dTaP aşısının erişkin yaşta bir kez yapılması önerilmektedir.
Tetanoz - Difteri	1	Yaralanma	Td için ulusal aşı rehberindeki öneriler geçerlidir. On yılda bir rapel yapılmalıdır.
Kuduz	5	Temastan sonra	Ulusal aşı rehberindeki öneriler geçerlidir.
Sarı humma	1	Seyahat halinde	<60 yaş ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılamaya önerilir. Geçirilmiş hematolojik neoplazi veya timüsün etkilendiği durumlarda (timoma, rezeksiyon/ radyasyon) kontrendikedir.

¹HPV aşısında üst yaş sınırı 26 olmakla beraber daha ileri yaşlardaki erkeklerle seks yapan erkek bireyler için aşılamaya önerilebilir.

²Önceden bağışıklık kanıtı olmayan hastaya VZV teması olduğunda temastan sonra profilaksi yapılabilir, pasif bağışıklamadan sonra üç ay canlı aşı yapılması önerilmez.

³Zona aşısı CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda önerilir.

HIV pozitif kişinin, tercihen viral yükün saptanabilir düzeyin altına düşmesinden ve bağışıklığın yeniden yapılanmasından sonra (CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³) aşılama önerilir. Ayrıca aşılar yanıt yetersiz olabileceğinden, aşının etkinliğini değerlendirmek için antikor titrelerinin ölçülmesi gerekmektedir. Zayıflatılmış canlı aşılar (suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, sarı humma, oral tifo), genel toplum için yapılan önerilere ek olarak, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ($<14\%$) veya AIDS evresinde olanlarda kontraendikedir. Bu olgularda aşıların, CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ ($>14\%$) olduğunda uygulanması önerilir. Canlı aşılar aynı anda veya dört hafta ara ile uygulanabilir.

TEDAVİYE BAŞLANDIKTAN SONRA YAPILACAK İŞLEMLER

Tedaviye uyum ve izlemde kalma

Uyum ("compliance") geleneksel olarak hastanın ilaçlarını alabilmesi olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye bağlılık ("adherence") kavramı ise hasta, doktor ve sağlık hizmeti arasındaki karmaşık ilişkiyi yansıtmaktadır. Hasta bu süreçte aktif rol oynamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tedaviye bağlılığı "kişinin sağlık hizmeti sağlayıcısının verdiği tavsiyelere uygun olarak davranışını (ilaçları alması, diyetin takibi ve/ya yaşam tarzı değişiklikleri) gerçekleştirmesi" şeklinde tanımlamaktadır .

HIV tedavisinin başarısı büyük oranda hastanın tedaviye bağlılığı ile ilişkilidir ve tedavisine yüksek düzeyde ve kalıcı olarak bağlı kalan bireylerde tedavide başarı elde etmek mümkündür. Tedaviye bağlılığın yetersiz olması plazma HIV RNA düzeyinin artmasına, virüs direncinin gelişmesine, mortalite ve morbiditenin artmasına yol açar. Tedaviye bağlılıkta sorunlar, ilaca dirençli HIV'in bulaşma ihtimali nedeniyle, sadece bireyi değil, aynı zamanda toplum sağlığını da ilgilendirmektedir.

Uyumun ölçülmesi

Dünya Sağlık Örgütü, tedaviye bağlılığın her hasta görüşmesinde değerlendirilmesini ve desteklenmesini önermektedir. Klinisyen hastaya, yargılamadan ve yapıcı davranmalıdır. Tedaviye bağlılığı değerlendirmek için ideal yöntemin ne olduğuyla ilgili bir görüş birliği yoktur. Tedaviye bağlılığın etkili bir şekilde izlenmesi için insan ve mali kaynak kapasitesine, HIV ile yaşayan kişilere, sağlık çalışanlarına ve yerel olanaklara bağlı yaklaşımların bir arada kullanılması gerekmektedir.

1. Viral yükün izlenmesi

Kılavuzlar, tedavi yanıtını değerlendirmek ve tedavi başarısızlığını saptamak için viral yükü izlemeyi önermektedir. Ancak tedavi başarısızlığı, sıklıkla ART uyumsuzluğundan kaynaklansa da, başka faktörlere de bağlı olabilir. Ayrıca viral yük takibi ile uyumsuzluğun gerçek zamanlı olarak takip edilmesi mümkün değildir ve tedavi başarısızlığının gelişmesini de önlemez. Bu nedenle viral yük izlemi, bağlılığın izlenmesi için mevcut diğer yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır.

2. Elektronik izlem ve ilaç seviyesi ölçümü

Yüksek maliyet nedeni ile kullanımı araştırmalar ile sınırlıdır.

3. Geri bildirim

HIV ile yaşayan bireylere son ziyaretten bu yana kaç doz ilaç kaçırdıklarını sormak bağlılığı tahmin

etmede yardımcı olabilir. Düşük maliyetli ve basit olduğu için sık kullanılır. Ancak kişiler kaçırdıkları dozları hatırlayamayabilirler ya da bildirmek istemeyebilirler. Geri bildirim için anket formları ve görsel analog skalası da kullanılabilir.

4. Eczane kayıtları

Eczane kayıtları, ilaçların ne zaman alındıklarına dair bilgi sağlar. Hastalar ilaçları düzensiz aralıklarla aldıklarında, bu durum ART'ye bağlılığın yetersiz olduğunu gösterebilir. Çalışmalar, eczane kayıtlarının geri bildirimden daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

» Tablet sayımı

Antiretroviral tablet reçete edilen gün sayısı – geri dönen antiretroviral tablet gün sayısı / belli periyotta günlerin sayısı

» İlaç bulundurma oranı

Kişinin bir ARV'ye sahip olduğu süreyi ya da ARV'ler için iki ARV reçetesi arasındaki sürenin zamana oranını ölçer (ARV reçete edilen ya da dağıtılan gün sayısı/Belli bir periyottaki gün sayısı).

Hastalar, ilacı eczaneden temin etmelerine rağmen kullanmayabilir. Bu durum, bağlılığın hatalı bir biçimde yüksek ölçülmesine neden olabilir. Yine de birçok ülkede, eczane kayıtları ulusal izleme ve değerlendirme çerçevelerinin önemli bir parçasıdır.

Uyumu artıracak girişimler

Bütün hasta gruplarını ya da bütün süreci kapsayacak tek girişim tanımlamak mümkün değildir. İnsanların ihtiyaçları ve koşulları zaman içinde değişebilir. Bu nedenle bağlılığı en üst düzeye çıkarmak için bireysel engellere ve fırsatlara dayalı girişimler uygulanmalıdır. En önemli girişimler, bireyin bakım masraflarının karşılanması ve ilaç tedarik sistemlerinin güçlendirilmesidir. Ek olarak güvenilir bir multidisipliner bakım ekibi oluşturmak gereklidir.

Sağlık hizmeti sistemleri, ARV ilaçlar ve ilaçları alan kişi ile ilgili birden fazla faktör ART'ye bağlılığı etkileyebilir. Evden uzak olmak, günlük rutindeki değişiklikler, depresyon veya başka hastalıklar, ilaç alma konusunda istek eksikliği, madde ve alkol kullanımı dozların unutulmasına neden olabilir. Tedavi rejimlerinin karmaşıklığı, hap yükü, diyet kısıtlamaları, istenmeyen etkiler gibi ilaca bağlı faktörler de bazen bağlılığı olumsuz etkileyebilir. Sağlık sistemi ile ilgili faktörler arasında, HIV ile yaşayan bireylerin hizmet almak için sık sık sağlık merkezine başvurmalarının gerekmesi, sağlık hizmetlerine ulaşmak için uzun mesafelere seyahat etmek ve bakım masraflarının karşılanmaması yer alır.

İlaç hakkında bilgi veya talimat eksikliği, HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilgili sınırlı bilgi ve yan etkiler de ART'ye bağlılığın önündeki engeller olabilir. HIV ile ilişkili ayrımcılığın olduğu ortamlarda da ART'ye bağlı kalmak zor olabilir.

Bazı hasta gruplarında tedaviye bağlılığı sağlamak zor olabilir. Gebeler, postpartum dönemdeki kadınlar, çocuklar, ergenler, mental hastalığı olanlar, ilaç bağımlıları, mahkûmlar ve seks işçileri bunlara örnek olarak verilebilir.

Her yeni hastanın, HIV enfeksiyonuna ilişkin temel bilgileri alması ve anlaması önemlidir. Klinisyen hastaya yeterli vakit ayırmalı ve hastayı bilgilendirmelidir. Klinisyen hastaya tedaviye başlamak isteyip istemediğini sorarak, tedaviyi başlatmak için onu olumlu bir şekilde motive etmelidir. Tedaviye başlama konusunda isteksiz olan hastalarda engeli anlamak ve ortadan kaldırmak için danışmanlık yapılmalıdır.

Başarılı tedavinin ilk prensibi hastanın uygulayabileceği bir plan tasarlamaktır. Hastanın günlük programını dikkate almak önemlidir. Tablet sayısının, büyüklüğünün ve sıklığının tolere edilmesi, ilaç emilimini etkileyen durumlar sorgulanmalıdır. Benzer etkinlikteki rejimler söz konusu olduğunda tek doz uygulanabilen rejimlerin tercih edilmesi uyum sorunu olan hastalarda yardımcı olabilir. Uyumsuz olabileceği düşünülen hastalarda yüksek genetik bariyere sahip ilaçlar tercih edilmelidir.

HIV ile ilişkili komplikasyonları azaltacak ve bulaşmayı önleyecek olan viral baskılanmanın sağlanması ve sürdürülmesi için yapılması gerekenler, öngörülen rejimin etkileri, doz programı ve istenmeyen etkileri hastaya açıklanmalıdır. Antiretroviral tedaviye bağlılığın önemi ve uyumsuzluğun sonucunda ilaç direncinin gelişebileceği anlatılmalıdır.

Güvenilir bir hasta-hekim ilişkisinin kurulması ve iyi iletişimin sürdürülmesi tedaviye bağlılığın artırılmasına yardımcı olacaktır.

Ülkemizde en sık tablet atlama nedeni, unutmak, evde olmamak ya da günlük rutinde değişiklik olması olarak belirlenmiştir. Bu durumu önlemek için aşağıdaki girişimlerden yararlanılabilir:

- » İlaç hatırlatmaya yardımcı unsurların kullanılması: Cep telefonu mesajları, hap kutusu monitörleri ve alarmlar.
- » Hastalara baskılanmış viral yükleri ve CD4 T lenfosit sayımlarındaki artışlar hakkında pozitif geri bildirim vermek.
- » Motivasyon görüşmeleri, hemşireler tarafından yapılan ev ziyaretleri, grup veya aile temelli girişimler.

Çeşitli yaklaşımları içeren girişimler, genellikle tek strateji içeren girişimlerden daha başarılıdır. Bazı hastalarda bağlılığı sağlamak için madde bağımlılığı tedavisi uygulamak ve sosyal desteği güçlendirmek önemlidir. Doğrudan gözetimli tedavi, aktif madde kullanıcılarına ART sağlamasında etkili olmuştur.

Olgunun izlemde kalmasının sağlanması

HIV ile yaşayan bireylerde tedavi sonuçlarının başarılı olması için kesintisiz ART kullanımı, viral baskılanmanın sürdürülmesi ve sürekli izlem gereklidir. Olgunun izlemde çıkması, ölüm riskinin artmasına neden olur.

HIV ile yaşayan bireylerin, özellikle de çeşitli nedenlerle henüz ART başlanmamış bireylerin izlemde kalmasını sağlamak zordur. HIV ile yaşayan bireylerde tanı aldıktan sonra sağlık hizmetine geçiş hızlı olmalıdır. HIV enfeksiyonu tanısını almak birey için travmatik olabilir; bu nedenle kişinin sağlık hizmetine bağlanması için çaba göstermek gerekir. Sürekli olarak sağlık kurumlarından uzak olmanın, ve hizmet alımı sırasında bireyin kimliğini saklanmak istemesinin önemli engeller olduğu belirlenmiştir.

HIV olgusunun izlemde kalmasını sağlamak, sağlık hizmetleri sisteminin çeşitli düzeylerinde ve uygulama alanlarında girişimler gerektirir. Sağlık çalışanlarının ayrımcılık konusunda eğitilmesi, psikiyatri ve psikoloji bölümlerinden yardım alınması, hastalara sosyal destek sağlanması, alkol ya da ilaç bağımlılarının tedavi merkezlerine yönlendirilmesi, gerektiğinde randevu sisteminin esnetilmesi ve bekleme süresinin azaltılması bu girişimlere örnek olarak verilebilir. Sonuç olarak klinisyenin süreçteki rolü, hastanın izlemde kalmasının önemini anlamasına yardımcı olmak, çeşitli engelleri ortaya çıkarmak ve hastayı, bu engellerin üstesinden gelmek için uygun şekilde yönlendirmektir.

İzlem parametreleri ve sıklığı

HIV ile enfekte hastalar, ART başlandıktan veya tedavi değiştirildikten sonra ART'nin virolojik ve immünolojik etkinliğini, ART ile ilişkili yan etkileri ve eşlik eden yandaş hastalıkları değerlendirmek üzere çeşitli laboratuvar testleriyle takip edilmelidir. Bu testlerin tekrarlanma sıklığına ilişkin bilgiler Tablo 3.5'te yer almaktadır.

HIV enfeksiyonuna özel testler

HIV RNA düzeyi ve CD4 T lenfositisi sayısı, HIV enfeksiyonunun seyrinin ve ART rejimine verilen yanıtın izlenmesinde kullanılan en önemli testlerdir.

Antiretroviral tedavinin temel amacı, hastalarda kalıcı viral baskılanma elde etmek ve bu durumu devam ettirmektir. Bu nedenle, ART'nin başlanmasından sonra tedavi etkinliğini izlemek amacıyla HIV RNA ölçümü kullanılmaktadır. Plazma HIV RNA ölçümünün, ART başlangıcından veya virolojik yetmezlik nedeniyle tedavi değişiminden sonraki 2-4 hafta, en geç 8 hafta içinde yapılması gerekmektedir. Virolojik yanıtın izlenmesi, uygun tedavi rejiminin seçilmesine, virolojik başarının erken saptanmasına ve hastanın tedaviye uyumunun değerlendirilmesine yardımcı olur. HIV RNA izlemi yapılırken, hastanın tedaviye uyumu, suboptimal ilaç alımı veya ilaç etkileşimleri gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

CD4 T lenfositisi sayısı, HIV ile enfekte hastalarda immün fonksiyonları gösteren en önemli laboratuvar bulgusudur ve hastalığın seyrinin ve sağ kalımın en güçlü göstergesidir. Antiretroviral tedavi başlandıktan sonra CD4 T lenfositisi sayımının temel amacı, hastanın ART'ye verdiği immünolojik cevabı değerlendirmektir. Tedavinin ilk yılında 50-150 hücre/mm³ düzeyinde bir artış normal cevap olarak kabul edilir. Daha sonraki yıllarda ise yıllık artış 50-100 hücre/mm³ civarındadır. Ancak bu cevaplar virolojik baskılanma sağlanan her hastada görülmeyebilir. Antiretroviral tedavi başlandıktan üç ay sonra tekrarlanan ölçüm, immün yeniden yapılanmanın niteliği hakkında bilgi verecektir. Antiretroviral tedavi başlandıktan sonra ilk 2 yıl boyunca CD4 T lenfositisi sayımının 3-6 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir. Tedaviden sonra yapılan değerlendirmelerde, CD4+ T lenfositisi sayısına göre fırsatçı enfeksiyonlara yönelik profilaksinin devam ettirilip ettirilmeyeceğine karar verilir. Tedaviyle immünolojik düzelme sağlanan hastalarda ise CD4 T lenfositisi sayımının sık aralıklarla yapılmasına gerek yoktur, çünkü viral baskılanma sağlanan hastalarda CD4 T lenfositisi cevabının zayıf olması, ART rejiminde değişikliğe gidilmesi için bir endikasyon oluşturmaz. Viral baskılanma sağlanan hastalarda 48 haftadan sonra CD4 T lenfositisi sayımının klinik bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir. İlerlemiş hastalık döneminde tanı alan, fırsatçı enfeksiyonların tedavisi veya profilaksisi için ilaç başlanan

hastalarda, ART'nin başlanması takiben ilk iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı 3-6 ayda bir izlenerek, fırsatçı enfeksiyonların tedavi veya profilaksilerinin süreleri belirlenir. HIV-1 RNA seviyesi <200 kopya/mL ve CD4 T lenfosit sayısı >300/mm³ olan hastaların dört yıllık izlemlerinde, CD4 T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³'ün altına düşme oranı %2,9 bulunmuştur. Benzer şekilde HIV RNA düzeyleri baskılanmış ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan hastalarda CD4 T hücresi takibinin klinik yararı gösterilememiştir. HIV RNA düzeyi baskılanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı 300-500 hücre/mm³ olan hastalarda, yılda bir kez CD4 T lenfosit ölçümü yapılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm³ olan hastalar için CD4 T lenfosit izlemi ise isteğe bağlıdır. Ancak hastanın klinik durumunda, CD4 T lenfosit sayısını azaltabilecek ve fırsatçı enfeksiyonlar için profilaksi başlamayı gerektirecek bir değişiklik olduğunda CD4 T lenfosit sayısı daha sık izlenmelidir. Antiretroviral tedavi almakta iken viral baskılanma sağlanamayan hastalarda, her 3-6 ayda bir CD4 T lenfosit sayısı izlenmelidir.

Toplam lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesini etkileyebilecek kemik iliği baskılayıcı ilaçların kullanımı veya akut enfeksiyonların varlığı gibi faktörler CD4 T lenfosit sayısını etkileyebilir. Örneğin splenektomi veya insan T-lenfotropik virüsü tip I (HTLV-1) ile olan koenfeksiyonlar, yanıltıcı şekilde CD4 T lenfosit sayılarının yükselmesine neden olabilir. Alfa interferon tedavisi ise, CD4 T lenfosit yüzdesini değiştirmeden mutlak sayısını azaltabilir. Tüm bu durumlarda, CD4 T lenfosit yüzdesi sabit kaldığından, hastanın bağışıklık durumunu değerlendirmek için daha uygun bir parametre olabilir.

Antiretroviral tedavi başlanmış olgularda HIV enfeksiyonuna özgül testler ile yapılacak olan izleme ilişkin öneriler Tablo3.5'te yer almaktadır.

Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi

HIV ile enfekte bireyde, HIV enfeksiyonuna eşlik eden başka tıbbi durumların veya hastalıkların bulunması, HIV enfeksiyonunun yönetimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonunun izleminde eşlik eden diğer hastalıkların da düzenli olarak izlenmesi, HIV enfeksiyonunun başarıyla yönetilmesinde önemli bir unsurdur. Ayrıca, antiretroviral tedavi başladıktan sonra organ fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi, ART ile ilişkili yan etkilerin değerlendirilmesine ve olası bir bozukluk durumunda eken müdahale edilmesine olanak tanır. Antiretroviral tedavi başlanmış bireylerde rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlemine ilişkin öneriler Tablo 3.6'da gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Antiretroviral tedavi başlanmış olgularda HIV enfeksiyonunun takibinde kullanılan özel testler

	Parametre	ART değişiminden önce	Takip sıklığı	Öneri
Virolojik testler	Plazma HIV RNA düzeyi	+	3-6 ay ^{1,2,3}	ART yeni başlandığında sık aralıklarla izlem yapılmalıdır.
	Genotipik direnç testi ve alt tip tayini	+	Virolojik başarısızlık geliştiğinde	Daha önce istenmemiş veya süperenfeksiyon riski varsa ART başlamadan önce genotipik direnç testi istenir.
	R5 tropizm ⁴ (mümkünse)	+/-		R5 antagonisti rejim düşünüldüğünde
İmmünolojik testler	- CD4 mutlak sayı ve % - CD4/CD8 oranı - CD8 sayısı ve % (isteğe bağlı)	+	3-6 ay	HIV RNA baskılanmış, ART altında stabil olan ve CD4 T lenfosit sayısı >300-500 hücre/mm ³ olan hastada, yılda bir kez CD4 sayısı bakılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm ³ olan hastalar için CD4 T lenfosit izlemi ise isteğe bağlıdır CD4/CD8 oranı, prognoz açısından daha güçlü bir göstergedir.
	HLA-B 5701	+/-		Abakavir içeren bir rejim değişikliği yapılacağı zaman, daha önce HLA B 5701 testi yapılmamış ise istenir.

¹ART başlandıktan 2-8 hafta sonra HIV RNA istenir ve sonra HIV RNA sonucu <200 kopya/mL oluncaya kadar 4-8 haftada bir kontrol edilir. Sonrasında HIV RNA 3-6 ayda bir istenir.

²İlaç toksisitesi veya rejimin basitleştirilmesi nedeniyle ART'nin değiştirildiği, virolojik olarak baskılanmış hastalarda, yeni rejimin etkinliğini değerlendirmek için HIV RNA ölçümü, ART değişiminden sonraki 4-8 hafta içinde yapılmalıdır.

³ART almakta olan hastada 3-4 ayda bir HIV RNA ölçümü istenir. Ancak, iki yıldan daha uzun süre boyunca tedavi uyumu iyi, viral yükü baskılanmış ve immünolojik durumu stabil olan hastada HIV RNA istemi 6 aya uzatılabilir.

⁴Bir CCR5 antagonistinin başlanmasından önce veya bir hasta CCR5 antagonisti alırken meydana gelen virolojik başarısızlık durumunda viral tropizm testi yapılmalıdır. Bu test ülkemizde mevcut değildir.

Tablo 3.6. Antiretroviral tedavi başlanmış hastada HIV enfeksiyonunun takibinde kullanılan rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi

	Parametre	Takip sıklığı	Öneri
Hematoloji	Hemogram	3-12 ay	
Vücut durumu	Beden kitle endeksi	12 ay	
Basit biyokimyasal testler ^{1,2}	Serum Na, K, HCO ₃ , Cl, kan üre azotu ve kreatinin	3-6 ay	
Diyabet	Serum glikozu (tercihen açlık)	12 ay (son ölçüm normal ise) 3-6 ay (son ölçüm yüksek ise)	Açlık kan glikozu 100-125 mg/dL seviyelerinde ise, oral glikoz tolerans testi/HbA1C düşünün.
Kardiyovasküler hastalık	Kan basıncı	Yılda bir	
	EKG	Gerektiğinde	
	Framingham veya DAD skorlaması gibi bir sistemle risk değerlendirmesi	İki yılda bir	KVH olmayan 40 yaşın üzerindeki tüm erkek ve 50 yaşın üzerindeki tüm kadın olgularda
Lipit profili	Total kolesterol, LDL, HDL, TG	6 ay (son ölçüm anormal ise) 12 ay (son ölçüm normal ise)	Tıbbi tedavi gerektiren düzeyde yükseklik varsa >8 saat açlıktan sonra istenir.
Karaciğer hastalıkları	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	Risk faktörleri: Alkol kullanımı, viral hepatitler, obezite, diyabet, insülin direnci, hiperlipidemi ve hepatotoksik ilaçların kullanımı
	AST, ALT, ALP ve bilirubin	3-12 ayda bir	Hepatotoksik ilaç alan veya başlanacak olan hastalarda ve risk faktörleri bulunanlarda sık takip
	Fibrozisin değerlendirilmesi	Yılda bir	HCV ve/veya HBV ile koenfekte hastalarda FibroScan ile veya serum fibrozis göstergeleri ile değerlendirilir
	Hepatik USG	6 ayda bir	HBV ile koenfekte, sirozu olan ve hepatoselüler kanser riski yüksek olan hastalarda
Renal hastalık	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	Risk faktörleri: Hipertansiyon, diyabet, KVH, aile öyküsü, viral hepatitler, CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, ileri yaş, sigara ve eşzamanlı nefrotoksik ilaçların kullanımı

Renal hastalık	eGFR	3-12 ayda bir	eGFR <90ml/dk ise, böbrek hastalığına ilişkin risk faktörleri varsa ve/veya nefrotoksik ilaçlar başlanacaksa veya halen kullanılıyorsa izlem sık olmalı
	İdrar çubuk analizi ³	Yılda bir	eGFR <60ml/dk ise veya eGFR hızla düşüyorsa altı ayda bir yapılmalı. Proteinüri ≥1 ve/veya eGFR <60ml/dk olan hastalarda İA/K veya İP/K istenmeli ⁵
Pulmoner hastalık	Risk faktörleri ve solunum yoluna ilişkin belirtilerin değerlendirilmesi	Yılda bir	Risk faktörleri: Sigara kullanımı, geçirilmiş tüberküloz ve PCP öyküsü, eşlik eden veya tekrarlayan pnömoni ve alfa-bir antitripsin eksikliği
	Spirometri		Pulmoner semptomları olan tüm hastalarda yapılmalı
Kemik hastalığı	Kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz	6-12 ayda bir	
	Risk faktörlerinin değerlendirilmesi (40 yaşın üzerindeki hastalarda FRAX skorlaması)	2-3 yılda bir	Risk faktörleri: İleri yaş, kadın cinsiyet, hipogonadizm, ailede kalça kırığı öyküsü, düşük BKE (≤ 19 kg/m ²), hareketsizlik, sigara kullanımı, yoğun alkol kullanımı (>3 ünite/gün), vitamin D eksikliği, 3 aydan uzun süre en az 5 mg/gün steroid kullanımı.
	DEXA ⁵		Bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda istenmeli
	25 (OH) vitamin D	Gerektiğinde	Riskli hastalarda istenmeli
Kanser	Mamografi	1-3 yıl	50-70 yaş kadınlar
	Servikal PAP sürüntü testi	1-3 yıl	>21 yaş HIV pozitif kadınlarda veya ilk cinsel ilişkiden sonraki 1 yıl içinde yapılması önerilir.
	Rektal muayene ve anoskopi	1-3 yıl	Erkeklerle seks yapan erkekler ve HPV ile ilişkili displazisi bulunan kişilerde önerilmekte ancak yararı bilinmemektedir.
Gebelik testi	Beta HCG	Gerektiğinde	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda istenir.
CYBE	Sifiliz serolojisi	12 ay (endikasyon varsa)	Risk yüksek olduğunda daha sık tarama önerilir.
	CYBE tarama		Risk yüksek olduğunda ve hamilelik sırasında tarama önerilir.

Viral hepatitler	HAV	12 ay/endikasyon konulursa	Risk altında ise tarama (örn. erkeklerle seks yapan erkek)
	HCV (Anti HCV, endikasyonu varsa HCV RNA ⁶)		Riskli toplumda (örn., erkeklerle seks yapan erkek, damar içi ilaç bağımlılığı, cezaevinde bulunma öyküsü, perkütan/parenteral temas riski olan kişiler) yıllık izlem önerilir. Anti HCV pozitif saptanması veya akut enfeksiyon şüphesi varsa HCV-RNA istenir.
	HBV (HBsAg, Anti HBs, Anti HBc total)		Bağışık olmayanlarda yıllık tarama; bağışık olmayanlara aşılama önerilir. HCV'ye doğrudan etkili antiviral tedavi başlamadan önce de istenir. ⁷
Tüberküloz	AC grafisi	Temas durumunda tarama	TB prevalansı yüksek toplumda rutin AC grafisi çekilmelidir. Kullanılabilirlik ve imkânlarla bağlı olarak TDT/IGRA istenmelidir.
	CD4 T lenfosit sayısı >400 hücre/mm ³ ise TDT		Bununla birlikte, her ikisi de kullanılacaksa TDT'den önce IGRA yapılmalıdır. IGRA TDT'den sonra yapıldığı takdirde yanlış pozitif sonuç elde edilebilir.
	Seçilmiş yüksek riskli toplumlarda IGRA (mümkün ise)		
Kriptokok	Kriptokok antijeni (mümkünse)		CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm ³ olan kişilerde serumda kriptokok antijeni ile tarama önerilir.

¹TAF veya TDF içeren rejim alan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum fosforu da izlenmelidir.

²Böbrek hastalığı bulguları (örn., proteinüri, glomerüler fonksiyon bozukluğu) veya böbrek yetmezliği riski (örneğin diyabet, hipertansiyon) olan hastalar daha sık izlenebilir.

³TAF veya TDF içeren rejimleri başlamadan önce idrar glikozu ve proteini değerlendirilmeli ve bu rejimlerle tedavi sırasında izlenmelidir.

⁴Bazı uzmanlar, tüm bireylerde proteinüri için tarama testi olarak idrarda albümin/kreatinin oranını veya idrarda protein/kreatinin oranını önermektedir.

⁵DEXA aşağıdaki risk faktörlerinden en az bir tanesine sahip kişilerde yapılmalıdır:

1. Menopoz sonrası kadınlar

2. Erkekler ≥ 50 yaşı
3. FRAX skoruna göre kırık riski yüksek (10 yılda $>20\%$) olan 40-50 yaş arasındaki bireyler
4. Düşük etkili kırık öyküsü
5. Düşmeler için yüksek risk (Düşme Riski Değerlendirmesi: FRAT)
6. Klinik hipogonadizm (semptomatik)
7. Oral glukokortikoid kullanımı (3 aydan daha uzun süre boyunca en az 5 mg/gün prednizolon)

⁶HCV antikoru, yeni HCV enfeksiyonu (son altı ay içinde bulaş) veya ileri düzeyde immün yetmezliği (CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³) olan hastalarda tarama için yeterli olmayabilir. HCV RNA taraması aynı zamanda, HCV enfeksiyonu başarılı bir şekilde tedavi edilmiş veya enfeksiyon geçiren kişilerde de endikedir. ALT değerleri yüksek, HCV antikoru negatif hastalar da HCV RNA testine ihtiyaç duyabilir.

⁷İnterferon içermeyen HCV tedavisi sırasında HBV enfeksiyonu olan kişilerde HBV reaktivasyonu görülebilmektedir. Bu nedenle kronik HCV/HIV koenfeksiyonu olan kişiler, HCV'ye doğrudan etkili antiviral tedavi başlanmadan önce HBsAg, anti HBs ve anti HBc total veya IgG testleri yapılarak aktif ve önceki HBV enfeksiyonu açısından taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;58(1):e1-34.
2. Adherence to antiretroviral therapy in adults. A guide for trainers. population Council Horizons. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 10 Eylül 2018)
3. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults.2015 . [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)
4. British HIV Association guidelines for the sexual & reproductive health of people living with HIV. 2017 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 15 Eylül 2018)
5. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS Care. 2013;25(4):400-414.
6. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1-infected individuals. J Exp Med. 1997;185(4):621-628.
7. Deveci A, Çoban AY, Durupınar B. HIV ile Enfekte Hastalarda İnsan Lökosit Antijeni (HLA)-B*57:01 Prevalansı. Mikrobiyol Bul 2016; 50(4): 544-551.
8. Discordant results from reverse sequence syphilis screening five laboratories, United States, 2006-2010.MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Feb 11;60(5):133-7.
9. EİYS Hasta İzlem Formu. [Bağlantı için tıklayın.](#)
10. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? Clin Infect Dis. 2013;56(9):1340-3.
12. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? AIDS. 2013; 27(17): 2759-63.
13. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. AIDS. Sep 27 2002;16(14):1976-1979.
14. Global Tuberculosis Report Geneva: World Health Organization;2015. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 13 Eylül 2018)
15. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents:

Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and 93 the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2018. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 15 Eylül 2018)

16. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Eylül 2018)

17. Guidelines Version 9.0 October 2017. European AIDS Clinical Society. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 16 Eylül 2018)

18. Hasan T, Au E, Chen S, et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. BMJ Open 2018;8:e022445. doi:10.1136/bmjopen-2018-022445

19. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. JAMA Intern Med. 2013;173(18):1746-1748.

20. HIV/AIDS Publications on HIV Guidelines: HIV Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Chapter 9: Guidance on operations and service delivery. World Health Organization [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 10 Eylül 2018)

21. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. J Clin Lipidol. 2015;9(2):129-169.

22. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. Arch Intern Med. 2003;163(18):2187-2195

23. Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(6):481-487.

24. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(9):e96-138.

25. Malta M, Magnanini MM, Strathdee SA, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected drug users: a meta-analysis. AIDS and Behavior, 2010, 14:731-747.

26. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998;177(1):40-47.

27. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. Clin Infect Dis. 2011;52(4):493-506.

28. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al.: Adherence to HAART: A systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. PLoS Med 2006;3:e438.

29. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors—central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2004;20(1):111-126

30. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis. 2007;44(3):441-446.

31. O'Brien TR, George JR, Epstein JS, Holmberg SD, Schochetman G. Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. MMWR Recomm Rep. Jul 17 1992;41(RR-12):1-9

32. Seng R, Goujard C, Krastinova E, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. AIDS. 2015;29(5):595-607.

33. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. Clin Infect Dis. 2003;37(8) 1112-1118.

34. Sexual and Reproductive Health of HIV-positive Women and Men. EACS Guidelines 2017. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 14 Eylül 2018)

35. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:99.

36. Stocchi L, Cascella R, Zampatti S, Pirazzoli A, Novelli G, Giardina E. The pharmacogenomic HLA biomarker associated to adverse abacavir reactions: comparative analysis of different genotyping methods. Curr Genomics 2012; 13(4): 314-20.

37. Thompson MA; Mugavero MJ, Amico KR, et al. Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):817-833.
38. Troupin V, Salvatori F, Cappello F, et al. Determination of coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 from patient plasma samples by using a recombinant phenotypic assay. *J Virol.* 2001;75(1):251-259.
39. Vaccination. EACS Guidelines 2017. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)
40. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):394-407
41. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinantvirus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(2):566-575.
42. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports.* 2015;64(RR-03):1-137.
43. Yildiz Sevgi D, Gunduz, A, Altuntas Aydin O, et al.: (2017). Adherence to antiretroviral therapy in Turkey: results from the ACTHIV-IST Study Group. *AIDS research and human retroviruses.* 2017;33(12):1192-1198.
44. Zhang H, Zhang T, Zhao H, et al. Low prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 in HIV-1-infected Chinese subjects: a prospective epidemiological investigation. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 28.

BÖLÜM IV ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Bölüm Editörü
Serhat Ünal

Yazarlar

Halis Akalın, Kutay Demirkan, Ahmet Çağkan İnkaya, Figen Kaptan, Emre Kara, Meliha Çağla Sönmezer, Aygen Tümer, Serhat Ünal

OLGUNUN TEDAVİYE HAZIR OLMA DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİYE BAŞLAMA KARARI

HIV enfeksiyonu tanısı alan kişi doğru yaklaşım, takip ve tedavi ile uzun ve kaliteli bir yaşam sürebilmektedir. HIV/AIDS hastalığı ölümcül değil kronik bir hastalıktır. Ancak kişinin tedaviye uyumu büyük önem taşımaktadır. HIV enfeksiyonu tanısı alan bir kişinin tedavi sürecine ilk adımı atmasında onu ilk gören hekimin ve eğer ulaşabiliyorsa Gönüllü Danışmanlık ve Test Merkezleri (GDTM) danışmanının rolü büyüktür. Yapılan çalışmalar HIV enfeksiyonunun yayılımının önlenmesinde GDTM'lerde sunulan danışmanlık hizmetlerinin maliyet etkin bir yol olduğunu göstermektedir.

HIV testi yapılan kişiler, test sonrası danışmanlık ve eğitim hizmeti almalıdırlar. Test sonuçları, danışanın psikolojik durumu göz önüne alınarak mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Sonuç açık ve kolay anlaşılır kelimelerle anlatılmalıdır.

- » Testin pozitif sonucu yüz yüze verilmeli,
- » Hastanın tepkilerini göstermesine izin verilmeli,
- » Sonucu anlayıp anlamadığı değerlendirilmelidir.
- » Danışanın sonucu nasıl karşılayacağı, onun kişiliğine, psikososyal durumuna, çevresine, hastalık hakkındaki önceki bilgilerine ve kültürel tutumlarına bağlıdır; bu faktörleri danışman mutlaka aklında tutmalıdır.
- » Hastanın psikolojik durumu değerlendirilmeli ve gerektiğinde psikolojik yardım önerilmelidir.

Hemen her durumda kişinin HIV ile enfekte olduğunu başkalarına söyleme hakkı kendine aittir. Danışmanın, ancak yol gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Test sonucu pozitif çıkan kişilerin çoğunda tanıyı öğrendikten sonra psikolojik sıkıntılar başlamaktadır. Bunun en büyük nedeni, çoğu kişinin HIV enfeksiyonu ile ilgili eksik, yanlış bilgilere sahip olmalarıdır. Danışman, pozitif sonucun doğurduğu kaygıların kişi üzerinde derin etkiler yaratacağını ve detaya girmeden önce sonuçla ilgili birtakım algılamaları yaşaması için kişinin belirli bir zamana ihtiyacı olduğunu bilmelidir. Bu nedenle, ilk görüşme çok uzun olmamalı ve detay bilgi verilmemelidir. Pozitif sonucun anlamı, sorulan soruların yanıtlanması, tedavinin detayları ve HIV ile enfekte kişinin virüsü başkalarına bulaştırmaması için ne yapması gerektiği ve en önemlisi tedaviyi karşılayacak sosyal güvence varlığının önemi anlatılmalıdır.

HIV ile enfekte kişilere ve ailelerine hastalığın bulaşma yolları, ev içinde nasıl korunma yapılabileceği, sosyal ilişkilerle bulaşmayacağı, tedavinin detayları, ilaçların doz atlamadan verilen saate uygun kullanıma zorunluluğu ve doktor kontrollerinin aksatılmaması gerekliliği anlatılmalıdır.

Tüm bu bilgilendirme sürecinden sonra tedaviye başlama kararı hasta ile beraber alınmalıdır.

Mental problemler, madde kullanımı, diğer başka büyük sağlık sıkıntıları gibi sebeplerden ötürü HIV enfeksiyonu tedavisini gerektiği gibi sürdüremeyebilecek bireyler için tedavi başlangıcı ertelenebilir; ancak olabilecek en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Verilecek tedavi ömür boyu sürecek ve ilaçlar doz atlamadan her gün kullanılacaktır.

BİRİNCİ BASAMAK ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

İlk kez tedavi kullanacak olguda antiretroviral rejimin seçimi

Kronik HIV enfeksiyonu olan erişkin bireylere, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması mutlaka önerilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı ne kadar düşük ise ART o kadar acil başlanmalıdır. Cinsel eşe ve anneden bebeğe bulaşın önlenmesi için de CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerilmektedir.

Daha önce ART almamış bireylerde, ARV rejim, genellikle iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya INSTI veya NNRTI veya farmakokinetik olarak COBI veya RTV ile güçlendirilmiş PI ilaç sınıfında yer alan ilaçlardan birinin eklenmesiyle oluşturulmaktadır. Önerilen NRTI omurgası ABC/3TC veya tenofovir (TDF veya TAF) ile FTC'den oluşmaktadır. Önerilen rejimler Tablo 4.1'de, bu amaçla kullanmak için Türkiye'de bulunan ARV ilaçlar ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

- » Tüberküloz ve kriptokok menenjitli olan hastalarda en uygun zamanda ART başlanması için ilgili bölümlere bakılması önerilir.
- » CD4 T lenfosit sayısının yüksek ve HIV viral yükünün <1.000 kopya/mL olduğu durumlarda da ART başlanması, CD4 T lenfosit sayısının artmasına ve yangının baskılanmasına neden olmaktadır. Ayrıca, ileride daha yüksek HIV RNA düzeyi ile enfeksiyon gelişme riskini de azaltmaktadır.
- » Yeni tanı almış olan HIV ile enfekte olgulara bazal genotipik ARV ilaç direnci testinin yapılması önerilir. Eğer bu aşamada yapılamamışsa ART başlanması aşamasında direnç testi yapılması önerilmektedir.
- » Eğer genotipik direnç testi sonuçları beklenmeden ART başlanacaksa, birinci basamak ART rejiminin dirence karşı genetik bariyeri yüksek bir ilaç (PI/r, PI/c veya DTG) içermesi önerilmektedir.
- » ART başlamadan önce HIV RNA düzeyinin ölçülmesi ve CD4 T lenfosit sayısının tespit edilmesi, ART yanıtının bu değerler göz önüne alınarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 4.1. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi**A) Önerilen rejimler††**

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü			
ABC/3TC/DTG ^{1,2}	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/BIC ³	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF/FTC ³ veya TDF/FTC ³ + DTG	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DTG 50 mg Günde 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	Yok
TAF/FTC/EVG/c ³ veya TDF/FTC/EVG/c ^{3,4}	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg Günde 1 tablet	Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).	Yemekle
TAF/FTC ³ veya TDF/FTC ³ + RAL	TAF/FTC 25/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet veya RAL 600 mg Günde bir defa 2 tablet	» Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	Yok
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü			
TAF/FTC/RPV ³ veya TDF/FTC/RPV ³	TAF/FTC/RPV 25/200/25mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg Günde 1 tablet	» CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir. » PPI kontrendikedir. H2 antagonistleri, RPV'den 12 saat önce ve 4 saat sonra alınabilir.	Yemekle
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü			
TAF/FTC ³ veya TDF/FTC ³ + DRV/c(v) veya DRV/r(v)	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir.	Yemekle

B) Alternatif rejimler (önerilen rejimdeki ilaçlardan hiçbiri kullanılamıyorsa, temin edilemiyorsa veya uygun değilse)

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü			
ABC/3TC ^{1,2} + RAL	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet RAL 400 mg Günde iki defa 1 tablet	» Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez. » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır.	Yok
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü			
ABC/3TC ^{1,2} + EFV ⁶	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet EFV 600 mg Günde 1 tablet	HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir.	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
TDF/FTC/EFV ^{3,6}	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg Günde 1 tablet		Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce
2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü			
TAF/FTC ³ veya TDF/FTC ³ + ATV/c ^{7,8} veya ATV/r ^{7,8}	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ATV/c 300/150 mg Günde 1 tablet veya ATV 300 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet		Yemekle
ABC/3TC ^{1,2} + ATV/c ^{7,8} veya ATV/r ^{7,8}	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet ATV/c 300/150 mg Günde 1 tablet veya ATV 300 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise.	Yemekle

ABC/3TC ^{1,2} + DRV/c ⁵ veya DRV/r ⁵	ABC/3TC 600/300 mg Günde 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir.	Yemekle
Diğer kombinasyonlar			
RAL ² + DRV/c ⁵ veya DRV/r ⁵	RAL 400 mg, Günde iki defa 1 tablet DRV/c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 800 mg Günde 1 tablet ve RTV 100 mg Günde 1 tablet	» CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise. » Al veya Mg içeren antasitlerle birlikte kullanılması önerilmez.	
LPV/r + 3TC	LPV/RTV 200/50 mg Günde iki defa 2 tablet 3TC 150 mg Günde iki defa 1 tablet		
DTG + 3TC	DTG 50 mg Günde 1 tablet 3TC 150 mg Günde iki defa 1 tablet	» Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir). » Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg günde iki kez önerilir.	

[†]İlaçlar alfabetik olarak yer almaktadır.

[‡]Jenerik aniretroviral ilaçlar giderek yaygınlaşmaktadır. Aynı etken maddeyi içerdikleri ve önerilen sabit dozlu kombinasyonlarda bir değişiklik olmadığı sürece kullanılabilirler.

¹ABC, HLA-B*5701 alleli pozitif olan bireylerde kontrendikedir. HLA-B*5701 negatif saptanan bireylere de aşırı duyarlılık reaksiyonu açısından danışmanlık verilmesi zorunludur. Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan (>%20) kişilerde dikkatli kullanılması önerilir.

²Bu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir.

³TDF 300 mg yerine 245 mg olarak etiketlenmişse, aktif metaboliti olan tenofovir disoproksil fumarat miktarını belirtmektedir. Eğer temin edilebiliyorsa bir kombinasyondaki TDF yerine TAF kullanılabilir. P-gp inhibitörü olan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 10 mg olması, P-gp inhibisyonu yapmayan ilaçlarla birlikte kullanılacaksa TAF dozunun 25 mg olması önerilir. Hastaya ait özelliklere ve temin edilebilirliğine göre TDF veya TAF arasında tercihte bulunulabilir. TAF ile ilgili uzun dönem verileri henüz bulunmamaktadır.

TAF*** aşağıdaki durumlarda TDF'ye göre ilk seçenek**** olarak düşünülebilir:

- Kronik böbrek hastalığı olması veya bu açıdan yüksek risk olması;
- Nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılacaksa veya daha önce TDF kullanımı ile toksisite gelişmiş ise;
- Osteoporoz veya progresif osteopeni veya risk faktörü olması;
- Düşük enerjili kırık öyküsü bulunması.

*** eGFR <30 mL/dk olanlarda TAF kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

**** Uzman görüşü için klinik veri beklenmektedir.

⁴TDF/FTC/EVG/c eGFR ≥ 70 mL/dk ise kullanılabilir. eGFR < 90 mL/dk ise bu rejimle tedaviye başlanması, tercih edilen tedavi olmadığı sürece önerilmez.

⁵Bir çalışmada, birikimli DRV kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

⁶EFV intihar girişimi öyküsü veya mental hastalık varsa önerilmez; HIV-2'ye ve HIV-1 O grubu suşlara karşı etkili değildir.

⁷PPI ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Eğer PPI kullanılması zorunlu ise alternatif bir rejim kullanılması düşünülebilir veya ATV dozu günde 400 mg olacak şekilde atılabilir; bu durumda hasta yakından izlenmelidir ve 20 mg omeprazole eşdeğer dozun aşılması ve PPI'nin ATV/r alınmadan 12 saat önce alınması önerilir. H2 antagonistleri ATV'den 12 saat önce veya 4 saat sonra alınabilir.

⁸ATV/r ve ATV/c ile potansiyel böbrek toksisitesi.

Tablo 4.2. Daha önce antiretroviral kullanmamış, erişkin HIV pozitif bireylerde birinci basamak antiretroviral tedavi rejimi için Türkiye'de bulunan antiretroviral ilaçlar

ARV İlaç Sınıfı	ARV İlaç, İçerdiği İlaç Miktarı	Ticari Preparat
NRTI	TDF/FTC, 300/200 mg	Hivent film tablet
		Sidatria film tablet
		Truvada film tablet
	ABC, 300 mg	Ziagen film tablet
	3TC, 150 mg	Epivir tablet
NNRTI	EFV, 600 mg	Stocrin tablet
	RPV, 25 mg	Edurant tablet
PI	DRV, 400 mg ve 600 mg	Prezista tablet
	LPV/r, 200/50 mg	Kaletra tablet
	RTV, 100 mg	Norvir tablet
INSTI	RAL, 400 mg	Isentress tablet
	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg	Stribild tablet
	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg	Genvoya tablet
	DTG, 50 mg	Tivicay tablet
	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg	Triumeq tablet

Primer HIV enfeksiyonunda tedavi

Primer HIV enfeksiyonu,

- » Önceki 6 ay içinde yüksek riskli temas ve
- » Plazmada virüs saptanması (p24 antijeni ve/veya HIV RNA) ve/veya
- » Takiben anti-HIV antikor yanıtının ortaya çıkması (negatif veya belirsiz sonucun pozitifleşmesi) olarak tanımlanır.
- » Klinik belirtiler ile birlikte (%23-92) veya asemptomatik olabilir.

Primer HIV enfeksiyonunun sınıflandırılması

- » Akut enfeksiyon: Serum veya plazmada HIV antikorundan önce p24 antijeni ve/veya HIV-RNA saptanmasıdır.

» Yeni enfeksiyon: HIV antikoru saptanır; enfeksiyondan sonraki ilk 6 aylık süreyi kapsar.

Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı

Primer HIV enfeksiyonu saptanan tüm HIV pozitif kişilere tedavi önerilir. Aşağıdaki durumlarda ise tedavinin acilen başlanması önerilmektedir:

- » Akut enfeksiyon,
- » Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması,
- » Nörolojik hastalık bulunması,
- » ≥ 50 yaş ve
- » CD4 T lenfosit sayısının <350 hücre/mm³ olması.

Primer HIV enfeksiyonu saptandıktan sonra kısa süre içerisinde CD4 T lenfosit sayısı <500 hücre/mm³ seviyesine düşebilmektedir. Erken tedavinin virolojik ve immünolojik açıdan yararlı olduğu gösterilmiştir ve klinik yararının da olacağı öngörülmektedir. Tedavinin olası yararları akut semptomların şiddetini azaltması, HIV RNA'nın sabitlenme noktasını düşürmesi, viral rezervuarın boyutunu, viral genlerin evrimini, immün aktivasyon ve yangı gelişimini azaltması, immün fonksiyonu ve lenfoid dokunun bütünlüğünü koruması, bağırsak ve nörolojik sistem üzerinde koruyucu etki oluşturması ve tedaviden sonra kontrol sağlanmasını ve gelecekteki eradikasyon stratejilerine yanıt olasılığını artırmasıdır. Bu etkiler, primer HIV enfeksiyonunun akut döneminde tedavi başlanırsa daha belirgindir. Erken tedavi bulaş riskini de azaltmaktadır. Ayrıca HIV pozitif bireyde anksiyeteyi azaltarak temas ettiği kişilere HIV durumunu daha erken açıklamasını da sağlamaktadır.

HIV pozitif bireyin tedavi başlama açısından istekli olduğundan emin olunmalı ve birey, erken tedavi başlanmasının yararları vurgulanarak tedaviye başlaması yönünde desteklenmelidir. Bunun yanı sıra, erken tedavi başlanmasının olası dezavantajları konusunda da bilgilendirilmelidir. Tedavinin olası dezavantajı, primer HIV enfeksiyonu evresi geçtikten sonra tedavi başlanması ile karşılaştırıldığında, primer HIV enfeksiyonunun tedavisinin uzun dönemdeki klinik yararına ilişkin kesin ve kontrollü kanıt olmamasıdır. Acil tedavi başlanmasını destekleyen veri, çoğunlukla semptomatik primer HIV enfeksiyonu olan kişilerden türetilmiştir. Uzun süreli ART'nin olası istenmeyen sonuçları, tedaviden sonra kontrol olasılığının düşük olması, tedaviye ara verilmesi durumunda viral geri tepme olması, yangı gelişmesi, toksisite ve ilaç direnci olarak sayılabilir. HIV pozitif kişilerin küçük bir alt grubu tedavi olmaksızın spontan olarak enfeksiyonu kontrol altına alabilmektedir (elit kontrol sağlayanlar).

Yeni enfekte olmuş, asemptomatik primer HIV enfeksiyonu saptanan, CD4 T lenfosit sayısı korunmuş olup tedaviyi erteleme kararı veren olgular kronik enfeksiyon izlemine alınmalıdır. Eğer tedavi bir kez başlanmışsa kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir.

Tedavinin seçilmesi

- » Temas öncesi veya temas sonrası profilaksi kullanımı sorgulanmalı ve birinci basamak ART rejimi seçilirken bu bilgi göz önüne alınmalıdır.
- » Tanıdan sonra en kısa süre içinde ARV ilaç direnci testi yapılması önerilir.

- » Acilen tedavi başlanması gereken durumlarda, direnç testinin sonuçlanması beklenmeyebilir. Bu durumda, rejimin direnç bariyerini yükseltmek amacıyla PI/r veya PI/c tercih edilmesi önerilmektedir. HIV RNA düzeyini hızlı baskılamak için rejime INSTI de dâhil edilmelidir. İlk seçenek rejim olarak TDF veya TAF ile FTC ve farmakokinetik olarak güçlendirilmiş PI grubundan DRV kombinasyonu önerilir. Eğer INSTI içeren bir rejim başlanacaksa DTG ve TDF veya TAF ve FTC kombinasyonu tercih edilebilir. Direnç testi sonuçlandıktan ve virolojik baskılanma sağlandıktan sonra, eğer gerekiyorsa, rejimin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

HIV ile enfekte bireylerde ART başlanmadan önce ve başlandıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı ve plazma HIV RNA düzeyinin, HIV pozitif olgunun izlemi bölümünde anlatıldığı şekilde izlenmesi gereklidir. ([Bakınız Bölüm 3 HIV pozitif olgunun izlemi](#)). Antiretroviral tedaviye başlandıktan sonra 6 ay içinde olgunun HIV RNA ölçümünün saptanabilir düzeyin altına inmesi, tedaviye yanıt alındığının, bir başka deyişle virolojik başarının elde edildiğinin kanıtı olarak kabul edilmektedir. Tedavi yanıtına ilişkin ayrıntılı tanımlar, kitabın bu bölümünün "[Tedavi başarısızlığı](#)" başlığı altında sıralanmıştır.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİ

Tedavi değişikliğinin nedenleri

Antiretroviral tedavi değişikliği yapılan hastalar iki ana grupta değerlendirilir; bunlar, virolojik başarısızlık durumunda ve virolojik başarı sağlanmasına rağmen yapılan değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Plazma HIV RNA düzeyinin, testin saptayabilme sınırının altına inmesi ve o düzeyde devam etmesi durumunda virolojik başarı kabul edilmektedir. Başarılı tedaviye rağmen, tedavi değişikliğinin en sık nedenleri şunlardır:

1. Hastanın talebi
2. Yan etkiler (depresyon, ishal, sarılık)
3. Uzun süreli toksisiteden kaçınma (lipoatrofi, proksimal renal tübülopati ve düşük kemik mineral dansitesi)
4. Yaşlanma ve eşlik eden hastalıklar
5. Tedaviyi basitleştirmek ve hasta uyumunu artırmak (ilaç yükünün ve ilaç kullanım sıklığının azaltılması, gıda kısıtlamaları)
6. İlaç-ilaç etkileşimlerinden kaçınmak (HCV ile koenfekte kişiler)
7. Gebelik planı veya gebelik durumu
8. Maliyet

Virolojik baskılanma sağlanan olgularda tedavi değişikliğinin ilkeleri

Temel kural, ileride kullanılabilecek tedavi seçeneklerini riske atmamak için virolojik baskılanmanın korunmasıdır. Bu nedenle gereksiz tedavi değişimlerinden kaçınılmalıdır. Tedavi değişimini takiben virolojik baskılanma yakından takip edilmelidir (örneğin, 1 ay sonra HIV RNA kontrolü)

Hastanın kullanmış olduğu tüm tedaviler ve mümkünse daha önceki değerlendirmelerde saptanan direnç mutasyonları bilinmeden tedavi değişikliği yapılmamalıdır. Örneğin,

- » Daha önceden NNRTI tedavisi altında başarısızlık gösteren veya NNRTI mutasyonu taşıyan bireylerde tenofovir/emtrisitabin/rilpivirin içeren tek tablet rejimi uygun değildir.
- » NRTI mutasyonu içeren bireylerde veya daha önce NRTI temelli rejim altında virolojik başarısızlık saptanan kişilerde düşük genetik bariyerli tek tablet INSTI (EVG içeren tek tabletli formülasyon gibi) rejimleri uygun değildir.
- » Temel olarak NRTI direnç mutasyonu taşıyan bireylerde dolutegravir veya güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü içeren rejimin kullanılması önerilmektedir.
- » NRTI mutasyonları olan hastalarda, güçlendirilmiş PI rejiminden, dirence karşı düşük genetik bariyerli bir ilacı (örn., NNRTI veya raltegravir) içeren rejime geçilmesi önerilmemektedir.
- » Direnç olmaması halinde sınıflar arası, ya da sınıf içi ilaç değişikliği yapılabilir.

Antiretroviral tedavi değişikliğinde dikkat edilmesi gereken temel kurallar şunlardır:

1. Hastanın kullandığı rejime ait kanıtlanmış ciddi yan etki ve/veya toksisite olmaması durumunda tedavi değişikliği önerilmez (olması durumunda ise virolojik baskılamayı riske atmamak için direnç profili de göz önüne alınarak kılavuzlarda ilk basamak tedavide önerilen seçenekler tercih edilmelidir).
2. İlaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır.
3. Hamilelik planı veya kontraseptif yöntem kullanımı dikkate alınmalıdır.
4. Eşlik eden hastalıklar, koenfeksiyonlar, kullanılan diğer ilaçlar ve tolere edilebilirlik durumu göz önünde bulundurulmalıdır.
5. Herhangi bir antiretroviral ilaç (güçlendirilmiş PI veya ikinci kuşak INSTI gibi) ile monoterapi asla önerilmez.
6. HIV/HBV koenfekte hastalarda ART rejimi değiştirildikten sonra HBV DNA düzeyinin baskılanması dikkate alınmalı; HBV için aktif tedaviden taviz verilmemelidir.
7. Herhangi bir durumda TDF-TAF/FTC içeren bir rejim değiştiriliyorsa, kişinin HBV serolojisi mutlaka bilinmelidir. Aşısı olmayan, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklık oluşmamış kişilerde, tenofovir temelli rejimin kesilmesi, akut HBV enfeksiyonunun ortaya çıkmasıyla sonuçlanabilir.
8. HIV/HBV koenfekte hastalarda üçlü rejimden ikili rejime geçilmesi önerilmemektedir. Üçlü rejim yerine, iki ilaçlı rejime geçilmek istenirse (daha önce virolojik başarısızlık öyküsü ve aktarılan ilaç direnci olmayan hastalarda) güçlendirilmiş PI + lamivudin veya dolutegravir + lamivudin kombinasyonları tercih edilebilir. Böyle durumlarda HBV'ye etkili ikinci bir ilacın da tedaviye eklenmesi gerekir.
9. TDF içeren rejimden TAF içeren rejime geçilmesi, özellikle tenofovir temelli rejim kullanması gerekenlerde, kemik ve böbrek yan etkilerini en aza indirmek açısından tercih edilebilir.
10. Ritonavir ile güçlendirilmiş bir rejimden kobisistat ile güçlendirilmiş bir rejime geçerken farklı ilaç-ilaç etkileşimlerinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

11. Direnç bariyeri yüksek bir rejimden direnç bariyeri düşük bir rejime geçerken dikkatli olunmalıdır.
12. Benzer genetik bariyere sahip rejimler (TDF/FTC/EFV=>TDF/FTC/EVG/c) arasında değişim, genellikle virolojik olarak güvenlidir.
13. Değişimin ilk 3 ayında tolere edilebilirlik, virolojik baskılanma, uyum ve laboratuvar değişiklikleri yakından izlenmelidir.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ DEĞİŞİKLİĞİNDE BAŞARILI STRATEJİLER

Üçlü antiretroviral içeren tek tabletli rejimler: Bunlar, kullanımı kolay, güvenli ve hasta uyumunu yükselten rejimlerdir. İlaç değişikliğinden sonra genetik bariyer korunmalıdır. Güçlendirici içeren tek tablet rejimlerinin ilaç etkileşimleri konusunda riskli olabilecekleri akılda bulundurulmalıdır. Tedavi değişikliği kararı alınmadan muhtemel ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir. Tek tabletli rejimlerin önemli bir kısmının gebelikte güvenirliliği hakkında yeterli veri yoktur. Bazı rejimler, böbrek işlevinin yakından takibini gerektirebilir. Üç antiretroviral ilaç içeren tek tabletli rejimler aşağıda sıralanmıştır. Bu formülasyonların ülkemizde bulunurluğuna, kitabın bu bölümünün "[Birinci basamak antiretroviral tedavi](#)" başlığı altında yer verilmiştir.

1. ABC/3TC/DTG
2. TDF/FTC/EVG/c
3. TAF/FTC/EVG/c
4. TAF/FTC/RPV
5. TAF/FTC/DRV/c
6. TAF/FTC/BIC

İki antiretroviral ilaç içeren rejimler: HIV ile enfekte hastaların yaşam beklentisi uzamaktadır. Yaşlanan kişilerde AIDS ile ilişkili olmayan klinik durumlar (hipertansiyon, depresyon, diyabet gibi) da sıklıkla görülebilmektedir. Ayrıca, uzun yıllar ART kullananlarda ilaç yorgunluğu da özel tedavi rejimlerine ihtiyacı artırmaktadır. Klinik çalışmalar, aşağıda bahsedilen ikili ilaç kombinasyonlarının kullanılabileceğini göstermektedir. İkili tedavi rejimi kararı alındığında göz önünde tutulması gereken temel kıstaslar şunlardır:

1. HBV ko-enfeksiyonu olmamalı
2. Kişinin viral replikasyonu en az 6 aydır sürekli negatif veya <40 kopya/mL olmalı
3. Kişinin ilaç uyumu tam olmalı
4. Rejimi oluşturan bileşenlere veya rejimi oluşturan bileşen sınıflarına aktarılmış/kazanılmış direnç olmamalı
5. CD4 T lenfosit sayısı tercihan >200/mm³ olmalı
6. Nihai rejimin genetik bariyeri >2 hatta >3 olmalı; bu nedenle darunavir/r veya dolutegravirin, ikili rejimlerin omurgası olması tercih edilir.
7. Değişiklik kararından önce klinik virolog veya bu alanda uzman bir enfeksiyon hastalıkları hekimine danışılması önerilir.

Klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş iki ilaçtan müteşekkil rejimlerden bazıları aşağıda belirtilmiştir.

1. DTG + RPV (aktarılan mutasyonlar arasında NNRTI mutasyonları sızdır; NNRTI sınıfına dirençli olgularda bu rejim uygun değildir)
2. 3TC + DTG (aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir)
3. 3TC + (DRV/r veya DRV/c) (aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir)
4. 3TC + (ATV/r veya ATV/c) (aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir)

Monoterapi; Üç ilaç içeren rejimlere kıyasla virolojik başarısızlık oranı daha fazladır. Zor durumda kalınmadıkça önerilmez.

Tedavi değişikliği amacıyla kullanılması önerilmeyen rejimler

1. ATV/r monoterapi
2. DTG monoterapi
3. Üç NRTI kombinasyonu
4. Spesifik iki ilaç kombinasyonu, (örnek; 1 NRTI + 1 NNRTI veya 1 NRTI + 1 güçlendirilmemiş PI, 1 NRTI + RAL, 2 NRTI, MVC + RAL, PI/r veya PI/c + MVC, ATV/r veya ATV/c + RAL)
5. Aralıklı tedavi
6. Tedavi kesintisi

HIV ile enfekte kişilerde her zaman mevcut rejimlerle olası yan etki veya tolere edilebilirlik sorunları gözden geçirilmelidir. Virolojik baskılanmanın sağlandığı her hastanın mevcut rejime iyi adapte olduğu ve rejimi tolere edeceği varsayılmamalıdır. Tedavi değişikliğinin hedefleri, yan etkileri veya toksisiteyi azaltmak veya iyileştirmek, eşlik eden durumların uygun tedavisini kolaylaştırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

Tedavi başarısızlığının tanımı

Günümüzde ART başarısı, tedavi alan hastalarda HIV replikasyonunun tamamen baskılanması ile ölçülmektedir. Antiretroviral tedavi kullanan hastalarda 6 ay içerisinde virüs replikasyonunun durdurulamaması tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. Başarısızlığın güncel tanımları aşağıda verilmiştir.

Virolojik baskılanma: HIV RNA düzeyinin, kullanılan yöntemin saptama eşliğinin altında kalması, saptanmaması.

Virolojik yanıtsızlık: Viral replikasyonun <200 kopya/mL seviyesine inmemesi veya bu seviyede tutulamaması.

Tam olmayan virolojik yanıt: 24 hafta ART kullandıktan sonra, tedaviden önceki HIV RNA düzeyinin belirgin oranda azalmasına rağmen, ardışık 2 ölçümde >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik geri tepme ("rebound"): Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik sıçrama ("blip"): HIV RNA düzeyinin baskılanmayı takiben geçici olarak pozitifleşmesi, sonradan kontrolde negatif saptanmasıdır.

Düşük düzeyli viremi: HIV RNA düzeyinin iki veya daha fazla ölçümde saptanabilir olması, ancak <200 kopya/mL düzeyinde seyretmesi.

Virolojik başarısızlık

Virolojik başarısızlığın nedenleri

Hastaya ait nedenler

1. Tedaviye uyumsuzluk
2. Depresyon
3. Hasta ile hekim arasındaki iletişimsizlik
4. Mahkûmiyet
5. Okuryazar olmamak,
6. Mülteci olmak
7. Anadilinden başka bir dilde tıbbi hizmet almak
8. Ulaşılmaması zor gruplara aidiyet (transgender, ilaç enjekte eden kimseler gibi)
9. Önceden tedavi başarısızlığı öyküsü
10. Aktarılan veya kazanılan direnç mutasyonları
11. Başlangıçta viral yük değerinin çok yüksek olması
12. Başlangıçta CD4 T hücresi sayısının düşük olması
13. Daha önce AIDS tanısı almış olmak
14. Eşlik eden hastalıkların veya durumların bulunması

Tedaviyle ilişkili nedenler

1. İlaç kombinasyonunun yeterince güçlü olmaması
2. Yetersiz farmakokinetik özellikler (emilim, metabolizma vb.)
3. İlaç yan etkileri
4. İlaç-gıda ilişkisine dikkat edilmemesi
5. Hastanın kullandığı başka ilaçlarla etkileşim
6. Yanlış reçeteleme
7. Tedaviyi yönlendiren kişinin deneyimsizliği

Virolojik başarısızlığın yönetimi

1. Eşlik edebilen psikiyatrik sorunların ortadan kaldırılması
2. Sosyal ve ekonomik problemlerin aşılması

3. Damgalama ile etkin mücadele
4. İlaç rejimine uyumun sorgulanması
5. Tedavi başarısızlığı anında kan ilaç düzeyinin kontrolü (bu incelemenin ülkemizde yapılması mümkün değildir)
6. İlaçların tolere edilebilirliğinin sorgulanması
7. Muhtemel ilaç etkileşimlerinin sorgulanması
8. Yaşam tarzına uygun rejim belirlenmesi
9. HIV RNA değeri <500 kopya/mL ise, hasta bir ay içinde yeniden kontrol edilmelidir.
10. HIV RNA >1000 kopya/mL ise genotipik ilaç direnç testi yapılmalıdır.
11. HIV RNA 500-1000 kopya/mL düzeyinde ise genotipik direnç testi yapılmaya çalışılabilir. Fakat bu düzeyde viral yükü tatminkâr sonuç alınamayabilir.
12. Direnç testi, hasta ART'ye devam ederken veya ART kesildikten sonraki en geç 4 hafta içinde yapılmalıdır. ART kullanımı kesilmişken yapılan testlerde yanlış negatif sonuç elde edilebilir.
13. Başarısız rejimde ısrar edilmemelidir; başarısız rejime devam edenlerde hem hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara hem de kullanılmayan ilaçlara karşı direnç mutasyonu gelişme olasılığı yüksektir.
14. Rejim değişikliği düşünüldüğünde, hastanın daha önceden kullandığı tüm ilaçlar gözden geçirilmelidir. Önceden kullandığı ilaç rejimlerinin değiştirilme sebepleri dikkate alınmalıdır. Eğer önceden yapılmış genotipik direnç testi varsa, bu testte/testlerde saptanan tüm mutasyonlar, yeni rejim oluşturulurken akılda bulundurulmalıdır. Hastada bir önceki direnç testinde tespit edilen mutasyonlar sonradan saptanamaz hale gelse bile, enfekte eden virüsün bu mutasyonları taşımaya devam ettiği bilinmelidir.
15. Genotipik mutasyonların yorumlanması konusunda gerektiğinde bir uzman virolog veya uzman klinisyenin görüşü alınmalıdır.
16. Virolojik başarısızlık nedeniyle değiştirilen rejimde genetik bariyer en az 2, tercihan 3 olmalıdır. Genetik bariyer, ilaca dirençle ve duyarlılıkla ilişkilendirilmiş mutasyonlar ve ilacın etkinlik gücü ile doğrudan ilişkilidir. Genetik bariyer, bir ilaca karşı virüsün direnç geliştirebilme gücünü gösterir. Tek mutasyonla direnç gelişen ilaçların (3TC, EFV, RPV gibi) genetik bariyeri düşük kabul edilir. Hâlbuki, proteaz inhibitörlerine direnç, proteaz genindeki birden fazla mutasyon sonucunda ortaya çıkar. Tek bir mutasyon ilaca dirence neden olmaz. Proteaz inhibitörleri ve yeni nesil integras inhibitörleri (DTG, BIC) genetik bariyeri yüksek ilaçlardır.
17. Aşağıda kısaca genotipik direnç testi sonuçları henüz elde edilememiş olgularda, farklı klinik senaryolarda ampirik ilaç değişimine örnek verilmiştir. Öneriler sadece ilk tedavi rejiminde başarısızlık saptanan kişiler için geçerlidir. İki veya daha fazla rejimle başarısız olunan hastaların tedavisi daha sonra tartışılmıştır.

NRTI/NRTI+NNRTI rejiminde başarısız olanlar

NRTI/NRTI + PI/r

NRTI/NRTI + DTG

PI/r + INSTI

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise) (Ülkemizde tropizm testi yapılmamaktadır. Başka hiçbir seçenek bulunmadığı takdirde yurt dışında bir laboratuvara kan örneği gönderilerek ücret karşılığında bu test yaptırılabilir.)

NRTI/NRTI + PI/r rejiminde başarısız olanlar

NRTI/NRTI + DTG

DRV (2x600) / r (2x100) + DTG

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise)

NRTI/NRTI + INSTI rejiminde başarısız olanlar

NRTI/NRTI + PI

NRTI/NRTI + DTG (2x50mg)

PI/r + DTG (2x50mg)

18. İki veya daha fazla farklı ART rejimi virolojik başarısızlık ile sonuçlanan kişilerin tedavisi özellik arz eder. Bu tip tedavilerin, genotipik direnç testi sonuçlarının bir klinik virolog ve/veya bu konuda deneyimli bir hekim ile tartışılması önerilir. Bu hasta grubu için virüs tropizm testi kesinlikle yapılmalıdır. Bu gruba giren hastaların tedavisi için uluslararası faz çalışmalarına katılım için fırsat kullanılmalıdır.

19. Tedavi başarısızlığının yönetiminde, TAF/FTC/EVG/c+DRV, kişinin aldığı ilaç yükünü azaltmak amacıyla kullanılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, DRV dozunun 800 mg olarak kullanılmasıdır

20. Başarılı ART'ye rağmen santral sinir sisteminde HIV replikasyonu özellikle PI/r kullanan kişilerde devam edebilir. Santral sinir sisteminde HIV replikasyonu önemli sağlık sorunlarına (depresyon, nörokognitif bozulma, demans gibi) neden olabilir. Periferde dirençli virüs olmamasına rağmen, SSS'de virüsün replike olması durumunda, SSS'de yerleşik virüs, ART'ye dirençli olabilir. Santral sinir sistemine kaçan virüsün genotipik olarak tanımlanması gereklidir. Bu kişilerde BOS'a geçen ve yüksek genetik bariyeri olan ilaçların kullanılması gündemdedir.

İmmünolojik başarısızlık

CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, HIV ile enfekte kişilerde AIDS ile ilişkili olan ve olmayan durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Uygun ve etkin ART'nin üçüncü yılında CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması mortalite riskini 2,6 kat artırır. Etkin ART'nin başlanmasını takiben CD4 T lenfosit sayıları ilk 3 ayda en hızlı olmak üzere yükselmeye başlar. Tüm enfekte kişilerin %80-85'inde tedavi başladıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı yükselerek >500 hücre/mm³ düzeylerine ulaşırsa da, olguların %15-20'sinde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ düzeyinde kalabilir.

Antiretroviral tedavinin başarılı olmasına rağmen CD4 T lenfosit düzeyinin düşük kalması, tedavi başlanmadan önceki CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olması ve HIV enfeksiyonunun uzun süredir devam ediyor olması ile ilişkilidir. CD4 T lenfosit düzeylerinin yükselmesini sağlayan en iyi girişim, ART'ye erken dönemde başlanmasıdır.

Antiretroviral tedavi ile virolojik başarı elde edilmesine rağmen CD4 T lenfosit düzeyleri yükselmeyen olgularda,

- Mevcut tedavi rejimine yeni bir ilaç eklenmesi gereksizdir;
- Antiretroviral tedavi rejiminin değiştirilmesi gereksizdir;
- Hastanın lenfopeni yapabilecek başka bir ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulanmalıdır;
- Eşlik eden ve tedavi edilmemiş koenfeksiyon (HCV, HBV, CMV) araştırılmalıdır;
- İnterlökün 2'nin CD4 T lenfosit düzeyini yükseltmek amacıyla kullanımı etkisizdir.

ÇOCUKLARDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ VE İZLEM

Günümüzde uygulanan ART, HIV'i tamamen yok edememekte ve hastayı tam olarak iyileştirememektedir; ancak virüsü baskılamakta ve hastalığın kronik bir seyir izlemesini sağlamaktadır. Özgül ART, immün sistemdeki ilerleyici yetersizliği durdurmakta ve HIV enfeksiyonunun ilerlemesiyle ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini önlemektedir.

HIV tedavisinde amaç, karma ART ile HIV replikasyonunu azaltarak CD4 T lenfosit sayısının artmasını ve immün fonksiyonların düzelmesini sağlamaktır. Virüsün spontan mutasyon geliştirme riski yüksek olduğundan, viral baskılanmanın yetersiz olduğu durumlar ilaç direncinin gelişmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle viral replikasyonu tam olarak baskılayan tedavi rejimlerinin kullanılması, uzun vadeli tedavi başarısı için çok önemlidir. Güncel kılavuzlar, çocuklarda en az iki farklı ARV sınıfından en az 3 ilaç ile tedavi önermektedir.

Tedaviden önce değerlendirme

Çocuklarda ART yaklaşımı günümüzde, asemptomatik olsalar bile tanı konulur konulmaz tedavi başlanması şeklindedir. Bununla birlikte, <12 aylık bebeklerde, HIV enfeksiyonunun ağır seyrettiği durumlarda, HIV ile ilişkili hastalık varsa ve CD4 T hücresi sayısı düşük olgularda tedavi acil olarak başlanmalıdır. Tedavi başlamadan önce, hastanın geçmişte ARV ilaç (tedavi veya profilaksi amacıyla) kullanıp kullanmadığı, virüsün direnç durumu, çocuğun vücut ağırlığı, puberte durumu, kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ve kronik hastalık (tüberküloz, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonu, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı) gibi eşlik eden durumların olup olmadığı belirlenmeli ve buna göre uygun ART rejimi seçilmelidir. Hastanın kullandığı başka ilaçlar varsa ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuğa bakım verenin ve hastanın kendisinin uygulanacak tedaviye uyumu son derece önemlidir.

Antiretroviral tedaviye başlama kararının verilmesi ve antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi

Antiretroviral tedavinin amaçları

Çocuklarda ARV tedavinin amaçları şu şekilde özetlenebilir:

- » HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi veya azaltılması
- » İmmün fonksiyonun düzeltilmesi (CD4 T hücresi sayısını artırmak)
- » Viral replikasyonunun maksimum seviye ve sürede baskılanması
- » Viral direnç mutasyonlarının gelişmesinin engellenmesi
- » İlaça bağlı toksisitenin en aza indirgenmesi
- » Normal fiziksel büyümenin ve nörokognitif gelişimin sağlanması
- » Yaşam kalitesinin yükseltilmesi
- » Diğer bireylere HIV geçişinin önlenmesi

Tedavi rejimleri

Tablo 4.3. Daha önce tedavi kullanmamış HIV ile enfekte çocuklar için önerilen ve alternatif antiretroviral tedavi rejimleri*

Önerilen rejim	
Yaş	Rejim
0-14 gün arası bebekler ^{1,2}	2 NRTI + NVP veya 2 NRTI + RAL
≥14 gün - 3 yaş	2 NRTI + LPV/r veya 2 NRTI + RAL ³
≥3 yaş - 6 yaş	2 NRTI + ATV/r veya 2 NRTI + günde iki kez DRV/r ⁴ veya 2 NRTI + RAL ³
≥6 yaş - 12 yaş	2 NRTI + ATV/r veya 2 NRTI + DTG ⁵
≥12 yaş ve Tanner ¹⁻³	2 NRTI + ATV/r veya 2 NRTI + DTG ⁵ veya 2 NRTI + günde bir kez DRV/r ⁴ veya 2 NRTI + EVG/COBI ⁶
≥12 yaş ve Tanner ⁴⁻⁵	Erişkin için önerilen dozlar
Alternatif rejim	
Yaş	Rejim
>14 gün - 3 yaş	2 NRTI + NVP ⁷
>3ay - 3 yaş, ≥10 kg	2 NRTI + ATV/r
≥3yaş - 6 yaş	2 NRTI + EFV ⁸ veya 2 NRTI + LPV/r
≥ 6 yaş - < 12 yaş	2 NRTI + günde iki kez DRV/r ⁴ veya 2 NRTI + EFV ⁸ veya 2 NRTI + EVG/COBI ⁶ veya 2 NRTI + LPV/r veya 2 NRTI + RAL ³
≥12 yaş ve Tanner ¹⁻³	2 NRTI + EFV ⁸ veya 2 NRTI + RAL ³ veya 2 NRTI + RPV ⁹

*Ülkemizde süspansiyon formu olan lamivudin ve zidovudinden oluşan 2NRTI ilaca LPV/r tablet formu ezilip sulandırılarak eklenmektedir.

¹Hasta <14 günlük iken tedavi başlanması gerekiyorsa, seçilecek ilaç NVP veya RAL olmalıdır. Bebek ≥14günlük, ya da postmenstrüel 42 haftalık olduğunda LPV/r tedavisine geçilmelidir.

² ≥14günlük ya da postmenstrüel 42 haftadan küçük bebeklere LPV/r verilmemelidir.

³2 yaşa kadar RAL granül, 2 yaş üzerinde çiğneme tableti veya hap kullanılabilir.

⁴<12 yaşında ve <40 kg altındaki çocuklarda tek doz DRV kullanılmamalıdır.

⁵DTG, sadece >30 kg olan adolesan ve çocuklarda kullanılabilir.

⁶EVG, sadece sabit dozlu kombinasyon tabletlerinin içinde bulunmaktadır. EVG/COBI/FTC/TAF içeren tabletler ≥ 35 kg çocuklarda kullanılabilir.

⁷NVP, CD4 T hücresi sayısı $>250/\text{mm}^3$ olan postpubertal kızlarda yararı zararından fazla olmadıkça kullanılmamalıdır. FDA tarafından ≥ 15 günlük bebeklerde kullanımı onaylanmıştır.

⁸EFV, ≥ 3 ay ve ≥ 3.5 kg olan çocuklarda lisanslıdır; ancak ≥ 3 ay-3 yaş çocuklarda başlangıç tedavisi olarak kullanılması önerilmez.

⁹RPV, ≥ 12 yaş ve ≥ 35 kg ve viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan adolesanlara verilebilir.

Daha önce tedavi edilmemiş HIV ile enfekte çocuklarda tedavi seçiminde, ilacın etkinliği, uygulama kolaylığı ve olası toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Alternatif tedaviler ile de etkinlik gösterilmiş olmakla birlikte, çocuklara ilişkin deneyimler sınırlıdır. Daha önce tedavi kullanmamış HIV ile enfekte çocuklar için önerilen ve alternatif ARV rejimleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Pediyatrik yaş grubunda tek ARV ilaçla monoterapi, sadece 2 NRTI kullanımı, TDF + ABC + 3TC veya FTC, TDF + ddI + 3TC veya FTC gibi üçlü NRTI rejimleri ve toksik etkisinin yüksek olması nedeniyle iki NNRTI ilacın birlikte kullanımı önerilmez. CD4 T lenfosit sayısı >250 hücre/ mm^3 olan adolesan kız ve $>400/\text{mm}^3$ olan adolesan erkeklerde başlangıç tedavisinde NVP kullanımı ölümcül olabilen hepatotoksisite riski sebebi ile önerilmemektedir.

Adolesanlarda antiretroviral tedavi

Cinsel aktivite gösterebilecek yaş grubunda olmaları sebebi ile adolesan hastalara ARV tedavi başlanırken ve başlandıktan sonraki izlem sırasında çeşitli noktalara dikkat edilmelidir. Öncelikle, cinsel aktivite gösteren, gebe kalma potansiyeli bulunan ya da gebe olan ergenlere güçlü bir baskılayıcı ARV tedavi başlanmalıdır. Rejimin seçimi, adolesanın ihtiyaçları ve tercihleri doğrultusunda yapılmalıdır. Adolesanlar, üreme sağlığı, doğum kontrolü yöntemleri, güvenli cinsel yaşam, cinsel yolla bulaşabilen diğer hastalıklar ve temas öncesi ve sonrası profilaksi konusunda bilgilendirilmelidir.

Tedavi başlandıktan sonra izlem

İdeal olarak, karma ARV tedavi alan çocukların 3-4 ayda bir viral baskılanma açısından izlenmesi önerilmektedir. Plazma HIV RNA seviyesi sürekli olarak tespit edilebilir düzeyde ise (>200 kopya/mL), bunun nedeni (tedavi uyumsuzluğu veya viral direnç gibi) belirlenmeli ve gerekli olduğu durumlarda, ART rejiminde değişiklik yapılmalıdır.

Başarılı ART rejiminin 3-6. aylarında, plazma HIV RNA ölçümü tespit edilebilir düzeyin altına inerken, CD4 T lenfosit seviyeleri artar ve normal düzeye ulaşabilir. Bununla birlikte, HIV uzun ömürlü hücrelerde latent kalır ve ART kesildiği takdirde viremi yeniden gelişirken, CD4 T lenfositlerinin sayısı da yeniden azalır. Bu nedenle, mevcut tedavi yaklaşımı, ART'nin ömür boyu sürdürülmesi şeklindedir.

Çocuklarda ART sırasında gelişebilecek yan etkilerin izlenmesi son derece önemlidir. Antiretroviral tedavinin çeşitli yan etkileri mevcuttur. Sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal bulgular, hematolojik toksisite (anemi, nötropeni), karaciğer enzimlerinde yükseklik, dislipidemi (yüksek LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri), glikoz intoleransı ve anormal yağ dağılımıdır (lipodistrofi). Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve renal disfonksiyon ilaçlara bağlı olarak gözlenebileceği gibi, HIV'in

doğrudan etkileri sonucunda da gelişebilir. Bazı ilaçlar (NVP, ABC gibi) ciddi hepatite neden olabilir; bazen de erken tanınmadığı takdirde, ya da aynı ilaca tekrar maruz kalındığında yaşamı tehdit eden sistemik hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Nükleozit ve nükleotit analogları insan mitokondriyal DNA polimeraz enzimine düşük afinite göstermektedirler. Bu ilaçların mitokondriyal DNA'ya bağlanabilmesi yan etki mekanizmalarından biridir. Mitokondriyal toksisite sonucunda nadir ancak potansiyel olarak ölümcül olabilen laktik asidoz gelişebilir.

Tablo 4.4. Antiretroviral tedavi değişikliği yapılması gereken durumlar¹

Virolojik Değerlendirme	8-12 haftalık tedaviye rağmen çocuk hastalarda istenen virolojik yanıtın [bazal HIV RNA düzeyinin 10 kat ($1,0 \log_{10}$) azalması] elde edilememesi • 4-6 aylık tedaviye rağmen HIV RNA'nın saptanabilir düzeyin altına inmemesi • Başlangıçta tedavi ile saptanabilir düzeyin altına inen HIV RNA miktarının tekrar artması • HIV RNA kopya sayısında ≥ 2 yaş çocuklarda 3 kat ($0,5 \log_{10}$) ve < 2 yaş çocuklarda 5 kat ($0,7 \log_{10}$) artış olması
İmmünolojik Değerlendirme	İmmünolojik sınıflamada değişiklik • CD4+ T lenfosit yüzdesi < 15 (immün kategori 3) olan hastalarda % 5 ek düşüş olması • Mutlak CD4+ T lenfosit sayısında hızlı ve önemli ölçüde düşüş (6 aydan az zamanda % 30'dan fazla düşüş) olması
Klinik Değerlendirme	İlerleyici nörogelişimsel kötüleşme • Başka nedene bağlı olmayan ve yeterli beslenmeye rağmen tartı alım hızının yavaşlaması ve büyümede gerilik • Bir klinik kategoriden daha kötü olan kategoriye hastalığın ilerlemesi²

¹Tedavide değişiklik yapılmadan önce ölçümler bir hafta ara ile en az iki kez tekrarlanmalıdır.

²İmmünolojik ve virolojik bulguları stabil olan hastalarda bir klinik kategoriden diğerine ilerleme, tedavi değişikliği gerektirmeyebilir. Böylece, hastalığın ilerlemesi nörolojik kötüleşme ve büyüme yetersizliği ile ilişkili değilse tedavi değişikliği kararı virolojik ve immünolojik değerlendirme ile verilmelidir.

Tedavinin ilk haftalarında immün restorasyonun meydana gelmesiyle semptomların kötüye gitmesi ya da açığa çıkması şeklinde kendini gösteren, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS) adı verilen bir tablo gözlenebilir. HIV enfeksiyonuna mikobakteri (*M. avium* kompleksi, tüberküloz, BCG aşısına bağlı), kriptokok veya herpes virüsü enfeksiyonunun eşlik etmesi, YYS gelişmesi açısından eğilimi artırır. Hücrel immünite düzeldikçe yangısal cevap güçlenir ve lokal belirtiler ortaya çıkar. Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu, genellikle ART başladıktan sonraki ilk 2-3 ayda ortaya çıkar; tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Bu nedenle de ART başlamadan önce çocuklar HIV enfeksiyonuna eşlik edebilen başka enfeksiyonlar açısından incelenmeli ve fırsatçı enfeksiyon saptandığı takdirde öncelikle bu enfeksiyona yönelik uygun tedavi başlanmalıdır.

CD4 T lenfosit sayısının düşmesi, HIV RNA düzeyinin artması veya klinik kötüleşme durumunda tedavi rejiminin etkili olmadığına karar verilir ve tedavi değiştirilir. İlaça bağlı toksisite ve intolerans, tedavi değişikliğinin diğer nedenleridir. Virolojik başarısızlık durumunda tercih edilen, kullanılmakta olan tüm ilaçların değiştirilmesidir; ancak ilaç etkileşimi ve toksisite gibi nedenlerle bu genellikle mümkün olmaz. Başarısız bir rejimde en azından iki ilacın değiştirilmesi önerilmektedir. Antiretroviral tedavinin değiştirilmesini gerektiren durumlar Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tedaviye ilk yanıt [viral yükte en az beş kat ($0,7 \log_{10}$) azalma] tedavi başladıktan sonraki 4 hafta içinde elde edilmelidir. En yüksek yanıt 12-16 hafta içinde gözlenir. Bu nedenle de HIV RNA başlangıçtan sonraki 4. haftada ve 3-4. aylarda ölçülmelidir. Uygun yanıt elde edildiğinde bundan sonraki HIV RNA incelemeleri 3-6 ay aralarla yapılmalıdır. Yanıt istenilen düzeyde değilse tedavi değişikliği yapılmadan bir kez daha HIV RNA düzeyi ölçülmelidir.

CD4 T hücrelerindeki yanıt ise daha geç ortaya çıkar ve bu nedenle bu hücrelerin sayısı daha uzun aralıklarla (3-4 ayda bir) ölçülmelidir. İmmünolojik yanıtsızlık nedeniyle tedavi değişikliği yapılacaksa, CD4 T lenfosit ölçümü en az bir hafta ara ile iki kez tekrarlanarak elde edilen değerler doğrulanmalıdır. HIV ile enfekte ya da HIV'e maruz kalmış olan tüm bebeklere, 4-6 haftalık olduklarında PCP profilaksisi başlanmalıdır. Bir yaşından büyük çocuklarda ise PCP profilaksisi kararı için CD4 T lenfosit değerleri kullanılmalıdır.

Antiretroviral tedavi başladıktan ya da tedavide değişiklik yapıldıktan sonraki 1-2. haftalarda hastalar ilaç uyumu ve olası yan etkiler açısından klinik olarak, 2-4.haftalarda da virolojik yanıt ve toksisite bulguları açısından laboratuvar olarak değerlendirilmelidir. Toksisite görülmezse 2-3 ay aralarla daha seyrek takip yeterli olabilir.

HIV, hata düzeltme mekanizmasından yoksun olduğundan yüksek mutasyon hızına sahiptir ve bu, tedavi başarısızlığının başlıca nedenidir. Yeni tedavi rejimine geçmeden önce mümkünse ilaç direncine bakılmalıdır. Direnç testi uygulanmış hastalarda tedavinin başarılı olma olasılığı daha yüksektir.

Enfekte çocukların dengeli beslenmelerinin sağlanması, somatik büyüme ve nöromotor gelişmelerinin yakından izlemi, en az antiretroviral tedavinin uygulanması kadar önemlidir.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLARIN DİĞER İLAÇLAR İLE ETKİLEŞİMLERİ

Antiretroviraller genel olarak CYP450 enzim sistemi ile metabolize edildiğinden, ilaç etkileşimi açısından riskli ilaçlardır. CYP450 izoenzimlerinden CYP3A4, CYP2D ve CYP2C9/19, ilaçların metabolizmasında yer alan önemli izoenzimlerdendir. NRTI'lar, füzyon inhibitörleri ve integraz inhibitörleri CYP450 sistemi aracılığıyla hepatik metabolizmaya uğramadığı için, bu ilaçlarla başka ilaçlar arasında etkileşim görülme oranı daha düşükken, NNRTI'lar, PI'lar ve maravirok çoğunlukla CYP450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Ayrıca, NNRTI'lar ve PI'lar CYP450 izoformlarının bazılarını inhibe edebilmekte ve/veya indükleyebilmektedirler. Antiretroviraller ve diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlerden bir kısmı Tablo 4.5 - 4.9'da verilmiştir.

Tablolarda genel olarak, farmakokinetik etkileşimler sonucunda görülen konsantrasyon değişiklikleri oklarla gösterilmiş, bazı ilaçlar için farmakodinamik etkileşimler de belirtilmiştir. Tabloda mavi oklar etkileşim sonucu antiretroviral ilaçta ortaya çıkan kan konsantrasyonundaki değişimi, turuncu oklar ise diğer ilaçların konsantrasyonlarındaki değişimi ifade etmektedir. Bilinmesi durumunda, bazı etkileşimler sonucunda ortaya çıkan konsantrasyon değişiklikleri yüzde olarak okların sol tarafında belirtilmiştir. Tablo sonlarında ise etkileşim beklenmeyen ilaçlar da yer almaktadır. Bir ilacın bu tabloda yer alması herhangi bir etkileşim olmadığı anlamına gelmemektedir.

Tablo 4.5. Antiretroviral ilaçlar ve HBV/HCV ilaçları arasındaki etkileşimler																
		PI		NNRTI				INSTI			NRTI					Diğer
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC
DEA	Sofosbuvir	%34↑	-	%6↓	-	-	%9↑ %6↑	-	-	%5↓ %27↓	-	%6↓	-	%6↓	-	-
	Sofosbuvir/ Ledipasvir	%34↑ %39↑	-	%6↓ %34↓ %4↓	-	-	-	-	%36↑ %78↑	%20↓	-	-	-	↑ A, D	-	↑
	Ombitasvir/ Paritaprevir/r	↑	%117↑	-	↓↑	↓↑	↑*	-	↑	%20↑	-	-	-	-	-	↑
DEA olmayanlar	Ribavirin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
	PEG interferon alfa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	×	-
A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.																
*QT aralığında uzama																
xBirlikte kullanım önerilmemektedir.																
Dasabuvir, adefovir, entekavir, telbivudin ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.																

Tablo 4.6. Antiretroviral ilaçlar ile kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ilaçları ve antidiyabetik ilaçlar arasındaki etkileşimler

		PI		NNRTI				INSTI			NRTI					Diğer
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC
Statinler	Atorvastatin	↑	%490↑	%43↓	%37↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Fluvastatin	-	-	-	↑	↑	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Pravastatin	%81↑	-	%44↓	↓	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Rosuvastatin	%48↑	%107↑	-	-	-	-	-	%38↑	-	-	-	-	-	-	-
	Simvastatin	↑	↑	%68↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
ARBL	İrbesartan	↓	↓	↑	↑	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Losartan	↓	↓	↑	↑	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Valsartan	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Beta Blokörler	Atenolol	-	- *	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bisoprolol	↑	↑ *	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Karvedilol	↑↓	↑↓ *	↑↓	↑↓	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Metoprolol	↑	↑ *	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Propranolol	↑	↑ *	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Amlodipin															
	Felodipin	↑	↑ *	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Lerkanidipin															
	Nifedipin															
	Diltiazem	↑	↑ *	%69↓	↓↑	↓	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	↑
Diüretikler	Verapamil	↑	↑ *	↓	↓↑	↓	↑	-	↑	-	-	-	-	↑A, D	-	↑
	Furosemid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑D	-	-
Diğer	İndapamid	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Amiodaron	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer	Propafenon	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Digoksin	%36↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer	İvabradin	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat. ARBL, anjiyotensin reseptör blokerleri

*QT aralığında uzama

Hidroklorotiyazit, spironolakton, klortalidon, eprosartan, telmisartan, olmesartan, kandesartan ve ACE inhibitörleri ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.

Tablo 4.7. Antiretroviral ilaçlar ile kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ilaçları ve antidiyabetik ilaçlar arasındaki etkileşimler (devamı)

		PI		NNRTI				INSTI			NRTI					Diğer
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	
Diğer	Sildenafil	↑	↑	↓	%37↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Tadalafil	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Dutaserit	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Doksazosin															
	Terazosin															
	Alfuzosin	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Silodosin															
	Tamsulosin															
Antidiyabetikler	Metformin	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-
	Linagliptin	-	-	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Saksagliptin	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Repaglinid	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Nateglinid	↑	↑	↑	↑	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Sülfonilüreler	↑	↑	↑	↑	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Pioglitazon	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Liraglutid	*	*	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GIS ilaçları	Antiasitler	-	-	-	-	-	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-
	PPI'ler	-	-	-	-	-	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-
	H2 blokörler	-	-	-	-	-	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-

A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.

*PR aralığında uzama

Dapagliflozin, liraglutid, sitagliptin, eksenatid ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.

Tablo 4.8. Antiretroviral ilaçlar ile santral sinir sistemi ilaçları arasındaki etkileşimler

		PI		NNRTI				INSTI			NRTI					Diğer
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	
SSS ilaçları	Diazepam	↑	↑	↓	↑	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Midazolam (oral)	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Midazolam (iv)															
	Ketiapin	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sitalopram	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	*	-	-	-	-	-	-
	Essitalopram	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	*	-	-	-	-	-	-
	Mirtazapin	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Fluoksetin	↑	↑	-	-		-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Paroksetin	%39↓	↑↓	-	-	-	-	-	↑↓	-	-	-	-	-	-	-
	Duloksetin	↑↓	↑↓	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Venlafaksin	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Sertralin	%49↓	↓	%39↓	↓	↓	-	-	%7↓	-	-	-	-	-	-	-
	Bupropion	↓	%57↓	%55↓	-	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Modafinil	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Pimozid	↑	↑	↑	↓	↓	-	-	↑	*	-	-	-	-	-	-
	Trazodon	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	*	-	-	-	-	-	-
	Karbamazepin	↑	↑↓	%27↓ %36↓	↓	↓↓	↓	↓	↓	↓	↑	-	-	↓A	↑	↓
	Lamotrijin	↓	%50↓	↓	-	-					-	-	-	-	-	-
	Valproat	↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fenitoin	↑↓	↑↓	↑↓	↓	↑↓	↓	↓	↓	↓	-	-	-	↓A	↓	↓

A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.

*PR aralığında uzama

Levetirasetam, topiramat, gabapentin, lorazepam, vareniklin ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.

Tablo 4.9. Antiretroviral ilaçlar ile immünomodülatör, glukokortikoid, antienfektif ve antikoagülan ilaçlar arasındaki etkileşimler

		PI		NNRTI				INSTI			NRTI					Diğer
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	
Immünomodülatörler	Mikofenolat	↓	↓	↓	-	↓13↑	-	-	↓	-	↓	-	-	↑D	↓	-
	Siklosporin	↑	↑	↓	↓	↓	↑	-	↑	-	-	-	-	↑A, D	-	↑
	Takrolimus	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Kolşisin	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukokortikoidler	Hidrokortizon															
	Prednizolon	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Metilprednizolon															
	Triamsinolon															
	Deksametazon	↑↓	↑↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	-	↑↓	-	-	-	-	-	-	↓
Antienfektifler	Klaritromisin	↑	↑	↓	↓↑	↓	↑*	-	↑↑	-	-	-	-	↑A, D	↓	↑
	Rifampisin	↓	↓	%26↓	↓	%11↑ %58↓	%80↓	%54↓	↓	↓	↓	-	-	↓A	%47↓	↓
	İtrakonazol	↑↑	↑↑	↓	↓↑	%61↓	↑	-	↑	-	-	-	-	↑A, D	-	↑
	Flukonazol	-	-	-	%86↑	%100↑	↑	-	↑	-	-	-	-	↑A	%74↑	-
	Vorikonazol	↓	↓	↓↑	↑↑	↓↑	↑	-	↑↑	-	-	-	-	-	-	↑
Antikoagülanlar	Varfarin	↓	↓	↑↑	↑	↑↑	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Dabigatran	↑	↑	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Apiksaban	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Edoksaban	↑	↑	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Rivaroksaban	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
	Klopidogrel	↓	↓	↑	↓	↓	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Prasugrel	↓	↓	-	-	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-
	Tikaglerol	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-
A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.																
*QT aralığında uzama																
Heparin, enoksaparin, dalteparin fondaparinux ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.																

Kaynaklar

- Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A, et al. Pre-existent NRTI and NNRTI resistance impacts on maintenance of virological suppression in HIV-1-infected patients who switch to a tenofovir/emtricitabine/rilpivirine single-tablet regimen. J Antimicrob Chemother. 2017; 72(3):855-865.
- Cahn P, Kaplan R, Sax PE, et al. Raltegravir 1200 mg oncedailyversusraltegravir 400 mg twicedaily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind,parallel-group, phase 3, non-inferioritytrial. Lancet HIV. 2017; 4(11):e486-94.
- Counselling and HIV/AIDS. UNAIDS Technical update, 2011. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 6 Kasım 2018).
- Database of Antiretroviral Drug Interactions. HIV InSite, UCSF Center for HIV Information. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 12 Eylül 2018)
- Daar ES, De Jesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed dose bictegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48week results of a randomised, open-label, multicentre, phase3, non-
- inferiority trial. Lancet HIV.doi:10.1016/S2352-3018 (18)30091-2
- de Maat MM, Ekhardt GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. Clin Pharmacokinet. 2003;42(3):223-82
- de Maat, M.M., et al., Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. J Clin Pharm Ther, 2004. 29(2): p. 121-30.

9. EACS Guidelines version 9.0, Ekim 2017. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 27 Eylül 2018).
10. Frigati L, Wynberg E, Maritz J, Holgate S, Cotton MF, Rabie H. Antiretroviral treatment initiated in the first month of life. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36 (6): 584-587.
11. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al; GS-US-292-1249 Study Investigators. Briefreport: efficacy and safety of switching to a single-tablet regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ tenofovir alafenamide in HIV-1/hepatitis B-coinfected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 73(3):294-298.
12. HIV Drug Interactions, University of Liverpool. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 12 Eylül 2018).
13. Hsu, A., G.R. Granneman, and R.J. Bertz. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*, 1998. 35(4): p. 275-91.
14. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavirin treatment-experienced HIV-1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 74(2): 193-200.
15. Kakuda, T. N., & Fletcher, C. V. (2006). Antiretroviral drug Interactions. In *Handbook of Pediatric HIV Care*, Second Edition (pp. 360-381). Cambridge University Press. DOI: 10.1017/CBO9780511544781.014
16. Keys to counselling. AIDS Action Newsletter. Issue 24 London. AHRTAG, 1994. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 6 Kasım 218).
17. Kosalaraksa P, Boettiger DC, Bunupuradah T, et al. Low risk of CD4 decline after immune recovery in Human Immunodeficiency Virus-infected children with viral suppression. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6 (2): 173-177.
18. Oly V, Burdet C, Landman R, et al. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Abstract 458. February 13-16, 2017; Seattle, WA
19. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Drug Interactions: overview. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (Erişim 17 Ekim 2017).
20. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 15 Ekim 2018)
21. Patel N, Abdelsayed S, Veve M, Miller CD. Predictors of clinically significant drug-drug interactions among patients treated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, protease inhibitor-, and raltegravir-based antiretroviral regimens. *Ann Pharmacother*. 2011;45:317-24
22. Riddell J 4th. 2018 IAS-USA Recommendations for the Use of Antiretroviral Therapy for HIV: Building on Decades of Progress. *JAMA*. 2018;320(4):347-349. doi:10.1001/jama.2018.9184
23. Ryom L, Lungren JD, El-Sadr W, et al for D:A:D. Association between Cardiovascular Disease & Contemporarily Used Protease Inhibitors. [Oral, LateBreaker Presentation]. In: Abstracts of 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017) Program and Information Book (Seattle, Washington, February 13-16, 2017). 2017 CROI Foundation/ International Antiviral Society-USA.128LB.
24. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):379-396.
25. Sax PE, De Jesus E, Crofoot G, et al. A randomized trial of bicitegravir or dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide (F/TAF) followed by open label switch to bicitegravir/F/TAF fixed dose combination. *ID Week*; October 4-8, 2017; San Diego, CA.
26. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol* 2017; 46 (2): 453- 465.
27. Shiao S, Strehlau R, Technau KG, et al. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS* 2017; 31 (3): 355-364.
28. Somer A, Hatipoğlu N. HIV Enfeksiyonu ve Pediatrik AIDS. In: Somer A, Salman N, Yalçın I (eds). *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları* 2nd ed. Istanbul: Selen Yayıncılık, 2015: 527-550.
29. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, et al. Dolutegravir plus lamivudine maintains human immunodeficiency virus-1 suppression through week 48 in a pilot randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2018; 66(11):1794-1797.

30. Tools for evaluating HIV voluntary counselling and testing. UNAIDS/02.39E, Mayıs, 2000;52-57.

[Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 6 Kasım 2018).

31. Walubo, A. (2007). The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 3(4), 583-598. doi:10.1517/17425255.3.4.583

32. WHO. Counselling for HIV/AIDS. A Key to Caring. For policy makers, planners and implementers of counselling activities. Geneva, WHO/GPA, 1994.

33. WHO report. Guidelines for implementing HIV/AIDS counselling, 2011.

34. World Health Organization (WHO). Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. WHO website. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim Eylül 2018).

BÖLÜM V

GEBELİK VE HIV

Bölüm Editörü

Yeşim Taşova

Yazarlar

İlker Devrim

Behice Kurtaran

Yeşim Taşova

Aslıhan Ulu

HIV İLE ENFEKTE BİREYLERDE KONSEPSİYON VE KONTRASEPSİYON

Çocuk doğurma potansiyeli olan HIV ile enfekte tüm kadınlara kapsamlı bir aile planlaması önerisi yapılmalı ve gebelik öncesi danışmanlık ile bakım hizmeti, rutin birinci basamak sağlık hizmetinin bir parçası olarak sağlanmalıdır. HIV pozitif kadınlara özellikle aşağıdaki konularda öneride bulunulmalıdır:

- » Kadınların üreme ve gebelikten korunma seçenekleri tartışılmalı ve gerektiğinde kadın doğum uzmanı, endokrinolog veya infertilite uzmanına yönlendirilmelidir.
- » Güvenli cinsel ilişki önerilerek HIV bulaştırma, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve dirençli HIV suşları ile enfeksiyon riski en aza indirilmelidir.
- » Cinsel eşlerin HIV konusunda danışmanlık almaları ve test edilmeleri cesaretlendirilmeli, tedavi, temas öncesi korunma veya HIV enfeksiyonunun önlenmesi konusunda bilgi almaları sağlanmalıdır.
- » Alkol, sigara ve bağımlılık yapıcı diğer maddelerin kullanımının sonlandırılması konusunda danışmanlık verilmelidir.
- » Gebelik isteyen kadınların, doğumsal anomalileri önlemek için, 400 mcg folik asit içeren multivitamin kullanmaları sağlanmalıdır.
- » Kadınlar HIV'in perinatal geçişi ve risk faktörleri hakkında eğitilmeli, HIV veya ARV ilaçların gebelik ve bebek üzerindeki potansiyel etkileri konusunda bilgi verilmeli ve anne sütü ile bulaşma riski nedeniyle doğumdan sonra anne sütü önerilmediği bilgisi kadınla paylaşılmalıdır.
- » Endike olan tüm aşılar yapılmalıdır.

Hiv ile enfekte bireylerde kontrasepsiyon

Hâlihazırda gebelik planlamayan kadınlarla uygun kontrasepsiyon yöntemleri (hormonal veya RİA) tartışılmalı, yöntemin seçiminde ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı ve ARV ilaçların kontraseptif metodun etkinliğini azaltabileceği unutulmamalıdır. Kullanılabilecek kontrasepsiyon yöntemleri aşağıda sıralanmıştır ve kontraseptif ilaçların antiretroviral ilaçlarla etkileşimleri Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Kontraseptif ilaçların ARV ilaçların etkileşimleri

	KOK/Y/H	SPİOK	DMPA	Etonorgestrel implantlar
NNRTI				
EFV	1	1	0	1
ETR	0	0	0	0
NVP	0	0	0	0
RPV	0	0	0	0
RTV ile güçlendirilmiş PI				
ATV / r	0	0	0	0
DRV /r	1	1	0	1
FPV / r	1	1	0	1
LPV / r	0	0	0	0
SQV / r	1	1	0	1
TPV /r	1	1	0	1
RTV olmaksızın PI				
ATV	1,2	0	0	0
ATV / c	KE, hiperkalemi riski	3	3	3
DRV / c	Hiperkalemi riski, 1, 4	3	3	3
FPV	4	1	1	1
IDV	0	0	0	0
NFV	1	1	0	0
CCR antagonisti				
MVR	0	0	0	0
Integraz inhibitörü				
RAL	0	0	0	0
DTG	0	0	0	0
EVG / c	0	0	0	0
DMPA, depomedroksiprogesteron asetat; KE, kontrendike; KOK/Y/H, Kombine oral kontraseptif/ yaki/halka; SPİOK, Sadece progesteron içeren oral kontraseptif.				

0. Ek kontrasepsiyon ihtiyacı yok. 1. Ek olarak başka bir yöntem düşün. 2. 30 mcg'dan daha az etinil estradiol içeren oral kontraseptif kullan. 3. Güvenlik sebebiyle başka bir yöntem düşün. 4. Alternatif yöntem kullan

1. Levonorgestrel RIA'nın etkinliği lokal salınım ile olmakta ve sistemik emilimi bulunmamaktadır. Bu yöntem daha önce RIA kullananlarda sınırlama olmadan, ilk kez kullanacak kişilerde ise yararı risklerinden fazla ise kullanılabilir.

2. Ritonavir ile güçlendirilmiş PI ile beraber kombine hormonal kontraseptif veya sadece progesterin içeren hap kullanmakta olan kadınlarda alternatif veya ek bir kontrasepsiyon yöntemine başvurulması önerilmektedir.

3. İmplantlar genellikle güvenle kullanılabilirse de, EFV temelli rejimleri kullanan kadınlarda ek olarak etkili bir bariyer yönteminin veya alternatif bir yöntemin kullanılması gereklidir.

4. DMPA, kısıtlama olmadan kullanılabilir.

5. NRTI'lerin hormonal kontraseptif dozları üzerinde etkisi yoktur (Tablo 5.1).

HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon

Çiftler ancak HIV pozitif bireyin ART'ye başlayıp HIV RNA ölçümü saptanamaz seviyeye ulaştığında hamile kalmayı denemelidir. Konsepsiyondan önce mutlaka cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar yönünden tarama yapılmalı ve eşlerden herhangi birinde bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyonun bulunması durumunda, enfeksiyon tedavi edilinceye kadar kondomsuz ilişki yoluyla gebe kalma denemelerine izin verilmemelidir. Cinsel eşleri HIV bulaşından koruyacak tek bir yöntem olmadığı unutulmamalıdır; ancak HIV ile yaşayan eşin ART baskısı altında olması ve HIV RNA ölçümünün sürekli saptanamaz düzeyde olması bu olasılığı sıfıra çok yaklaştırmaktadır. Plazmada HIV RNA seviyeleri tespit edilemese de genital sekresyonlarda HIV değişken miktarlarda görülebilir; ancak yapılan çalışmalarda bu yolla HIV geçişi bildirilmemiştir. Kadınlara hamilelikten önce ART başlamak ve viral yükü tespit edilemeyen seviyelere düşürmek, perinatal geçişin önlenmesi açısından en önemli yaklaşımlardan biridir.

Konsepsiyondan önce hem erkekler hem de kadınların infertilite açısından incelenmesi önerilir.

Kadının HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

Bu durumda en güvenli yöntem, perioovulatuvar dönemde eşin semeni ile evde veya doktor ofisinde inseminasyondur.

Erkeğin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

Erkeğin düzenli ART kullanıyor ve viral yükünün tespit edilemeyen seviyede olması koşulu ile ovülasyondan 2-3 gün önce ve sonra (fertilitenin en yüksek olduğu dönemde) korunmasız cinsel ilişki önerilmektedir. En fertil dönemin tespitinde ovulasyon kiti kullanılabilir. Ayrıca intrauterin inseminasyon veya in vitro fertilizasyon ile sperm hazırlama tekniklerinin de kullanılabileceği bildirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin teknik zorluğu ve masrafları nedeniyle günümüzdeki durumu belirsizdir ve ancak erkeğin infertil olması durumunda önerilebilir.

Serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde HIV pozitif bireyin ART kullanmıyor olması ya da ART kullandığı halde viral yükünün saptanabilir düzeyde olması durumunda kondomsuz cinsel ilişki ile konsepsiyon için deneme yapılması önerilmez. Ancak bu uyarıya rağmen bu yolla gebelik planlayan çiftlerde HIV negatif eşe TDF/FTC ile TÖP uygulanabilir. Temas öncesi profilaksinin hamilelik denemelerinden 1 ay önce başlanması ve hamilelik gerçekleştikten sonra 1 ay daha devam etmesi önerilmektedir. Temas öncesi profilaksi alanların izlemi için [Bölüm IX. Temas öncesi profilaksi başlığına bakınız](#). İzlem sırasında negatif eşte HIV enfeksiyonu tespit edilirse, direnç gelişme potansiyeli nedeniyle TÖP hemen kesilmelidir. Serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde HIV ile enfekte bireyin viral yükü negatifleştğinde TÖP kullanımı konusunda öneri yoktur. Hamilelik gerçekleştikten sonra çiftlerin kondom kullanması önerilir. Hamilelik ve emzirme TÖP için kontrendikasyon yaratmaz.

Her iki eşin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

Her iki eş de HIV pozitif ise konsepsiyon öncesinde virüsün tam olarak baskılanması ve periovulatuvar dönemde kondomsuz cinsel ilişki en akla yakın seçenektir. Her iki eş de ART alıyor ve tam olarak baskılanmış ise HIV süperenfeksiyonu veya dirençli bir suş ile enfeksiyon riski önemsizdir.

GEBELERDE HIV ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavi edilmesi, hem gebe kadının sağlığı ve esenliği hem de bebeğin HIV ile enfekte olmadan doğması açısından son derece önem taşımaktadır. Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisine genel yaklaşım Tablo 5.2’de, antiretroviral rejimin seçimi Tablo 5.3’de gösterilmiştir.

Tablo 5.2 Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisinde genel yaklaşım	
Amaç	HIV RNA düzeyini gebelik boyunca, özellikle de üçüncü trimesterde ve doğum sırasında tam baskılayarak bulaş riskini <%5’e indirmektir. Perinatal bulaşı en aza indirmek için ARV ilaçlar kadına doğumdan önce ve doğum sırasında, bebeğe ise doğumdan sonra verilmelidir. Doğum zamanında plazma HIV RNA düzeyi <50 kopya/mL olmalıdır. Bunun için tedavi başlanmadan önceki bazal viral yük ve bu hedefe ulaşmak için gereken süre en önemli göstergedir.
İlk değerlendirme	HIV (+) gebe kadınlarda ilk olarak HIV enfeksiyonunun durumu ve bireyin diğer özellikleri değerlendirilmeli ve ART başlamak, başlanmış tedaviyi sürdürmek veya değiştirmek için planlanma yapılmalıdır: Bu değerlendirmenin kapsamı için bakınız Bölüm III. HIV pozitif olgunun izlemi.
Antiretroviral direnç	ARV ilaçlarda direnç çalışmaları ART başlamadan/değiştirmeden önce, HIV RNA seviyeleri eşik değerin üzerinde (>500-1000 kopya/mL) ise yapılmalıdır. Antiretroviral direnç testleri ve yorumu için bakınız Bölüm III. HIV pozitif olgunun izlemi.
ART başlama zamanı	HIV (+) tüm kadınlara, elit kontrol sağlayanlar da dâhil olmak üzere, CD4 T lenfosit sayısına veya plazma HIV RNA kopya sayısına bakılmadan, perinatal bulaşı engellemek için en erken sürede ART başlanmalıdır. Gebelik tedaviye başlamak için engel değildir. ART başlamak için direnç sonucu beklenmez. Bulantı, kusma gibi nedenler ile ilk trimesterde tedavi alamayan gebelerde tedaviye, ikinci trimesterde annenin durumuna göre mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır. Gebeliğin en geç 24. haftasına kadar tedavi başlanmış olmalıdır. Ancak viral yükün >100 000 kopya/mL ve CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması durumunda ilk trimesterde tedaviye mutlaka başlanmalıdır.

ART alırken gebelik planlayan/gebe kalan kadınlar	Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hâlihazırdaki ART rejimine devam edilir. Gebelikte kontrendike ilaç/rejim kullanılıyorsa değiştirilir. DTG kullanmaktayken gebe kalan kadınlardan doğan bebeklerde nöral tüp defekti gelişme olasılığı bulunduğundan, bu konuda daha güvenilir veriler elde edilinceye dek daha güvenli bir rejime geçilmesi önerilir.
ART hiç kullanmamış iken gebe kalan kadın	Tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.
İkinci/üçüncü trimesterde takip edilmeye başlanan kadın	ART'ye hemen başlanması, viral yükü hızla düşürebilmek için INSTI içeren bir rejim tercih edilmesi önerilir ve viral yükün doğum sırasında saptanamaz seviyeye indirilmesi hedeflenir. Gebelikte INSTI olarak raltegravirin tercih edilmesi önerilmektedir. Özellikle viral yükü bilinmeyen veya HIV RNA düzeyi >100 000 kopya/mL olanlarda RAL içeren üçlü rejim seçilmeli veya RAL rejime dördüncü ilaç olarak eklenmelidir.
Üçüncü trimesterde viral yükü saptanır seviyede olan kadın	Direnç testi yapılmalı, tedaviyi değiştirme veya mevcut rejime INSTI ekleme seçenekleri düşünülmelidir.
Gebelik sırasında ART ilaçlarının kesilmesi	Ciddi toksisite, gebeliğe bağlı tedaviye yanıtız hiperemesis, akut hastalık, oral alımı kısıtlayan planlı cerrahi girişim durumunda tedavi kısa süreli kesilebilir. Rejimdeki ilaçların hepsi birden kesilmeli ve kesintiye neden olan durum ortadan kalktıktan sonra en kısa sürede tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Gebelerde antiretroviral rejimin seçilmesi

- » Antiretroviral ilaç rejimini seçerken yandaş hastalıklar, hastanın yaşam koşullarına uygunluk, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, direnç testi sonuçları, farmakokinetik özellikler ve gebelikte kullanım deneyimi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.
- » ART rejimi gebe olmayan kadınlarda olduğu gibidir. En az üç ilacın birlikte kullanılması önerilir.
- » Eğer hasta hâlihazırda RAL, RPV veya DRV/r alıyorsa bunlara devam edilebilir.
- » DTG alırken gebe kalanlarda (son menstrüasyondan sonra 8 hafta içinde gebe kalanlarda) ilk trimester boyunca daha güvenli ilaçlara geçilmesi önerilir. DTG gebe kaldıktan sonra başlandı ise anomali gösterilmemiştir. Ancak yine de bu konuda daha fazla kanıt elde edilinceye dek ilk trimesterde DTG kullanılmaması önerilir.
- » EVG/c kullanmakta olan olgularda EVG/c plazma düzeylerinin gebelikte yetersiz kalması nedeniyle ideal olan bu ilacın değiştirilmesidir. Ancak değiştirilemeyen olgularda viral yük ve mümkünse ilaç düzeyleri takip edilmelidir.
- » Gebelikte kontrendike ilaçlar ddl + d4T, tedavi dozunda RTV, üçlü NRTI kombinasyonudur; DTG de erken gebelikte kontrendikedir. DTG alan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

- » Gebelikte farmakokinetik değişiklikler, ilaçların plazma seviyelerinin daha düşük olmasına neden olabilir ve daha yüksek dozlar, daha sık doz aralıkları veya takviye gerekebilir. NRTI ve NNRTI ilaçların farmakokinetiği genel olarak gebe olan ve olmayan kadınlarda aynıdır (etravirin için veriler kısıtlıdır). Ancak PI ve INSTI ilaçların farmakokinetik özellikleri özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde daha değişkendir.

Tablo 5.3. Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçimi

ART deneyimi olmayan gebelerde tedavi seçenekleri

Tercih edilen başlangıç rejimi

İki NRTI omurga

ABC/3TC	Günde bir kez kullanılır. HLA-B*5701 negatiflerde kullanılmalıdır. ABC ve 3TC'nin plasentadan fötüsa geçişi yüksektir. HIV RNA >100000 kopya/mL ise ABC/3TC, ATV/r veya EFV ile birlikte kullanılmamalıdır.
TDF/FTC veya TDF/3TC	Günde bir kez kullanılır. TDF/FTC'nin tek tabletli formülasyonu vardır. TDF renal toksisiteye neden olabileceğinden, gebe kadın yakından izlenmelidir.

PI temelli

ATV/r + iki NRTI omurga	Günde tek doz alınır ve gebelikte kullanımına ilişkin deneyim fazladır. Annede hiperbilirubinemi görülebilir; yenidoğanda hiperbilirubinemi gözlenmemiştir; yine de takip edilmelidir. Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır; antiasit kullanımından bir saat sonra veya iki saat önce alınmalıdır. H2 blokerleri ile kullanımda H2 reseptör blokeri ile aynı anda veya H2 reseptör blokerinin alınmasında en az 10 saat sonra ATZ/r dozları 400 mg/100 mg olacak şekilde alınır. Eğer TDF kombinasyonu ile kullanılıyorsa H2 blokerleri kullanılmamalıdır. ATV'nin ikinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyeleri düşer; bu nedenle özellikle üçüncü trimesterde plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir ve dozunun ayarlanması gerekebilir. Bu preparat ülkemizde kullanımda değildir.
DRV/r + iki NRTI omurga	İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyeleri düştüğünden, DRV/r gebelerde günde 600mg/100 mg X 2 şeklinde kullanılmalıdır. Lopinavir/r'den daha iyi tolere edilir. Gebelikte kullanımına ilişkin deneyim artmaktadır.

INSTI temelli

RAL + iki NRTI omurga	RAL günde iki kez kullanılmalıdır. Viral yükün hızlı düşmesini sağlar. Geç gebelik döneminde gelen gebelerde tercih edilir. Özellikle viral yükü bilinmiyor veya HIV RNA >100 000 kopya/mL ise RAL içeren üçlü rejim veya dördüncü ilaç seçeneği olarak RAL başlanır. Demir preparatları ile ayrı zamanlarda alınmalıdır.
-----------------------	---

Alternatif başlangıç rejimi

İki NRTI omurga

ZDV/3TC	Tek tabletli formülasyonu mevcuttur ve günde iki kez kullanılır. Gebelikte kullanımına ilişkin deneyim fazladır. Hematolojik toksisite potansiyeli açısından dezavantajları vardır.
---------	---

PI temelli

LPV/r + iki NRTI omurga	LPV/r günde iki kez alınmalıdır. Gebelerde günde tek doz LPV/r kullanımı önerilmez. Gebelerde kullanımına ilişkin deneyim fazladır. İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyesi düştüğü için LPV/r dozunun 600 mg/150 mg X 2 olacak şekilde ayarlanması önerilir.
-------------------------	--

INSTI temelli	
DTG+ iki NRTI omurga	DTG günde bir kez kullanılır. ABC/3TC ile hazırlanmış tek dozlu formülasyonu gebelerde de kullanılabilir. Raltegravire göre INSTI direnci gelişme olasılığı daha düşüktür. Bir ön çalışmada, konsepsiyon sırasında DTG kullanmakta olan kadınların bebeklerinde nöral tüp defekti görülme sıklığının yüksek (%0,9) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bu konuda daha fazla bilgi edinilinceye kadar, zorunluluk olmadıkça ilk trimesterde DTG başlanmaması, DTG kullanırken gebe kalanlarda ise ikinci trimestere kadar daha güvenli bir ilaca geçilmesi önerilmektedir. İkinci veya üçüncü trimesterde DTG'nin değiştirilmesine gerek yoktur. Tedavi rejiminde DTG bulunan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalı, gebe kalmak isteyen kadınlarda ise daha güvenli bir ilaca geçilmelidir. DTG antasitlerden 2 saat önce veya 6 saat sonra, divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ++, Fe ++) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır.
NNRTI temelli	
EFV + iki NRTI omurga	Gebelerde kullanım açısından deneyim çoktur. İlk trimesterden itibaren önerilir. İlaç etkileşimi sorun olduğunda kullanılabilir. Baş dönmesi, halsizlik, kâbuslar ve doğumdan önce ve sonra intihar girişimi gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle kadının, doğumdan önce ve sonra depresyon açısından incelenmesi önerilir.
RPV/TDF/FTC (veya RPV + NRTI)	RPV/TDF/FTC tek tablet şeklinde üretilmiştir ve günde bir kez kullanılır. HIV RNA düzeyi >100 000 kopya /mL veya CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise RPV kullanılması önerilmez. Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımına ilişkin deneyim azdır. Gebelik sırasında farmakokinetiği oldukça değişkendir, ancak daha yüksek doz verilmesi ile ilgili bir çalışma yoktur. Bu nedenle gebelikte kullanıldığı takdirde viral yük takip edilmelidir. Ülkemizde RPV içeren bir preparat bulunmamaktadır.
Gebe olmayan ve ART deneyimsiz kadınlarda başlangıç tedavisinde önerilen ancak gebelerde kullanımı hakkında yeterli veri olmayan rejimler	
TAF/FTC	Tek tabletli formülasyonu üretilmiştir; ancak ülkemizde henüz kullanımda değildir. Gebelerde kullanımına dair veri yoktur. TAF'nin plasentadan fötüsa transferi ile ilgili veri bulunmamaktadır.
RPV/TAF/FTC	Tek tabletli formülasyonu üretilmiştir; ancak ülkemizde henüz kullanımda değildir. TAF'nin gebelerde kullanımına dair yeterli veri yoktur.
Gebelikte başlangıç tedavisinde önerilmeyen rejimler (Yan etki, toksisite, yetersiz farmakolojik veri, yetersiz serum ilaç düzeyi gibi nedenler ile)	
EVG/COBI/TDF/FTC EVG/COBI/TAF/FTC	Her ikisinin de tek tabletli rejimi bulunmaktadır ve günde tek doz kullanılır. EVG/COBI ve TAF'nin gebelikte kullanımına ilişkin deneyim yetersizdir. İkinci ve üçüncü trimesterde EVG ve COBI'nin plazma düzeyleri yetersizdir; bu da virolojik alevlenmelere yol açabilir. Bu preparatları kullanırken gebe kalan kadınlarda daha etkili rejimlere geçilmesi önerilir. EVG'nin plasentadan fötüsa geçişi yüksek COBI'nin ise düşüktür.
ABC/3TC/ZDV	Viral etkinliği düşük olduğu için önerilmez.
COBI	Gebelerde kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Plasentadan fötüsa geçişi düşüktür. Üçüncü trimesterde plazma seviyesi düşüktür.

ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

Antiretroviral tedavi olmaksızın yenidoğana kümülatif HIV bulaş riski %25-30'dur. Emzirme, bulaş %5-20 arttırmaktadır. Perinatal (vertikal) HIV enfeksiyonu, HIV tanı testlerinin daha sık kullanılması, antiretroviral profilaksi, planlanmış sezaryen ve emzirmenin engellenmesi ile son yıllarda önemli ölçüde azalmış ve Avrupa ve ABD'de %2'nin altına düşmüştür. Perinatal HIV bulaşının önlenmesinin en kritik komponenti, gebelik sırasında virolojik baskılanmayı olabilecek en erken zamanda ve en üst düzeyde sağlayacak şekilde ART kullanılmasıdır. Çünkü HIV'in bulaşma olasılığı, annedeki viral yük düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Eğer viral yük mevcut testlerde tespit edilemeyecek düzeyde ise, bulaş olasılığı oldukça düşüktür. Prematür doğumlar ve erken membran rüptürü, CD4 T lenfosit sayısının düşük olması, annede semptomatik hastalık bulunması ise bebeğe bulaşma riskini artırmaktadır. Bu nedenle gebe kadında viral yükün düşürülmesi ve immün durumun düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır.

Cinsel olarak aktif olan tüm kadınlara standart olarak HIV testi yapılması ve bunun, rutin bir önleyici yaklaşım olarak benimsenmesi önerilmektedir. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde HIV için tarama testinin yapılması ve HIV bulaşma riski taşıdığı bilinen ve ilk HIV testi negatif olan gebe kadınlarda, üçüncü üç aylık dönemde HIV testinin tekrarlanması tavsiye edilmektedir.

Perinatal bulaşma riskini en aza indirmek için, ARV ilaçlar, antepartum ve intrapartum dönem dâhil olmak üzere kadına ve doğumdan sonra yenidoğana uygulanmalı ve hem gebe kadın hem de yenidoğan, uygun şekilde izlenmelidir. HIV ile enfekte gebe kadının izleminde istenecek virolojik ve immünolojik göstergeler Tablo 5.4'te sıralanmıştır.

Tablo 5.4. HIV ile enfekte gebenin virolojik ve immünolojik parametrelerinin izlemi

İstenecek virolojik ve immünolojik parametre	HIV ile enfekte gebenin izlem periyotları
HIV RNA	İlk ziyarette; ART başladıktan (veya değiştirdikten) 2-4 hafta sonra; HIV RNA saptanabilir düzeyin altına ininceye kadar aylık Daha sonra gebelik boyunca en az 3 ayda bir ¹
CD4 T lenfosit yüzdesi ve sayısı	İlk antenatal başvuruda ve gebelik sırasında her 3 ile 6 ayda bir ²
Direnç testi	ARV rejimlerine başlamadan ya da değiştirmeden önce ³

¹HIV RNA düzeyleri doğumun şekli ve yenidoğanın optimal tedavisi ile ilgili kararları vermek için yaklaşık 34 ila 36 haftalık gebelikte değerlendirilmelidir.

²Karma ART alan, viral yükü baskılanmış gebelerde eğer CD4 T lenfosit değeri fırsatçı enfeksiyon riski açısından eşik değerin üzerinde ise takip 6 ayda bir gerçekleştirilebilir.

³Test yakın zamanda yapılmışsa tekrara gerek yoktur. HIV RNA seviyeleri direnç testi için eşik değerinin (500-1,000 kopya/mL) üzerinde olan, daha önce ART kullanmamış veya ART kullandığı halde suboptimal yanıt veren gebe kadınlarda HIV ilaç direnci testi yapılmalıdır. Ancak bu testin sonuçları beklenirken tedavi geciktirilmemelidir.

Gebeliğin 36. haftasında HIV RNA <50 kopya/mL olmamış ise aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir:

1. Uyumun ve eşlik eden ilaçlarla olan etkileşimin gözden geçirilmesi
2. HIV RNA düzeyi >500-1000 kopya/mL ise direnç testinin yapılması
3. İlaç kan düzeylerinin izlenmesi (ülkemizde bu tür bir inceleme yapmak mümkün değildir)
4. İlaç rejiminin olgu için uygunluğunun değerlendirilmesi ve uygun değilse en uygun rejime geçilmesi
5. Tedavi rejimine viral yükü hızlı düşüren entegraz inhibitörü ilaçlardan birinin eklenmesi düşünülebilir. Bu yaklaşım için HIV alanında deneyimli bir uzmana danışılması önerilir.

Gebelik sırasında ARV ilaçların komplikasyonlarının izlenmesi gerekmektedir. ART alan gebelerde, 24-28. haftada standart glikoz taraması yapılmalıdır.

Amniyosentez, HIV ile yaşayan gebelerde ancak etkili bir ART rejiminin başlatılmasından sonra ve ideal olarak viral yük negatif saptandığında yapılmalıdır. HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyde olan ve amniyosentez yapılması gereken gebe kadınlarda bir uzmana danışılması önerilir.

Doğumun şekli

Antepartum ART uygulanmasına bakılmaksızın, HIV RNA düzeyleri >50 kopya/mL olan veya viral yükü bilinmeyen kadınlarda, HIV'in perinatal bulaşma olasılığını en aza indirmek amacıyla, gebeliğin 38. haftasında planlı sezaryen uygulanması önerilmektedir. Viral yükü <50 kopya/mL olanlarda sezaryenin vajinal doğuma göre bir avantajı gösterilmemiştir. Bu nedenle ART baskısı altında olan, doğum sırasındaki viral yükü <50 kopya/mL ve/veya negatif olan ve obstetrik bir komplikasyonun beklenmediği gebelerde vajinal doğum bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak farklı rehberlerde farklı viral yük düzeylerine göre öneriler de olduğu bilinmelidir. Özellikle prematür bebekler için sezaryen, hipoksiden kaçınmak açısından yararlıdır.

Gebeliği ≥ 34 haftalık olan kadınlarda yaklaşım, termdeki kadınlara olan yaklaşımdan farklı değildir; ancak 34-37. gestasyon haftalarında B grubu streptokok profilaksisinin de yapılması gerekmektedir. Gebeliğin 34. haftasından önce erken membran rüptürü olan gebelerde kas içine steroid yapılmalı, virolojik kontrol en üst düzeyde olmalı ve doğumun zamanı ve şekli değerlendirilmelidir (Şekil 5.1).

Açık obstetrik endikasyonlar olmadıkça potansiyel olarak bulaşma riskini artırmaları nedeniyle aşağıdakilerden kaçınılmalıdır:

- » Viremi ortamında yapay membran rüptürü
- » Fetal izleme için fetal kafa derisi elektrotlarının rutin kullanımı
- » Doğumun forseps veya vakum yardımı ile gerçekleştirilmesi

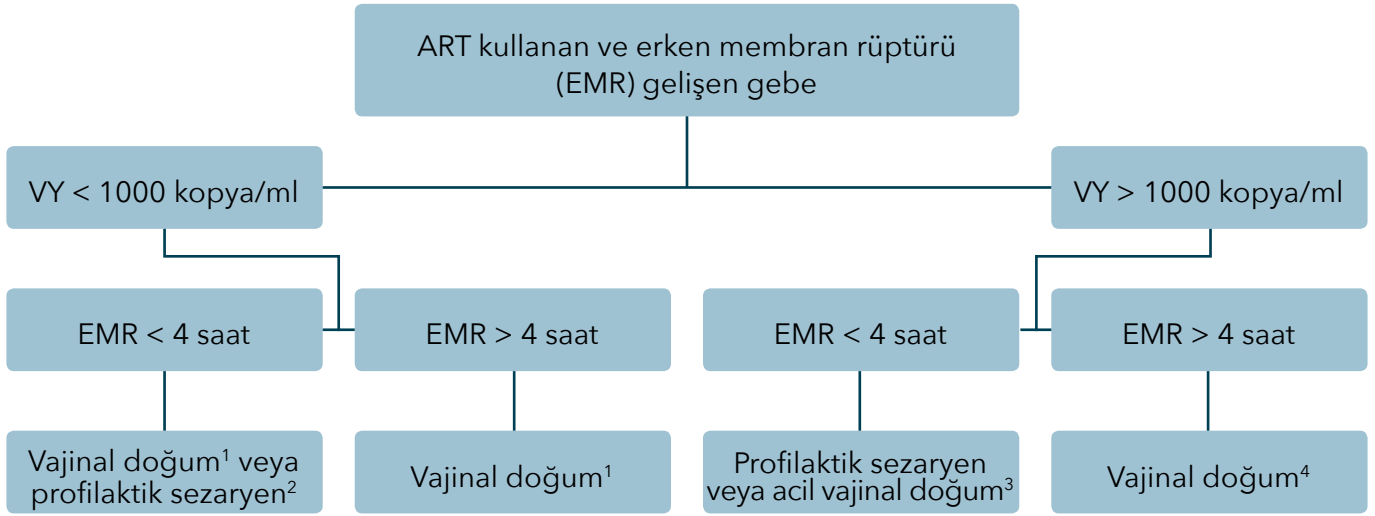
Bir kadının aldığı ART rejimi, uterus atonisinden kaynaklanan aşırı doğum sonrası kanamanın tedavisi sırasında dikkate alınmalıdır:

- » Bir CYP450 3A4 enzim inhibitörü (proteaz inhibitörü ve kobisistat gibi) kullanan kadınlarda, ancak doğum sonrası kanama için alternatif tedaviler mevcut değilse ve riskleri azaltmak için tedaviye ihtiyaç duyulması halinde meterjin kullanılmalıdır. Eğer meterjin kullanılacaksa, mümkün olan en kısa süre için ve en düşük etkili dozda uygulanmalıdır.

- » Nevirapin, efavirenz veya etravirin gibi bir CYP3A4 enzim indükleyicisi alan kadınlarda, meterjin seviyelerinin düşmesi ve tedavi potansiyelinin azalması nedeniyle ek uterotonik ilaçlar gerekebilir.

İntravenöz zidovudin uygulaması

Şekil 5.1. Erken membran rüptürü süresi ve viral yük ile doğumun şekli arasındaki ilişki



EMR, erken membran rüptürü, VY, viral yük.

¹Viral yükün bu düzeyde olması durumunda membran rüptüründen itibaren geçen süre perinatal bulaşma riskini arttırmaz.

²Yararını gösteren çalışmalar da var.

³VY düzeyi >1000 kopya/mL olan gebelerde membran rüptürü olduğunda vajinal doğum mümkün olduğunca hızlandırılmalıdır. Çünkü geçen her saat HIV bulaş riski yaklaşık %2 oranında artmaktadır.

⁴Bu süreden uzun membran rüptürlerinde sezaryenin vajinal doğuma üstünlüğü yoktur.

HIV ile enfekte gebelere, doğum sırasında HIV RNA düzeyleri >1000 kopya/mL ise veya viral yük bilinmiyorsa uygulanmalıdır. Gebeliğin geç döneminde ve doğuma yakın dönemde HIV RNA düzeyi ≤50 kopya/mL olan ve ART rejimine uyum endişesi bulunmayan tedavi altındaki gebeler için gerekli değildir.

HIV durumu bilinmeyen doğum eylemindeki kadınlara hızlandırılmış HIV antijen/antikor testi yapılmalıdır. Sonuçlar olumlu ise, HIV-1/HIV-2 antikor doğrulama testi ve HIV-1 RNA testi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır ve doğrulama testi sonucu beklenmeden, travayda annede IV zidovudin, doğumdan sonra bebekte kombine ARV ile profilaksi başlatılmalıdır. Eğer annede HIV doğrulama testi pozitifse veya HIV RNA akut enfeksiyona işaret ediyorsa, bebeğin ARV ilaçlarına devam edilir. Eğer annede test negatifse ve akut HIV enfeksiyonu düşünülmüyorsa, anne ve bebeğin ARV ilaçları kesilmelidir. Hızlı testi pozitif olan kadınlar, HIV enfeksiyonu konusunda kesin olarak karar verinceye kadar bebeklerini emzirmemelidir.

Emzirme

HIV ile enfekte anneden doğan bebekler, doğumdan sonra HIV bulaşını önlemek amacıyla hazır mama ile beslenmelidir.

HIV POZİTİF ANNEDEN DOĞAN BEBEĞİN İZLEMİ

- » HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV enfeksiyonunun tanısı için, doğrudan virüsü tespit eden virolojik yöntemler (HIV RNA veya HIV DNA nükleik asit testleri) kullanılmalıdır.
- » HIV pozitif anneden doğan tüm bebeklerde, virolojik testlerin doğumdan sonra aşağıda belirtilen zamanlarda bakılması önerilmektedir ([bakınız Yenidoğanlar ve HIV pozitif anneden doğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma](#))
 - 14 - 21 gün
 - 1 - 2 ay
 - 4 - 6 ay
- » Perinatal HIV geçişi açısından yüksek riskli olan yenidoğanlarda doğumda ek olarak virolojik tanı testi yapılması düşünülmelidir. Ayrıca bu grup hastalarda antiretroviral ilaç profilaksisi kesilmeden 2-4 hafta sonra virolojik tanı testleri tekrarlanmalıdır.
- » HIV ile perinatal teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde anneden geçen HIV antikoru 18-24. aya kadar tespit edilebileceğinden, bu yaş grubunda HIV antikoru pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV nükleik asit testleri kullanılmalıdır. Eğer akut HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, HIV tanısı için HIV nükleik asit testleri kullanmak gerekebilir.
- » HIV pozitif anneden doğan tüm yenidoğanlar, postpartum dönemde, perinatal HIV geçiş riskini azaltmak için, mutlaka uygun antiretroviral ilaç profilaksisi kullanmalıdır.
- » Eğer annede akut HIV enfeksiyonu, emzirme döneminde tespit edildiyse, anne emzirmeyi bırakmalıdır.
- » HIV pozitif anneden doğan yenidoğanlarda, alınan ilk virolojik test pozitif olarak sonuçlandıysa, en kısa sürede yeni örnek alınarak ilk testin doğrulanmasına gidilmelidir.
- » HIV pozitif anneden doğan bebeklere, profilaksi amacıyla uygulanacak antiretroviral ilaç(lar) tercihan doğumdan sonra en kısa sürede (en geç 6 ila 12 saat içinde) başlanmalıdır. İlaçların dozları, bebeğin gestasyonel yaşına uygun olacak şekilde ayarlanmalıdır. (Tablo 5.5)
- » Tarihsel olarak, yenidoğanlarda antiretroviral ilaç kullanımı, genellikle HIV geçişini engellemeye yönelik "Antiretroviral Profilaksi" olarak adlandırılmaktaydı. Ancak günümüzde birçok klinisyen, HIV geçişi açısından yüksek riskli yenidoğanları belirleyerek, antiretroviral ilaç kombinasyonunu ampirik şeklinde başlamayı daha çok tercih etmeye başlamıştır. Bu durumda üç ayrı tedavi stratejisi göze çarpmaktadır:
 - Antiretroviral ilaç profilaksisi: HIV enfeksiyonu tanısı doğrulanmamış olan yenidoğanlarda HIV geçişini azaltmak için bir ya da daha fazla antiretroviral ilacın verilmesidir.
 - Ampirik HIV tedavisi: Üç ilaçtan oluşan antiretroviral ilaç kombinasyonunun, HIV ile enfekte

olma riski yüksek olduğu düşünölen yenidoğanlara verilmesidir.

- HIV tedavisi: HIV enfeksiyonu doğrulanmış olan yenidoğanlarda, gestasyonel yaşa uygun dozda ayarlanmış üç ilaçtan oluşın antiretroviral tedavinin verilmesidir.
- » HIV bulaşması açısından yüksek riskli olan yenidoğanlara karma antiretroviral ilaç rejimi (klinisyenin risk değerlendirmesine bağlı olarak, antiretroviral profilaksi veya ampirik HIV tedavisi şeklinde) uygulanmalıdır. (Tablo 5.5) Annesinde HIV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda aşğıdakilerden biri varsa yüksek riskli kabul edilmelidir:
- Annenin antepartum veya intrapartum antiretroviral ilaç almaması
 - Annenin sadece intrapartum antiretroviral ilaç alması
 - Annenin doğumdan önceki dönemde antiretroviral ilaç almasına rağmen viral baskılanmanın olmaması
 - Annenin hamilelik sırasında akut HIV enfeksiyonu tanısı alması
 - Annenin emzirirken akut HIV enfeksiyonu tanısı alması
- » Annede daha önce HIV için test yapılmamışsa ve doğumdan hemen önce veya doğumdan hemen sonra yapılan HIV testi pozitif bulunduysa, yenidoğana antiretroviral ilaç rejimi (klinisyenin risk değerlendirmesine bağlı olarak, antiretroviral profilaksi veya ampirik HIV tedavisi şeklinde) uygulanmalıdır. Daha sonra annede yapılan doğrulama testleri negatif ise, yenidoğanın antiretroviral ilaçları kesilebilir.
- » Eğer yenidoğanda HIV enfeksiyonu olduğu testler ile doğrulandıysa, antiretroviral ilaç tedavisi başlanmalıdır. (Tablo 5.5)

Yenidoğanda HIV enfeksiyonu açısından risk kategorileri ve antiretroviral tedavi seğernekleri Tablo 5.5'te ve yenidoğanlarda kullanılan antiretroviral ilaçların doz uygulamaları Tablo 5.6'da gösterilmiştir.

Tablo 5.5. Yenidoğanlarda HIV enfeksiyonu açısından risk durumları ve antiretroviral tedavi seğernekleri

Durum	Tanım	Neonatal Antiretroviral İlaç Tedavisi
Perinatal HIV geğisi: Düşük risk	Annenin hamileliği boyunca standart antiretroviral tedavi alması Viral baskılanmanın sağlanmış olması ve devamlılık göstermesi Annenin rejime uyumlu olduğundan emin olunması	6 hafta ZDV ¹
Perinatal HIV geğisi: Yüksek risk	Annenin antepartum veya intrapartum antiretroviral ilaç almaması veya Annenin sadece intrapartum antiretroviral ilaç alması veya Annenin doğumdan önce antiretroviral ilaç almasına rağmen viral baskılanmanın olmaması (özellikle vajinal yol ile doğumda daha yüksek risk) veya Annenin hamilelik sırasında akut HIV enfeksiyonu tanısı alması veya Annenin emzirirken akut HIV enfeksiyonu tanısı alması	6 hafta ZDV ve 3 doz NVP (ilk doz doğumdan sonra en kısa sürede olmak üzere, en geç 48 saat içinde; ikinci doz ilk dozdan 48 saat sonra ve üçüncü doz ikinci dozdan 96 saat sonra olmak üzere) ile antiretroviral ilaç profilaksisi veya Tedavi dozundan olmak üzere ZDV + 3TC + NVP ile ampirik HIV tedavisi ^{2,3}

Annede HIV enfeksiyonu şüphesi	Annenin doğum sırasında veya sonrasında HIV enfeksiyonu durumu bilinmiyor ve yenidoğanın HIV antikor testi pozitif ise	Yukarıda bahsedildiği gibi antiretroviral tedavi değerlendirilir (özellikle perinatal HIV geçişi açısından yüksek riskli bebeklerde). Ek olarak yapılan testler sonucunda annenin HIV pozitif olmadığı kanıtlanırsa, antiretroviral tedavi kesilmelidir.
HIV enfeksiyonu doğrulanan yenidoğanlar	HIV için virolojik testler/ nükleik asit testleri ile HIV ile enfekte olduğu doğrulanmış bebekler	Üç ilaç içeren antiretroviral tedavi (tedavi dozunda)

¹Yenidoğanlarda zidovudin profilaksisinin optimal süresi klinik çalışmalarda net olarak belirlenmemiştir. İngiltere ve birçok Avrupa ülkesinde hamileliği sırasında antiretroviral tedavi alan ve viral baskılanma elde edilen annelerden doğan yenidoğanlarda 4 haftalık zidovudin tedavisi önerilmektedir. Ayrıca 4 haftalık zidovudin tedavisinin, 6 haftalık zidovudin tedavisine göre daha az anemi yaptığı gösterilmiştir. Ülkemizde ise 6 haftalık zidovudin profilaksisi önerilmektedir.

²HIV bulaşması açısından yüksek riskli olan yenidoğanlara klinisyenin risk değerlendirmesine bağlı olarak antiretroviral profilaksi veya ampirik HIV tedavisi şeklinde uygulanabilir.

³Yüksek riskli yenidoğanlarda, ampirik HIV tedavisinin optimal süresi tartışmalıdır. Çoğu uzman kombinasyon tedavisinin 6 haftaya tamamlanmasını önerirken, diğerleri yenidoğandan alınan testlerde negatif sonuç gelince NVP ve/veya 3TC ilaçlarının kesilmesini önermektedir. Zidovudin tedavisi ise 6 haftaya tamamlanmalıdır.

Tablo 5.6. Yenidoğanlarda kullanılan antiretroviral ilaçlar için doz önerileri		
İlaç ismi	Doğum sırasındaki gestasyonel hafta	Doz
Zidovudin		
Tedavi ve profilaksi dozu	≥35 haftalık	Doğumdan 4-6 haftalığa kadar: 4 mg/kg X 2 PO
	≥30 ila <35 hafta	Doğumdan 2 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 2 haftalıktan 4-6 haftalığa kadar: 3 mg/kg X 2 PO
Oral ilacı tolere edemeyen yenidoğanlarda intravenöz doz: aynı doz aralığında olmak şartıyla oral dozun %75'i olacak şekilde hesaplanmalıdır.	<30 hafta	Doğumdan 4 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 4 haftalıktan 6 haftalığa kadar: 3 mg/kg X 2 PO
Lamivudin		
Tedavi ve profilaksi dozu	≥32 hafta	Doğumdan 4 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 4. haftalıktan 6 haftalığa kadar: 4 mg/kg X 2 PO

Nevirapin		
Profilaksi dozu (toplam 3 doz)	≥32 hafta	İlk doz doğumdan sonra en kısa sürede, en geç 48 saat içinde, İkinci doz ilk dozdan 48 saat sonra Üçüncü doz ikinci dozdan 96 saat sonra Doğum ağırlığı 1,5-2 kg: 8 mg/doz, PO Doğum ağırlığı >2 kg: 12 mg/doz, PO
Tedavi dozu	≥37 hafta	Doğumdan 6 haftalığa kadar: 6 mg/kg X 2 PO
	34 -37 hafta arası	Doğumdan sonra 1 haftalığa kadar: 4 mg/kg X 2 PO 1 haftalıktan 6 haftalığa kadar: 6 mg/kg X 2 PO

Kaynaklar

1. Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy Lancet HIV 2018 Vol 5 (8) : S2352-3018 (18) 300059-6
2. Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, et al. Integrated delivery of antiretroviral treatment and pre-exposure prophylaxis to HIV-1-serodiscordant couples: a prospective implementation study in Kenya and Uganda. PLoS Med. 2016;13(8):e1002099
3. Boer K, Englund K, Godfried MH, et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission. Changing practices in Western Europe. HIV Med 2010 Jan
4. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2018 [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 20/08/2018) sf 33-45.
5. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. [Bağlantı için tıklayın](#). Published June 27, 2014 (Erişim:17 Ekim 2018)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV in the United States. 2017
7. Cohn SE, Park JG, Watts DH, et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. Clin Pharmacol Ther . 2007;81(2):222-227.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331:1173-80.
9. de Ruiter A, Mercey D, Anderson J, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Med.2008;9(7):452-502. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 17 Ekim 2018)
10. Del Romero J, Baza MB, Rio I, et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95(30):e4398
11. Donovan M, Palumbo P. Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants. Clin Perinatol. 2010;37(4):751-763, viii. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 17 Ekim 2018)
12. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 2002;17(8):2112-2118.
13. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;74(1):112-116.
14. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines. 2017. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 20 Ağustos 2018)
15. European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of HAART. Clin Infect Dis 2005; 40: 458-65.
16. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. Pediatr Infect Dis J.

2011;30(5):408-412. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

17. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. N Engl J Med. 2016;375(18):1726-1737

18. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. Antiretroviral pharmacokinetics in pregnant women. Pharmacotherapy 2015;35: 838-55.

19. Hill A, Clayden P, Thorne C, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review. Journal of Virus Eradication . 2018 Apr 1;4(2):66-71.

20. Jourdain G, Mary JY, Coeur SL, et al. Risk factors for in utero or intrapartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. J Infect Dis. 2007;196(11):1629-1636. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

21. Katz IT, Shapiro DE, Tuomala R. Factors Associated With Lack of Viral Suppression at Delivery. Ann Intern Med. 2015;162(12):874-875. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

22. Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, et al. Strategies for Preventing HIV Infection Among HIV-Uninfected Women Attempting Conception with HIV-Infected Men – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66:554-557. DOI: [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 24/08/2018).

23. Lilian RR, Kalk E, Technau KG, Sherman GG. Birth Diagnosis of HIV Infection on Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. Pediatr Infect Dis J. 2013. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

24. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clin Infect Dis 2015;61(11):1715-1725.

25. Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, Thompson DR, Diez Roux A, Yehia BR. Time of HIV Diagnosis and Engagement in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. PLoS One. 2015;10(7):e0132262 (Erişim 17 Ekim 2018)

26. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med. 2012;366(25):2368-2379. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 17 Ekim 2018)

27. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 2 Eylül 2018)

28. Read JS, Committee on Pediatric Aids AAoP. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. Pediatrics. 2007;120(6):e1547-1562. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

29. Recommendations Regarding the Use of Dolutegravir in Adults and Adolescents with HIV who are Pregnant or of Child-Bearing Potential [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 19/08/2018)

30. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA 2016;316(2):171-181.

31. Rodrigues A, Faucher P, Batalian A, et al. Mode of delivery of HIV-infected women: a retrospective study of 358 pregnancies followed in the same hospital between 2000 and 2004. Gynecol Obstet Fertil. 2006: 304-11.

32. Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data. HIV Med 2011;12(4):228-235.

33. Scarsi KK, Darin KM, Nakalema S, et al. Unintended Pregnancies Observed With Combined Use of the Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks. Clin Infect Dis 2016;62(6):675-682.

34. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. BJOG. 2008; 115: 1074-5.

35. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis. 2010;50(4):585-596. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 17 Ekim 2018)

36. U.S. Department of Health and Human Services Antiretroviral Management of Newborns with Perinatal HIV Exposure or Perinatal HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv/510/antiretroviral-management-of-newborns-with-perinatal-hiv-exposure-or-perinatal-hiv> (Erişim 20 Ekim 2018)

37. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of

the human immunodeficiency virus. N Engl J Med. 1998;339(20):1409-1414. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 17 Ekim 2018)

38. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J et al. Mother-to-child-transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. AIDS 2008; 22: 289-99

39. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. AIDS Care 2014;26(3):332-336.

BÖLÜM VI

HIV VE TÜBERKÜLOZ KOENFEKSİYONU

Bölüm yöneticileri

Özlem Altuntaş Aydın
Nuriye Taşdelen Fışgın

Yazarlar

Özlem Altuntaş Aydın
Nuriye Taşdelen Fışgın

HIV enfeksiyonunda, diğer fırsatçı enfeksiyonlardan farklı olarak, CD4 T lenfositisi sayısından bağımsız olarak HIV enfeksiyonunun her evresinde tüberküloz (TB) ortaya çıkabilmekle beraber, immün yetmezlik ilerledikçe gelişme riski artmaktadır. Pulmoner tüberküloz olgularının yarısından fazlasının CD4 T lenfositisi sayısı 200/mm³'ün üzerindedir. Yaygın tüberküloz insidansı ise immün yetmezliğin ileri evresinde daha yüksektir. Etkin antiretroviral tedavi (ART) ve anti-TB ilaçlar olmasına rağmen, TB tüm dünyada AIDS ile ilişkili ölümlerin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir.

TÜBERKÜLOZ TANISINDA KULLANILAN TESTLER

Tanıda kullanılacak testler, TB bulgusunun olduğu anatomik bölgeyi [akciğer, lenf düğümleri, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS)] dikkate alarak istenmektedir. HIV ile enfekte kişilerde tüberküloz tanısında kullanılan testler HIV ile enfekte olmayanlardaki ile aynıdır, ancak testlerin bulgularında farklılıklar olabilir. HIV ile enfekte olgularda tüberküloz tanısında kullanılan testler, bu testlerin uygulanması ve yorumlanması ile ilgili öneriler Tablo 6.1'de sunulmuştur.

Tablo 6.1. Tüberküloz tanısında kullanılacak testler ve öneriler.

Kullanılacak test	Öneriler
Radyolojik testler	
Akciğer grafisi	HIV/TB koenfeksiyonu şüphesi olan tüm hastaların ilk değerlendirmesinde, pulmoner bulgu olmasa da, akciğer grafisi görülmelidir. Akciğer grafisinde immün yetmezliğin derecesi ile ilişkili olarak, CD4 T lenfositisi sayısı düşük olan olgularda patolojik bulgu olmayabilir. ART ile immün restorasyon sağlandıkça radyolojik görünümeler ortaya çıkabilir. CD4 T lenfositisi sayısı >200/mm ³ olan olgularda akciğer üst lob tutulumu ve kaviter lezyonlar gözlenebilirken, bağışıklığı ileri düzeyde azalmış olanlarda kaviter lezyonlar ve akciğer üst lob infiltrasyonu daha az, mediastinal lenfadenopati (LAP) daha sık izlenmektedir. Miliyer tüberkülozda kriptokokozdan ayırt edilemeyen mikronodüler görünümeler olabilir.
Akciğer BT	Akciğer grafisinde şüphede kalınan durumlarda istenir.
Diğer	Ekstrapulmoner TB'de ilgili sisteme yönelik görüntülemeler istenir.

Mikrobiyolojik testler

ARB	Tüberküloz şüphesi varsa akciğer grafisi normal olsa bile doğrudan mikroskopik bakıda asidorezistan boyama (ARB) ve TB kültür incelemesi için birbirini izleyen üç gün balgam örneği alınmalıdır. İmmün yetmezlik ileri evrede ise ve kavite yoksa balgamda ARB negatif bulunabilir.
TB Kültürü	Tüberküloz tanısında altın standart kültürde üreme olmasıdır ve sıvı besiyerlerinin duyarlılığı oldukça yüksektir. Bu amaçla balgam ve diğer materyallerin (kan, idrar, plevra sıvısı, assit, biyopsi örnekleri, BOS) kültür incelemesi yapılır; üreme özelliklerine göre <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ve non-tüberküloz mikobakteri (MTB/NTM) ayrımı yapılır. Tüberküloz şüpheli plevral efüzyonu olan olgularda, akciğerde parankimal tutulum olmasa bile, balgam veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından TB kültürü yapılmalıdır. İleri evre immün yetmezliği olan olgularda idrar ve kandan TB kültürlerinin tanıya katkısı daha fazladır.
TB Kültürü İlaç Duyarlılık Testleri	Kültürde üreme olduğunda, ilk basamak TB ilaçlarına duyarlılık testi yapılmalıdır. Bu ilaçlara direnç saptanırsa, referans laboratuvarlarında ikinci basamak ilaçlara duyarlılık araştırılmalıdır.
NAAT	Hızlı tanıda nükleik asit arama testleri (NAAT) daha avantajlıdır ve ARB incelemesinden daha duyarlıdır; bu nedenle, pulmoner TB şüphesinde, tüm hastalarda en az bir örneğin NAAT ile çalışılması önerilmektedir. Ekstrapulmoner örneklerde de NAAT kullanılabilmeyle beraber, duyarlılığın balgam örneklerindeki kadar düşük olduğu bilinmelidir. Nükleik asit arama testlerinden Xpert MTB/RIF, hem <i>M. tuberculosis</i> 'i hem de rifampisin (RIF) direnci ile ilişkili <i>rpoB</i> mutasyonunu iki saatte tanımlayabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB menenjitinin tanısında ilk yapılacak testler içerisinde Xpert MTB/RIF'i önermektedir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) TB tespitinde izoniyazit (INH) ve RIF direncinin birlikte değerlendirildiği NAAT kullanılabilir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen, bu moleküler testlerin TB kültürü ve fenotipik direnç testleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir; çünkü NAAT'nin negatif olması TB'yi dışlamaz ve pozitifliğinde de tüm ilaçların duyarlılık profilini göstermemektedir.
LAM	Enzim işaretli immün deney (ELISA) veya "lateral flow" (strip test) yöntemiyle idrarda <i>M. tuberculosis</i> hücre duvarı antijeni olan LAM tespiti de tanıda kullanılmaktadır. Bu antijen sadece aktif TB olan olgularda pozitif saptanmaktadır, duyarlılığı CD4 T lenfosit sayı <100 hücre/mm ³ olan olgularda en yüksektir ve Xpert MTB/RIF testi ve ARB gibi diğer yöntemler ile kombine kullanılması TB tanısının şansını arttırmaktadır.
İmmünolojik testler	
TDT IGRA	TDT ve IGRA (Quantiferon ve TB-spot) %11-30 negatif sonuçlandığı için bunların aktif TB tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir. IGRA testinin özgüllüğü HIV ile enfekte bireylerde TDT'ye göre daha yüksektir.

Biyokimyasal testler

ADA Vücut sıvılarında glikoz, protein, LDH	Tüberküloz menenjit şüphesinde BOS'da glikoz düzeyinin düşük, protein düzeyinin yüksek olması, TB plörezi plevra sıvısının eksuda karakterinde olması, ADA düzeyinin artmış olması anlamlıdır. Beyin omurilik sıvısında ADA düzeyinin henüz standardize edilmiş bir değeri olmadığı için, menenjit tanısında rutinde kullanımı önerilmemektedir.
Histopatolojik tanı	HIV/TB koenfeksiyonunda tutulumun olduğu dokunun histopatolojik incelemesinde Langhans dev hücrelerinin eşlik ettiği/etmediği epitelioid granülomlar, kazeifikasyon nekrozu ve ARB varlığı klasik bulgulardır. Ancak, ileri evre immün yetmezlikte bu bulgular izlenmeyebilir. Patolojik olarak TB tanısı almış olgularda standart TB tedavisine yanıt alınamıyorsa tüberküloz dışı mikobakteriler öncelikli olmak üzere, sarkoidoz, histoplazmoz, nokardiyoz, leişmanyoz, vaskülitik sendromlar, otoimmün hastalıklar, bruselloz ve melioidoz araştırılmalıdır.

ADA, adenozin deaminaz; ARB, asidorezistan boyama; BT bilgisayarlı tomografi, IGRA, interferon gama salınım testi; NAAT, nükleik asit arama testleri; LAM, lipoarabinomannan; LDH, laktat dehidrogenaz; TDT, tüberkülin deri testi.

LATENT TÜBERKÜLOZUN TANISI VE TEDAVİSİ

Konağın savunması sonucunda *M. tuberculosis* enfeksiyonu ya silinir ya da latent kalır. Aktif tüberküloz olmaksızın TDT (48-72 saatte ≥ 5 mm endurasyon) veya IGRA testi pozitifliği ile *M. tuberculosis*'e özgül immün yanıtın olması latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu olan HIV ile enfekte bireylerde yıllık aktif TB gelişme riski genel toplumdakinden 3-12 kat daha fazladır. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu tanısı alanların tümünde LTBE araştırılmalıdır. Latent tüberküloz saptanmayan kişilerde CD4 T lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$ ise ve yakın zamanda TB kültürü pozitif hasta ile temas öyküsü yoksa ART başladıktan sonra, CD4 T lenfosit sayısı $>200/\text{mm}^3$ 'e yükseldiğinde LTBE tekrar test edilip, ilk testin gerçek negatifliği doğrulanmalıdır. Aktif TB olanlarla sürekli/tekrar eden temasları olan HIV ile enfekte bireylerde yıllık TDT ile LTBE araştırılması önerilmektedir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında TDT kullanımında deneyimin çok olmasına rağmen, TDT hem uygulanırken hem de değerlendirilirken hastanın iki kez kliniğe başvurmasının gerekmesi, BCG aşısı uygulanmış kişilerde ve tüberküloz dışı mikobakteriler ile enfekte olanlarda yanlış pozitif, ileri evre immün yetmezliği olanlarda da yanlış negatif sonuçlar elde edilmesi nedeniyle IGRA ön plana geçmiştir. Tüberkülin deri testi ile kıyaslandığında özgüllüğü daha yüksek olan IGRA'nın da ileri evre immün yetmezlik durumunda duyarlılığı azalmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, LTBE tanısında TDT veya IGRA'nın kullanımını önerirken, IGRA'nın TDT'den daha maliyetli ve teknik olarak daha kompleks olduğuna dikkat çekmektedir. İki testin birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı için, TDT veya IGRA pozitif olan olgularda aktif TB dışlanmalıdır. Bu amaçla, hastalarda TB belirti ve bulgularının (öksürük, ateş, terleme, kilo kaybı, lenfadenopati) sorgulanması ve beraberinde akciğer grafisinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tüberkülin deri testi ≥ 5 mm veya IGRA pozitif olan veya bu testler yapılmaksızın balgam yaymasında ARB saptanan kişilerle yakın teması olan (haftada en az 4 saat birlikte geçirme) HIV ile enfekte kişilere profilaksi verilmelidir. Profilakside, etkinliğinin kanıtlanmış olması, iyi tolere edilmesi ve ciddi toksisite sıklığının az olması nedeniyle 9 ay süreyle 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg) INH tercih edilen ilaçtır. Periferik nöropatiden korunmak için bu rejime 25-50 mg/gün piridoksin eklenmelidir. Bu rejimin en belirgin dezavantajı, tedavi süresinin uzun olması nedeniyle ilaç uyumunun düşük olmasıdır. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilecek rejimler Tablo 6.2’de sunulmuştur.

Tablo 6.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu için tedavi rejimleri

Tedavi rejimi	Öneriler
INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün	6-9 ay TB prevalansı yüksek olan ülkelerde 9 ay
RIF 600 mg/gün veya RFB (dozu kullanılan ART’ye göre)	4 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli
RIF 600 mg/gün veya RFB + INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün	3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli
RIF 600 mg haftada 2 gün + INH 900 mg haftada 2 gün + piridoksin (B6 vitamini) 300 mg/haftada bir gün	3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli

Sadece LTBE tedavisi değil, düzenli ve uygun ART kullanımı da TB riskini azaltmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi süresince hastalar ilaç uyumu ve olası toksisiteler nedeniyle aylık olarak değerlendirilmelidir. Bu amaçla, hastalara bir aydan uzun süreli reçete düzenlenmesi önerilmemektedir. İzonyazit kullanımından önce ALT, AST, bilirübin düzeylerine bakılmalı, değerler normal değilse inceleme tekrar edilmelidir. Kronik viral hepatit koenfeksiyonu olan olgularda INH hepatotoksitesi riski arttığı için yakın takip yapılmalıdır. İzonyazit kullanımı sırasında ilk 3 ayda karaciğer enzimleri artmakta, INH tedavisi devam etmesine rağmen, hepatik adaptasyon nedeniyle daha sonra enzimler normal düzeye inmektedir. Olgularda bulantı-kusma gibi belirtiler olmamasına rağmen karaciğer enzimleri 5 katı aştığında veya bu belirtiler varken 3 katı aştığında INH kesilmelidir.

Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisinin yaygın kullanımı ile dirençli TB gelişebileceği konusunda teorik endişeler olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda INH ve/veya RIF kullanımı ile TB direnci arasında ilişki bulunmamıştır.

TEDAVİYE BAŞLAMA ZAMANI

Antiretroviral tedavi ve anti-TB tedavide kullanılan günlük ilaç sayısının çok olmasının getirdiği uyum problemleri, ilaçlar arası etkileşim, ART ve anti-TB ilaçların örtüşen yan etkileri ve bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS) gelişme riski nedeniyle HIV/TB koenfeksiyonunun tedavisi oldukça karmaşıktır. Ancak, özellikle CD4 T lenfosit sayı düşük olgularda, koenfeksiyonun tedavisi ile yaşam süresi artmakta, ek fırsatçı enfeksiyonlar azalmakta, daha yüksek oranda viral baskılanma sağlanmakta ve TB tedavisinin başarısı artmaktadır.

Bağıışıklığın yeniden yapılanmasına bağılı yangı sendromu gelişme riskinin CD4 T lenfosit sayısı düşük olgularda daha belirgin olması nedeniyle, ART'nin başlama zamanının immün yetmezlik düzeyine göre planlanması önerilmektedir. Antiretroviral tedavi deneyimi olmayan olgularda:

- » CD4 T lenfosit sayısı $<50/\text{mm}^3$ ise (gün içerisinde CD4 T lenfosit sayısının değışimi nedeniyle bu değerin $100/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmesini önerenler de vardır) TB tedavisi başlandıktan sonra iki hafta içerisinde ve TB tedavisi tolere edilir edilmez ART başlanmalıdır.
- » CD4 T lenfosit sayısı $\geq 50/\text{mm}^3$ ise TB tedavisi başlandıktan sonra 8-12 hafta içerisinde ART başlanması önerilmektedir.

Antiretroviral tedavi kullanmakta olan olgularda TB gelişmesi durumunda, anti-TB tedavi en kısa zamanda başlanmalı ve ilaç etkileşimi nedeniyle ART modifiye edilmelidir.

Antiretroviral tedavi kullanan ancak virolojik başarısızlığı olan hastalarda TB tespit edildiğinde, antiretroviral ilaçlara uyum ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve ART direnç testi yapılmalıdır. Viral baskılanmayı sağlayacak yeni rejim planlanırken anti-TB ilaçlar ile etkileşime dikkat edilmelidir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

Tüberküloz ilaçları ile antiretroviral tedavide kullanılan ilaçların etkileşimleri nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır. Özellikle rifamisinlerle etkileşim, olası yan etkilerin daha şiddetli görülmesine ve doz değışikliklerine neden olmaktadır. Bunun yanı sıra hastanın çok sayıda tablet kullanması uyum problemini de beraberinde getirmektedir.

Tüberküloz-HIV koenfeksiyonunda aralıklı tedavi (haftada 2-3 kez uygulanan tüberküloz ilaç tedavisi) önerilmemektedir. Bu durum tedavi başarısızlığı, relaps veya ilaç direnci gelişmesine neden olabilir. Tablo 6.3'te tüberküloz tedavisi kullanan HIV ile enfekte hastalarda ART önerileri, Tablo 6.4'te rifampisin-rifabutin ART ile birlikte kullanımı özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Tüberküloz tedavisi kullanan HIV ile enfekte hastalarda önerilen ART seçenekleri	
Birinci seçenek ART	TDF/FTC + EFV
	TDF/FTC + RAL
Alternatif ART (Birinci seçeneğin kullanılamayacağı direnç, intolerans gibi durumlarda)	TDF/FTC + PI/r: Rifabutin (150 mg) rifampisin yerine kullanılmalı
	TDF/FTC + DTG (2 x 50 mg): Rifampisinle kullanılabilir

Tablo 6.4. Rifampisin-rifabutinin antiretroviral tedavi ile kullanımı

	Rifampisin	Rifabutin
NRTI¹	Her iki ilaç da standart dozda	Her iki ilaç da standart dozda
EFV	Her iki ilaç da standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün
LPV/r	Çift doz LPV/r ya da RTV 2 x 400 mg	Rifabutin 150 mg/gün
DRV/r	Önerilmemekte	
RAL	RAL 2 x 800 mg	Her iki ilaç da standart dozda
DTG	DTG 2 x 50 mg	Her iki ilaç da standart dozda
EVG	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün

¹TAF ve rifampisin ilaç-ilaç etkileşimi yeterli değerlendirilemediğinden önerilmemektedir.

TEDAVİNİN İZLEMİ

Tüberküloz tedavisi başlanan hastanın takibi HIV-negatif tüberküloz hastasında olduğundan farklı değildir. Ancak yukarıda da belirtildiği üzere, ART ile tüberküloz ilaçları arasındaki etkileşimlere dikkat edilmelidir. Tüberküloz tedavisi başlanan hasta takibinde yapılması gerekenler Tablo 6.5'te özetlenmiştir. Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve yönetimi Tablo 6.6'da verilmiştir.

Tablo 6.5. Tüberküloz tedavisi başlanan hastanın takibi

Yapılacaklar	Tedavi periyodu									
	Bazal	1	2	3	4	5	6	7	8	Tedavi Sonu
Balgam yayma ve kültür				X	X					
İlaç duyarlılık testi				X						
Radyolojik tetkik			X							X
AST, ALT, bilirubin, ALP		X	X	X	X	X	X	X	X	
Trombosit		X	X	X	X	X	X	X	X	
Kreatinin		X	X	X	X	X	X	X	X	
HBV, HCV	X									
Diyabet taraması	X									

Tablo 6.6. Tüberküloz ilaçlarının yan etkileri ve yönetimi

Yan Etkiler	
Gastrointestinal yan etki	Sıklıkla tedavinin erken döneminde Antiasit, proton pompa inhibitörü kullanılabilir Bulantı, kusma, karın ağrısı devam ederse: AST, ALT, ALP, bilirubin bakılmalı

Döküntü	Tüm ilaçlar neden olabilir Ciltte döküntü var, mukozada yok, ateş yok: sistemik antihistaminik verilerek tedaviye devam edilir Döküntü + trombositopeni: hipersensitivite-rifamisinlerle ilişkili Jeneralize eritematöz döküntü, ateş ve/veya mukozaları içeren Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz veya eozinofili veya ilaç hipersensitivite sendromu varsa ilaçlar kesilir. Ciddi durumda sistemik kortikosteroid kullanılabilir.
Hepatotoksisite	Hastaların %20'sinde asemptomatik ALT yüksekliği olabilir: tedavi kesilmez Bilirubin ve/veya ALP yüksekliğinde RIF toksisitesi düşünülmeli. ALT $\geq 3N$ + hepatik semptom ya da ALT $\geq 5N$ + semptom yoksa ilaçlar kesilir. ALT $< 2N$ düşünce tedavi yeniden başlanır: önce RIF başlanır, bir hafta sonra ALT yükselmez ise INH eklenir, bir hafta daha takiplerde ALT yükselmez ise PZA tedaviye eklenir.
Optik nörit	EMB ile ilişkili. %2,25 oranında görülür. Tedavi başladıktan bir ay sonra ortaya çıkabilir. EMB kesilmesine rağmen düzelme olmazsa INH kesilmelidir.

HIV-tüberküloz koenfeksiyonunda tedavi süreleri HIV-negatif hastalardakine benzerdir:

- » Akciğer tüberkülozu: 6 ay
- » Akciğer tüberkülozu-kültür pozitifliğinin 8 haftaya kadar devam etmesi: 9 ay
- » Tüberküloz menenjit ve yaygın enfeksiyon: 9-12 ay
- » Kemik-eklem tüberkülozu: 9 ay
- » Diğer ekstrapulmoner tutulumlar: 6-9 ay

TÜBERKÜLOZDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ İLE BAĞIŞIKLIĞIN YENİDEN YAPILANMASINA BAĞLI YANGI SENDROMUNUN TANIMLANMASI VE YÖNETİMİ

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (BYYS), HIV ile enfekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immün sistemin restorasyonu ve vücudun tüberküloz basiline karşı verdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır. Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Görülme oranı %8-40 olarak bildirilmektedir. Sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar. CD4 T lenfosit sayısının $< 50/\text{mm}^3$ olması, viral yükün yüksek olması, tüberküloz kliniğinin ciddiyeti ve antitüberküloz tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması, bu sendromun öngörülmesini sağlayan faktörler olarak tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, erken başlanan ART, YYS riskini 2,61 kat arttırmakta, ekstrapulmoner veya yaygın tüberkülozda, CD4 T lenfosit sayısı $\leq 100/\text{mm}^3$ ve HIV RNA 6×10^6 kopya/mL ise YYS riski yükselmektedir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu tanısı konmadan önce dikkat edilmesi gereken önemli noktalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Tüberküloz tanısı DSÖ kriterleri doğrultusunda, ART başlanmadan önce konmalıdır.
2. Antiretroviral tedavi başlanmadan önce tüberküloz tedavisi sonucunda hastanın durumunun stabil hale gelmesi gerekmektedir.
3. Tüberkülozda ilaç direncine bağlı tedavi başarısızlığı, tüberküloz tedavisine uyumsuzluk, diğer fırsatçı enfeksiyonlar veya maliniteler ve ilaç toksisitesi veya etkileşimi gibi durumlar dışlandıktan sonra BYYS tanısı konulabilir.
4. Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu tanısı koymak için Tablo 6.7'de belirtilen kriterlerden en az bir majör veya iki minör kriterin hastada saptanması gerekmektedir.

Tablo 6.7. Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu tanı kriterleri

	Kriterler
Majör Kriterler	Yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenf düğümü, soğuk apse veya diğer dokularda tutulum
	Radyolojik olarak yeni veya kötüleşen bulgular
	Yeni veya kötüleşen SSS tüberkülozu
	Yeni veya kötüleşen serozit
Minör Kriterler	Yeni ortaya çıkan genel belirtiler veya belirtilerde kötüleşme: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı
	Yeni ortaya çıkan solunum yoluna ait belirtiler veya belirtilerde kötüleşme: Öksürük, dispne, stridor
	Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen karın ağrısı ile birlikte olan batın belirtileri: Peritonit, hepatomegali, splenomegali, batında lenfadenopati

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun tedavisi, klinik durumun ciddiyeti ile paralellik göstermektedir. Antienflamatuvar ilaçlar ilk basamakta tercih edilebilir. Steroit tedavisi belirtilerin ciddiyetine bağlı olarak, prednizolon 1,5 mg/kg 14 gün, devamında 0,75 mg/kg 14 gün olacak şekilde, klinik cevaba göre azaltılarak verilebilir.

Kaynaklar

1. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence era. Int J Tuber Lung Dis. 2001; 5: 225-32.
2. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. JAMA. 2008 Aug 6;300(5):530-9.
3. Brainard DM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA, Iwamoto M. Clinical pharmacology profile of raltegravir, an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor. J Clin Pharmacol. 2011 Oct;51(10):1376-402.
4. British HIV Association guidelines for the management of TB/HIV co-infection in adults 2017
5. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. Antivir Ther. 2009;14(5):687-95. Dooley KE. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013
6. EACS Guidelines, Version 9.0 October, 2017

7. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):459-6
8. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 9/6/2018
9. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Centers for Disease Control and Prevention, 2013. [Bağlantı için tıklayın.](#)
10. Lan NT, Thu NT, Barrail-Tran A, et al. Randomised pharmacokinetic trial of rifabutin with lopinavir/ritonavir-antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis in Vietnam. *PLoS One*. 2014 Jan 22;9(1):e84866. doi: 10.1371/journal.pone.0084866. eCollection 2014.
11. Lange C, Herzmann C, Günther G. Tuberculosis (TB). In: Hoffmann C, Rockstroch JK, eds. HIV 2015/2016. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015: 354-71.
12. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2577-86
13. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681-90.
14. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to Mycobacterium tuberculosis. A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33: 956-73.
15. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 340-54.
16. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9.
17. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):853-67.
18. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar;53(3):863-8.
19. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):235-9
20. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul;53(7):2852-6 Walker NF, HIV/AIDS Research and Palliative Care, 2015
21. Viskovic K, Begovac J. Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview. *Case Rep Infect Dis*. 2013;2013:323208. doi: 10.1155/2013/323208.

BÖLÜM VII

HIV İLE HEPATİT B VE HEPATİT C KOENFEKSİYONU

Bölüm Editörü

Fehmi Tabak

Yazarlar

Alper Gündüz

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Fehmi Tabak

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE B HEPATİTİ

Epidemiyoloji

Ortak bulaş yolları nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. HIV ile enfekte bireylerin üçte ikisi hepatit B virüsü ile karşılaşmış olup, coğrafi bölgelere ve risk gruplarına göre değişmekle birlikte yaklaşık %10-15'inde kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmaktadır. Ülkemizde HIV ile enfekte bireylerin %40'ının HBV ile karşılaştığı, yalnızca %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmış olup, bu oran genel toplumdakine benzerdir. Primer HBV enfeksiyonunun ardından immünitesi sağlam kişilerde %2-5 kronik hepatit gelişirken, HIV ile enfekte bireylerde bu oran beş kat daha fazladır. HIV ile enfekte kişilerde izole anti-HBc pozitifliği HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olabilir. Gizli HBV enfeksiyonunun oranları %0-45 arasında değişmektedir.

Klinik seyir

HIV'in HBV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi

HIV, hepatit B enfeksiyonunun seyrini olumsuz etkilemektedir. HIV pozitif kişilerde karaciğer ile ilişkili mortalite oranları genel toplumdakine oranla 15 kat fazladır. HIV/HBV koenfekte kişilerde HBV'nin yüksek düzeyde replikasyonu, hastalığın hızla ilerlemesine neden olmakta ve siroz riskini 4,2 kat artırmaktadır. Hücrel immünitenin bozulmasına bağlı olarak HBV DNA çok yüksek iken, karaciğer enzimleri genellikle orta seviyelerde seyretmektedir. Sonuçta, yangısal aktivitenin düşük olmasına karşın ileri düzeyde fibroz ve siroz sıktır. CD4 T lenfosit sayısı düşük saptanan HIV/HBV koenfekte bireylerde karaciğer ile ilişkili mortalite riski daha fazladır.

Viral replikasyonun kontrolü ile immün süpresyon derecesi arasında doğrudan korelasyon bulunmaktadır. Ciddi immün süpresyon durumunda anti-HBs serokonversiyonu oluşmuş HIV ile enfekte kişilerde hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir. Bazı olgularda antiretroviral tedavinin başlanmasının ardından bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı olarak da hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir.

HBV'nin HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi

Yapılan çalışmalar HBV'nin HIV enfeksiyonunun ilerlemesinde rolü olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, ART altındaki HIV/HBV koenfekte kişilerde hepatotoksisite riski artmaktadır ve böyle bir durumda her iki etkene de etkili olan tedavinin sonlandırılması gerekebilmektedir.

Tanı

- » Tüm HIV ile enfekte bireylerde hepatit B koenfeksiyonuna yönelik testler (HBsAg, Anti-HBc IgG ve anti-HBs) ilk başvuruda ve yıllık olarak yapılmalıdır.
- » HBsAg pozitif saptanan kişilerde HBV DNA, delta antikoru, HBeAg, Anti-HBe başta olmak üzere, AST, ALT, albümin, globülin, bilirubinler, tam kan sayımı, protrombin zamanı, karın ultrasonografisi istenmelidir.
- » İzole anti-HBc (HBsAg ve anti-HBs negatif iken anti-HBc IgG pozitif) antikoru saptananlarda HBV DNA tetkiki ile gizli enfeksiyon olup olmadığı araştırılabilir.

Korunma

Hepatit B serolojisi negatif olan tüm HIV pozitif kişiler hepatit B'ye karşı aşılanmalıdır. Bununla birlikte, immün süpresyonun derecesine bağlı olarak aşının etkinliği azalabilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan HIV ile enfekte bireylerin %36'sında aşıya yanıt olmakta iken, CD4 T lenfosit sayıları $\geq 200/\text{mm}^3$ olanlarda bu oran %86'ya ulaşmaktadır. Bu nedenle CD4 T lenfosit sayıları $<200/\text{mm}^3$ olan kişilerde önce ART başlanmalı, HBV aşılması daha sonra planlanmalıdır.

- » 3 kez aşılamadan (0.,1.,6. aylarda) sonra anti-HBs seviyesi en az 10 IU/L ise koruyucu kabul edilmektedir.
- » Aşı yanıtı yetersiz olduğunda tekrar aşılama önerilmektedir. İkinci kez aşılama 3-4 kez (0.,1., 6. ve 12. aylarda) çift doz (40 µg) şeklinde uygulandığında daha etkin olabilmektedir.
- » Aşı yanıtı yetersiz olan bireylerde korunma için TDF veya TAF içeren bir ART rejimi başlanması önerilmektedir.
- » HIV pozitif kişilerde koruyucu immünitenin, serokonversiyonu takip eden her yıl %30'lara varan oranlarda kaybolduğu görülmektedir. Bu nedenle, HIV ile enfekte bireylerde anti-HBs tetkikinin her yıl tekrar edilmesi ve 100 IU/L saptandığında ek doz aşılama planlanması önerilmektedir.
- » Seronegatif olan HIV/HBV koenfekte hastalar mutlaka hepatit A'ya karşı da aşılanmalıdır (0. ve 6. aylarda). Alkol hastalığın ilerlemesini hızlandırırken, antiviral tedaviye yanıtı da azaltır. Bu yüzden hastaların alkolü kesmeleri mutlaka önerilmelidir. Hepatotoksik olabilecek bitkisel ürünler ve ilaçlar konusunda da hastalar uyarılmalıdır.
- » Hastalar hastalığın bulaş yolları ve gerekli önlemlerin alınması konusunda bilgilendirilmelidirler.

Tedavi

HIV'in hepatit B enfeksiyonunun hızlı ilerlemesine yol açması ve siroz gelişme riskini artırması nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonunda tedaviye erken başlanmalıdır. İmmün sistemin bozulmuş olması sebebiyle bu hastalarda HBsAg kaybı ve anti-HBs oluşumu güç olmaktadır. Tedavinin ana hedefleri viral replikasyonu baskılamak, HBeAg serokonversiyonunu ve ALT'nin normal değerlere dönmesini sağlamak, karaciğerde yangı, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişme riskini azaltmaktır. Bunun dışında, hepatit B tedavisi ile hastalığın bulaşma riski de azalmaktadır.

HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar

HBV için etkin seçenekler nükleozit/nükleotit analogları ve pegile interferondur. Günümüzde HIV/HBV koenfeksiyonunda hem HIV hem de HBV'ye etkili en önemli antiviral ilaç tenofovirdir. Tenofovirin her iki fomülasyonu da (TDF ve TAF) her iki virüse etkili olmakla beraber, TDF ile deneyim çok fazla iken, TAF ile daha az toksisite gelişmektedir.

Tenofovir dışında her iki virüse de etkili diğer ilaçlar lamivudin, emtrisitabin ve entekavirdir. Adefovir ve telbivudin ise yalnızca HBV'ye etkili diğer antiviral ilaçlardır.

İnterferon tedavisinde direnç sorunu olamamakla birlikte, bu tedaviye yanıt oranının düşük olması nedeni ile HIV/HBV koenfeksiyonlarında interferon genellikle tercih edilmemektedir.

Tenofovirin nükleozit analoglarına karşı çapraz direnç göstermemesi ve DNA polimerazdaki mutasyonlara karşı yüksek genetik bariyere sahip olması, direnç açısından bu ilacı avantajlı kılmaktadır.

Diğer ilaçlar ile tedavide en önemli sorun direnç gelişmesidir. Lamivudin tek başına kullanıldığında HBV DNA polimeraz geninin YMDD motifinde mutasyon oluşabilmektedir ve HIV/HBV koenfeksiyonunda tek başına kullanıldığında, 4 yılın sonunda hastaların yaklaşık %90'ında direnç gelişmektedir. Emtrisitabin, entekavir, telbivudin ve lamivudin arasında çapraz direnç söz konusudur. Entekavir ile de tek başına kullanıldığında M184V mutasyonu oluşabilmekte, bu da lamivudin ve emtrisitabine karşı direnci beraberinde getirmektedir. Bu nedenle entekavirin de HIV/HBV koenfeksiyonunda etkin bir ARV ile birlikte kullanılması gerekmektedir. Sonuçta, direnç gelişimini en aza indirebilmek için HIV/HBV koenfekte ve ART endikasyonu olan hastalarda ART şemasının iki virüse de etkin iki ilacı içermesi önerilmektedir.

Uluslararası tedavi rehberlerinin (DHHS, EACS) HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri

- » HIV veya HBV enfeksiyonu için tenofovir intoleransı olmayan tüm hastalara TDF veya TAF içeren ve lamivudin veya emtrisitabin ile kombine edilmiş bir ART rejimi başlanmalıdır.
- » Hasta için tenofovir tedavisi güvenli değil ise, alternatif olarak entekavirin tam baskılayıcı bir ART rejimi ile birlikte kullanılması önerilmektedir.
- » HBV'ye etkili diğer ilaçlar olan telbivudin ve adefovirin ise, tenofovire nazaran tedavi başarısızlığı olasılığının ve toksisite riskinin yüksek olması ve bu konuda yeterli veri bulunmaması nedeniyle HIV/HBV koenfeksiyonlarında kullanılması önerilmemektedir.
- » CD4 T lenfosit sayısı düşük veya sirotik hastalarda ART başlandıktan sonraki bir ay içinde bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu gelişme riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.
- » ART'nin değiştirilmesi gerekiyorsa ve hastada HBV baskılanmış ise HBV için etkili ilaçlar kesilmeden, HIV'in baskı altına alınması için uygun ARV ilaçlar tedaviye eklenmelidir.
- » Eğer HBV'ye etkili olan ARV ilaçları kesmek gerekirse, hepatik alevlenme açısından dikkatli olunmalı ve transaminazlar yakından izlenmelidir. Alevlenmenin önlenmesi için entekavir

kullanılması önerilebilir.

- » HIV/HBV koenfeksiyonunda ART rejimi HBV'ye etkili ilaç içeriyorsa tedaviye ömür boyu devam edilmesi önerilmektedir. Şayet ART değiştirilecekse, HBV'ye etkili ilaç, HBeAg pozitif olanlarda HBe serokonversiyonundan sonra en az 1 yıl süreyle devam edildikten sonra, HBeAg negatif olgularda ise HBs serokonversiyonu geliştikten sonra kesilebilir.
- » HBV'ye etkinliği olmayan bir ART rejimi kullanmakta olan HBs Ag pozitif hastalara kemoterapi veya diğer immünsüpresif tedaviler (rituksimab vb) verilecekse tedaviye mutlaka TDF veya TAF eklenmelidir.

HIV İLE ENFEKTE KİŞİLERDE C HEPATİTİ

Epidemiyoloji

Bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HIV/HCV koenfeksiyonlarına sık rastlanmaktadır. Dünya genelinde HIV ile enfekte olguların ortalama %6'sı HCV ile de enfektedir. Ülkemizde HIV ile enfekte olgulardaki HCV koenfeksiyonu oranı %0,9 olup genel toplumdakine benzerdir.

Klinik

HIV'in HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi

HIV ile ilişkili immün süpresyon, HCV'nin doğal seyrini olumsuz etkilemektedir.

- HIV ile enfekte olgularda (özellikle CD4 T lenfosit seviyeleri düşük olduğunda), akut HCV enfeksiyonunun spontan klerensi daha azdır.
- Koenfekte olgularda fibrozun ilerlemesi ile siroz ve ileri evre karaciğer yetmezliği daha sık gelişebilmektedir. HCV monoenfeksiyonunda fibrozun ilerlemesi açısından risk faktörü oluşturan ileri yaş, alkol kullanımı, diyabet, yüksek BKE, yüksek AST düzeyi ve steatoz, HIV/HCV koenfekte olgularda da risk faktörü olarak kabul edilmektedir. CD4 T lenfosit sayısının $<200/\text{mm}^3$, HIV RNA düzeyinin yüksek olması ve ART kullanılmaması da fibrozun ilerlemesini artıran diğer faktörlerdir.
- » Steatoz koenfekte olgularda daha fazla görülmekte olup, genotip 3 ile enfeksiyon, ART, visceral obesite, insülin direnci gibi metabolik faktörlerle ilişkilidir.
- » HIV ile enfekte hastalarda HSK sıklığında özellikle 2000 yılından itibaren belirgin artış izlenmektedir ve bu olguların neredeyse tamamı HCV ile koenfektedir. Koenfekte hastalarda HSK daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve yaşam beklentisi daha kısa olmaktadır.
- » ART başlanmış olsa bile, koenfekte olgularda karaciğer dekompanzasyonu riski fazla olup, ART yokluğunda bu risk daha da artmaktadır. İleri fibroz, bazal Hb düzeyinin $<10 \text{ g/dL}$ olması, diyabet, tedavisiz HBV enfeksiyonu ve ART'ye CD4 T lenfosit yanıtının yetersiz olması, karaciğer dekompanzasyonunda diğer risk faktörleridir.
- » Güçlü ART, bağışıklığın yeniden yapılanmasını sağlayarak karaciğer ile ilişkili mortaliteyi ve fibrozun ilerlemesini azaltmaktadır.

HCV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi

- » HCV enfeksiyonunun HIV enfeksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olup olmadığı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Buna karşın, HIV ile enfekte olgularda HCV RNA seviyelerinin yüksek olması halinde AIDS ve AIDS ile ilişkili mortalitenin daha sık olduğu bildirilmektedir.
- » HCV ile koenfekte olgularda CD4 T hücresi sayısı, HCV viremisi kendiliğinden temizlenenlerde olduğundan daha yavaş artmaktadır.
- » HIV/HCV koenfekte olgularda osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği gibi hepatik olmayan komplikasyonlar HIV ile monoenfekte olanlara göre daha fazla görülmektedir.

Tanı

- » Tüm HIV ile enfekte olgularda HCV enfeksiyonu EIA ile taranmalıdır.
- » Anti-HCV pozitif bulunanlarda kantitatif HCV RNA testi yapılmalıdır.
- » EIA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü yüksek olmasına rağmen, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması nedeniyle %5 oranında yalancı negatiflik olabilir. Bu nedenle, HCV enfeksiyonu riski yüksek olan, aminotransferaz değerlerinde nedeni açıklanamayan yükseklik bulunan, anti-HCV negatif HIV ile enfekte olgularda HCV RNA testi yapılmalıdır.
- » Akut HCV enfeksiyonundan şüphelenilen olgularda ise anti-HCV serokonversiyonu daha geç olabileceği için, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte yapılmalıdır.
- » Cinsel aktivite gösteren HIV ile enfekte bireylerde yıllık anti-HCV taraması önerilmektedir.

HIV/HCV koenfekte hastanın değerlendirilmesi

HIV ile enfekte hastada HCV tedavisinden önce hastalıkla ilgili iyi bir öykü alınmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve spider anjiyoma, palmar eritem, splenomegali, sarılık veya caput medusa gibi ileri evre karaciğer hastalığı bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Damar içi madde, alkol kullanımı gibi hepatit C enfeksiyonuna neden olabilecek durumlar sorgulanmalıdır. Altta yatan hastalıklar, kullanılan ilaçlar, mevcut ART rejimi, gebelik olup olmadığı, aile öyküsü değerlendirilmeli ve cinsel aktivite gösterenler korunmasız cinsel temas ile HCV bulaşı konusunda uyarılmalıdır.

Laboratuvar incelemesinde HCV RNA ve genotip, karaciğer enzimleri, bilirubin, alkalen fosfataz, tam kan sayımı, protrombin zamanı, albümin, glikoz, kreatinin, CD4 T lenfosit sayısı ve yüzdesi, HIV RNA, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi bakılmalıdır. Hepatit B ve A serolojileri değerlendirilmeli ve bağışık olmayan hastalar aşılanmalıdır.

Tüm hastalarda karaciğer hasarının evresi değerlendirilmelidir. Bu amaçla, son yıllarda giderek daha az başvuru alan karaciğer biyopsisinin yerine serumda fibroz belirteçlerinin kullanıldığı Fibrotest, Fibrosure, FIB-4 indeks değerlendirmeleri veya elastografi gibi noninvaziv tetkikler kullanılmalıdır.

HIV/HCV koenfekte ve siroz gelişmiş olgulara, monoenfekte hastalara önerildiği gibi, altı ayda bir ultrasonografi yapılmalıdır. Koenfekte olgularda HSK daha erken yaşlarda gelişebilir ve beklenen yaşam süresi daha kısadır.

Kronik viral hepatit varlığında ART ile hepatotoksisite gelişme riski artmakta olup, ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda buna daha sık rastlanmaktadır. Buna karşın ART'nin yararı, karaciğer hasarı riskinden daha ağır basmaktadır. Koenfekte hastalara ART başlandıktan sonra 4-8. haftalarda transaminaz kontrolü yapılmalı ve klinik endikasyon halinde bu tetkik 6-12 ay aralarla tekrar edilmelidir.

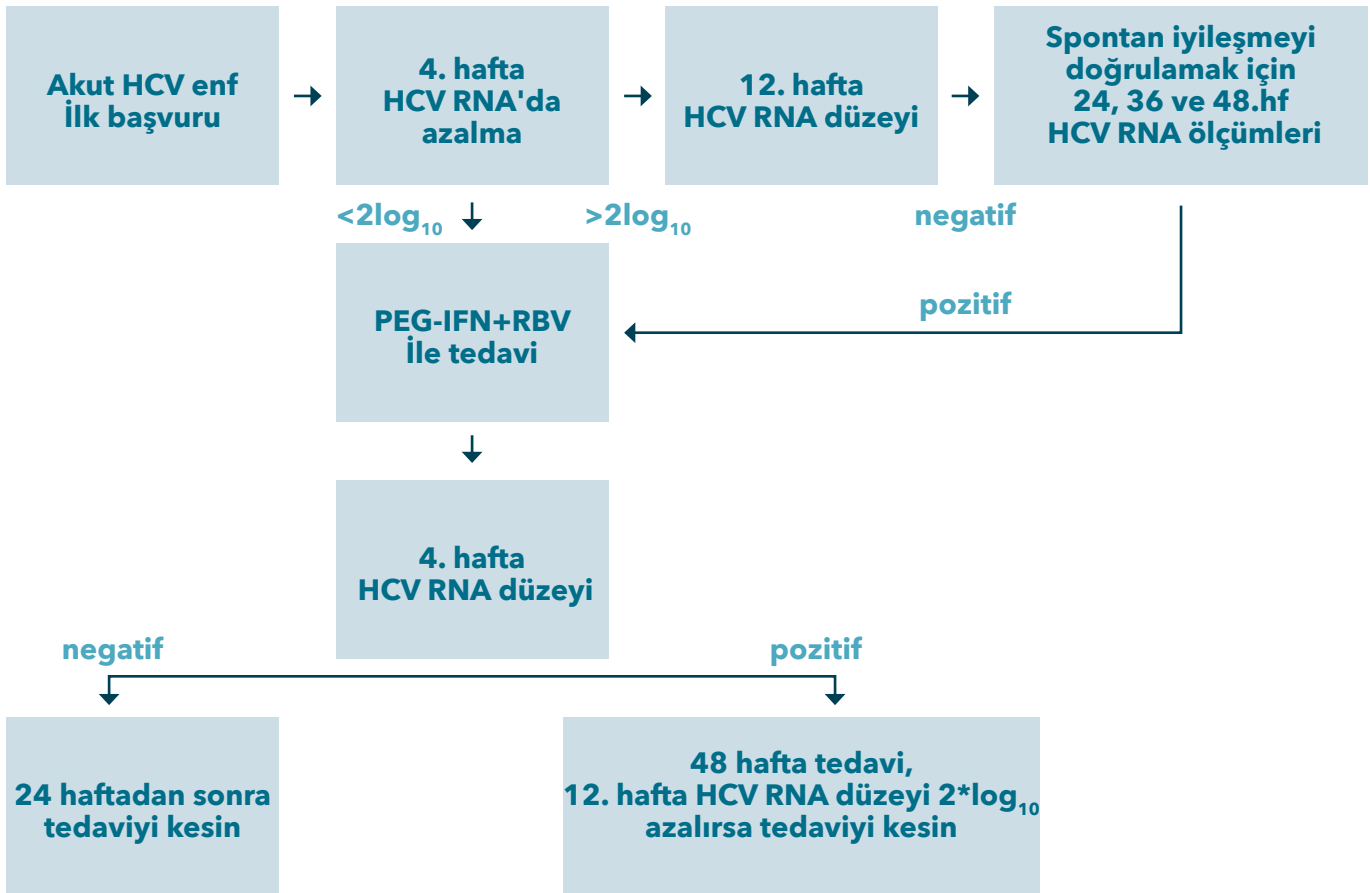
Tedavi

Akut hepatit C enfeksiyonunun tedavisi

Akut HCV enfeksiyonu olan monoenfekte kişilerin %40'ında spontan iyileşme gözlenirken, HIV/HCV koenfekte olgularda bu oran %20'lerdedir.

Akut koenfeksiyonda doğrudan etkili antiviral (DEA) kullanımının onaylı olmadığı durumlarda tedavi kararı her hasta için bireysel olarak verilmelidir. Doğrudan etkili antivirallerin bulunmadığı ülkelerde ikili tedavi (peginterferon+ribavirin) kullanılmalıdır. Akut HCV enfeksiyonu tanısı alındıktan 4 hafta sonra, başlangıçtaki HCV RNA değerinin $<2\log_{10}$ azalması ve 12. haftada halen HCV RNA'nın tespit edilmesi durumunda tedavi verilmesi düşünülmelidir. Bu olgularda izlenecek yol Şekil 7.1'de sunulmuştur:

Şekil 7.1 Akut Hepatit C enfeksiyonunda tedavi algoritması



Akut HCV enfeksiyonunda ikili tedavi ile başarı oranı %70'lerdedir (genotip 2/3'te %80); ancak bu tedavi ile ciddi yan etki yaşayanlarda tedavinin erken kesilmesi gerekebilir. Akut HCV koenfeksiyonu olgularında 6-8 hafta sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bazal HCV RNA düzeyi $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL olanlarda tedavi süresi 8-12 haftaya uzatılmalıdır.

Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisi

Hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde hedef, kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanan, tedavi tamamlandıktan sonra 12-24. haftada HCV RNA'nın tespit edilemez düzeyde olmasıdır. Koenfekte hastalarda KVY'nin karaciğer ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

HIV/HCV koenfekte olgularda peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıt HCV monoenfekte olgulardakinden daha az olmasına rağmen, DEA'lar ile KVY her iki grupta benzerdir. DEA'lar ile ilaç tolere edilebilirliği de koenfekte ve monoenfekte hastalarda benzerdir. Fibroz düzeyine bakılmaksızın koenfekte tüm olgular DEA'lar ile tedavi edilmelidir.

HIV ile enfekte hastalarda HCV tedavisinin zamanına ve kullanılacak rejime karar verirken, HCV genotipi, hastalığın evresi, diğer medikal ve sosyal durumlar, önceki tedaviler ve ilaç etkileşimleri göz önüne alınmalıdır.

ART ile HCV tedavisinin CD4 T hücresi sayısından bağımsız olarak birlikte başlanması önerilmekle beraber, CD4 T hücresi sayısı $<200/\text{mm}^3$ olanlara öncelikli olarak ART başlanması, >200 hücre/ mm^3 olan olgularda öncelikle DEA ile HCV tedavisinin yapılması önerilir.

HIV/HCV koenfeksiyonunda HCV tedavisine karar verilen olgularda, ART'ye başlanırken veya değiştirilirken, ilaçlar arasındaki ciddi etkileşimler nedeniyle ilaç seçimleri dikkatli yapılmalıdır. HCV tedavisi için ART'ye ara verilmesi önerilmemektedir. ART önce başlanmış ise ve HIV RNA negatif ise DEA başlanmadan önce tedavi uygun şekilde değiştirilebilir. ART değiştirildikten sonra 4-8. haftada HIV RNA kontrol edilmelidir. Olası ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için HCV tedavisi tamamlandıktan sonra değiştirilmiş ART'ye en az 2 hafta süreyle daha devam edilmesi önemlidir.

HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi

HCV/HIV koenfeksiyonunun tedavisindeki yaklaşım, HCV monoenfekte olgulardaki ile aynı olmakla beraber, HIV ile koenfekte olanlarda kullanılacak ilacın tercihinde ilaç erişimi ve ilaç etkileşimleri önemlidir. İlaç erişiminde ülkeler arasında farklılıklar olması nedeniyle, klinisyenlerin tedavide kullanacakları DEA'ları yerel rehberlerine göre seçmeleri önerilmektedir. HIV/HCV koenfekte olgularda genotiplere göre önerilen tedavi seçenekleri ve tedavi süresi HCV monoenfekte olgulardaki ile benzer olup Tablo 7.1'de sunulmuştur.

Tablo 7.1. HIV/HCV koenfekte hastalarda HCV tedavisi için seçenekler

İnterferonsuz tedavi seçenekleri				
HCV genotipi	Tedavi rejimi	Tedavi süresi ve ribavirin kullanımı		
		Sirotik olmayan	Kompanse sirotik	Dekompanse sirotik
1 ve 4	SOF + SMP +/- RBV	Yalnızca GT4 : 12 hafta + RBV veya 24 hafta RBV olmaksızın		Önerilmez
	SOF/LDV +/- RBV	8 hafta + RBV veya 12 hafta +/- RBV	12 hafta + RBV	
	SOF + DCV +/- RBV		12 hafta + RBV	
	SOF/VEL	12 hafta		Önerilmez
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	OBV/PTV/r + DSV	8-12 hafta (GT 1b)	12 hafta (GT 1b)	Önerilmez
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 hafta (GT 1a)	24 hafta (GT 1a)	Önerilmez
	OBV/PTV/r + RBV	12 hafta (GT 4)		Önerilmez
	EBR/GZR	12 hafta		Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
2	SOF + DCV	12 hafta		
	SOF/VEL	12 hafta		
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
3	SOF + DCV +/- RBV	12 hafta +/- RBV veya 24 hafta RBV olmadan		24 hafta + RBV
	SOF/VEL +/- RBV	12 hafta +/- RBV veya 24 hafta RBV olmadan	24 hafta + RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 hafta		Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
5 ve 6	SOF/LDV +/- RBV	12 hafta +/- RBV veya 24 hafta RBV olmadan	12 hafta + RBV	
	SOF + DCV +/- RBV	12 hafta +/- RBV veya 24 hafta RBV olmadan	12 hafta + RBV	
	SOF/VEL	12 hafta		12 hafta + RBV
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	12 hafta	Önerilmez

Koenfekte hastalarda kullanılacak DEA'lara karar verilirken değerlendirilmesi gereken en önemli parametre ilaç etkileşimleridir. Genel olarak abakavir+lamivudin ve dolutegravir kombinasyonu, etkileşimde olmadığı tüm DEA'larla güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006;44: 6-9.
2. Aydin OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, et al. Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Positive Patients: Data From a Large-Scale Cohort Study in Istanbul, Turkey. Hepat Mon 2014;14(8):e18128.
3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. Hepatology 1999;30:1302-06.
4. Berenguer J, Rivero A, Jarrin I, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection in Spain: Prevalence and Patient Characteristics. Open Forum Infect Dis 2016;3(2):ofw059.
5. Brook G, Main J, Nelson M, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. HIV Medicine 2010;11:1-30
6. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. Antivir Ther 2007;12:1115-26.
7. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. Hepatology 1999; 29:1306-10.
8. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther 2006;3:9.
9. Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2009; 199:974-81
10. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults (version 9). [Bağlantı için tıklayın.](#)
11. Fonseca MO, Pang LW, de Paula CN, Barone AA, and Heloisa LM. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine 2005;23:290-8.
12. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. Lancet Infect Dis 2007;7:402-9.
13. Hoffmann CJ, Charalambous S, Martin DJ, et al. Hepatitis B virus infection and response to antiretroviral therapy (ART) in a South African ART program. Clin Infect Dis 2008;47:1479-85.
14. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC.. What level of hepatitis B antibody is protective? J Infect Dis 1999;179:489-92.
15. Karaosmanoglu HK, Aydın ÖA, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi 2009;14:53-6.
16. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS 2005;19:593-601.
17. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. J Infect Dis 2000;181(2):442.
18. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. AIDS 2009;23:546-7.
19. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. Hepatology 2009;50(4):1056.
20. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003;36(4):491.
21. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. N Eng J Med 2007;356:2614-21.
22. Merchante N, Merino E, Lopez-Aldeguer J, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. Clin Infect Dis 2013;56(1):143.
23. Nowicki MJ, Laskus T, Nikolopoulou G, et al. Presence of hepatitis C virus (HCV) RNA in the genital tracts of HCV/HIV-1-

coinfected women. J Infect Dis 2005;192(9):1557.

24. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis 2016;16(7):797.

25. Rockstroch JK. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in the HIV-infected patient. Erişim: www.uptodate.com, 26/08/2017.

26. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. J Hepatol 2006;44:44-8.

27. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel. AIDS 2005;19:221-40.

28. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. Clin Infect Dis 1999; 29(1):150.

29. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-71.

30. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterology 2010;139(5):1593.

31. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002; 360:1921-6.

32. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. December 10, 2018. [Bağlantı için tıklayın.](#)

33. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. Vaccine 2006;24:7124-8.

34. Vento S, di Perri G, Luzzati R, et al. Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS. Lancet 1989; 1:332-3.

35. Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, et al. Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. Clin Infect Dis 2012;55(10):1408.

36. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch of Intern Med 2006;166:1632-41.

BÖLÜM VIII

TÜBERKÜLOZ VE HEPATİT DIŞI EŞLİK EDEN ENFEKSİYONLAR VE YÖNETİMİ

Bölüm Editörü

İftihar Köksal

Yazarlar

Firdevs Aksoy

Aysel Kocagül Çelikbaş

Dilara İnan

İftihar Köksal

Hüsnü Pullukçu

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu ve HIV ile ilişkili immünosüpresyon, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitlere bağlı fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu fırsatçı enfeksiyonlar, HIV ile enfekte hastalarda etkili antiretroviral tedavinin kullanıma sunulmasından önce önemli morbidite ve mortalite kaynağıydı. Günümüzde ise fırsatçı enfeksiyonlar daha çok tedavi almamış ya da henüz tanı konulmamış hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bazen de bu fırsatçı enfeksiyonların nedenini araştırırken HIV enfeksiyonu tanısı konulmaktadır. AIDS veya ciddi fırsatçı enfeksiyonlar gelişen hastaların büyük bir kısmı HIV enfeksiyonunun farkında değildir.

HIV enfeksiyonlarında en önemli morbidite ve mortalite sebebi hala bu hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlardır. Bu bölümde HIV enfeksiyonuna eşlik edebilen tüberküloz dışı bakteri, virüs, mantar ve parazit enfeksiyonları ve bu enfeksiyonların yönetimi ayrı başlıklar halinde ele alınmaktadır.

VİRAL ENFEKSİYONLAR

Sitomegalovirüs enfeksiyonu

Sitomegalovirüs (CMV) ciddi immün süpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda dissemine veya lokal tutulum yapabilen bir DNA virüsüdür. Klinik hastalığın çoğu daha önce CMV ile enfekte olmuş seropozitif bireylerde görülür ve bu durum çoğu kez latent enfeksiyonun reaktivasyonunu veya nadiren yeni bir tür ile reenfeksiyonu göstermektedir.

CMV'nin neden olduğu organ tutulumu tipik olarak CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olan, henüz ART almayan veya ART ile tedavi başarısızlığı bulunan, ciddi immün süpresyonu olan hastalarda görülür. Daha önce geçirilmiş başka fırsatçı enfeksiyonlar, CMV viremisinin ve HIV RNA düzeylerinin yüksek ($>100\ 000$ kopya/mL) olması CMV enfeksiyonu açısından diğer risk faktörleridir.

Klinik

HIV ile enfekte hastalarda CMV en sık **retinit** şeklinde ortaya çıkar. Hastaların üçte ikisinde tek taraflı tutulum görülür, ancak pek çok hastada nihai tutulum bilateraldir. Hastalar asemptomatik olabilir veya uçuşmalar, skotom veya periferik görme alanı defektleri gelişebilir. CMV retinit nekrotizan bir retinittir ve oftalmolojik bulguları tipiktir; retinal hemorajiyle birlikte olan veya olmayan atılmış pamuk görünümünde, sarı-beyaz retinal lezyonlar mevcuttur.

Hastaların %5-10'unda **kolit** görülür. Kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal ve beslenme bozukluğu gelişir. Kolonda, özellikle çekumda perforasyon ve akut batın gelişebilir.

Özefajit hastaların az bir kısmında görülür. Yutma güçlüğü, bulantı ve epigastrik veya retrosternal rahatsızlığa neden olur. Kolit ve özefajit ateş nedeni olabilirler.

CMV'nin **nörolojik** tutulumları demans, ventriküloansefalit ve poliradikülomiyelit şeklinde gelişir; CMV ansefalitine bağlı demans gelişen hastalarda letarji, konfüzyon ve ateş vardır. CMV ventriküloansefaliti akut başlangıçlı, fokal nörolojik bulgular, kraniyal sinir felçleri, nistagmusun eşlik ettiği bir tablo olup, hızla ölüme doğru ilerler. CMV poliradikülomiyeliti Guillian-Barre benzeri tabloya sebep olur; üriner retansiyon ve bacaklarda progresif, bilateral güçsüzlükle seyreder. Klinik tablo haftalar içinde barsak ve mesanede fonksiyon kaybına ve gevşek paraplejiye dönüşür.

CMV pnömonisi çok nadir görülür.

Tanı

CMV enfeksiyonu viral antijenlerin veya nükleik asidin vücut sıvılarında veya dokularında klinik belirti ve bulgu olmadan saptanması veya izolasyonu şeklinde tanımlanır; CMV hastalığı ise klinik bulgular eşliğinde CMV enfeksiyonu kanıtlarının bulunmasıdır.

HIV ile enfekte kişilerde PZR, antijen testleri veya kan kültürü gibi yöntemler, CMV retinitinin veya diğer CMV organ hastalıklarının tanısında kullanılmaz. Çünkü CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hastalık belirtileri olmaksızın, diğer bir deyişle organ tutulumu olmadan da CMV enfeksiyonuna ilişkin mikrobiyolojik göstergeler pozitif olabilir. CMV'ye karşı gelişen antikorlar tanı amacıyla kullanışlı değildir; ancak IgG antikor düzeyinin negatif olması mevcut hastalık tablosunda CMV'nin etken olmadığını gösterir.

CMV'ye ait organ tutulumlarının tanısı aşağıdaki şekillerde konulur:

1. CMV retinitinin tanısı oftalmoskopik muayenede karakteristik retinal lezyonların görülmesi ile.
2. CMV koliti tanısı endoskopik muayenede mukozada ülserasyonlar ve bu lezyonların histopatolojik incelemesinde karakteristik intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonların görülmesi ile.
3. CMV özefajiti tanısı distal özefagusta ülserler ve biyopsisinde ülser kenarında intranükleer inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ile.
4. CMV pnömonisi tanısı klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde akciğer dokusunda veya sitolojisinde multipl CMV inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ile (BAL'da CMV kültürü veya PZR'den daha spesifiktir)
5. CMV'nin nörolojik tutulumunda, eşlik eden klinik bulgularla birlikte BOS veya beyin dokusunda PZR ile virüsün pozitif olması tanıyı kuvvetle düşündürür.

Tedavi

CMV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabilen etkin ilaçlar oral valgansiklovir, IV gansiklovir, IV foskarnet ve IV sidofovirdir. CMV enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen ilaçlar, dozları ve tedavi süreleri Tablo 8.1'de gösterilmiştir.

Tablo 8.1. Sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tedavisi.

CMV Retinitisi	
Başlangıç tedavisi (ardından idame tedavisine geçilmelidir)	
Görmeyi tehdit eden ani lezyonlar için (intravitreal tedavinin mutlaka sistemik bileşeni olmalıdır) *	
Tercih edilen tedavi	Gansiklovirin intravitreal enjeksiyonu (2 mg/enjeksiyon) veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonu (2,4 mg/enjeksiyon), 7-10 günde 1-4 doz beraberinde Valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO, 14-21 gün, ardından 900 mg/gün idame
Alternatif tedavi	Yukarıda belirtilen intravitreal enjeksiyonlardan birisi beraberinde Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 5 mg/kg/gün veya Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından valgansiklovir 900 mg/gün, PO veya Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 90-120mg/kg/gün, IV veya Sidofovir 5 mg/kg/hafta, IV, 2 hafta, ardından 5 mg/kg/hafta, IV, ilaçtan önce ve sonra izotonik sıvı ile hidrasyon ve ilaç dozundan 3 saat önce probenesit** 2 gr, PO ve ilaç dozundan 2 saat sonra probenesit 1 gr, PO ve ilaç dozundan 8 saat sonra probenesit 1 gr, PO (toplam 4 gr) verilmeli (sülfa alerjisi olan hastalarda sidofovir rejiminden kaçınmak gereklidir, çünkü probenesit ile çapraz hipersensitivite görülebilir)
Periferik lezyonlar için	
ART'nin ilk 3-6 ayı boyunca yukarıda belirtilen sistemik antiviral tedavilerden birisi ART ile immün iyileşme sağlanıncaya kadar verilir.	
Bağıışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveitin tedavisi	
İmmün iyileşme sağlanıncaya dek tüm CMV retinitis lezyonlarının tedavi edilerek boyutlarının küçültülmesi üveit insidansını azaltabilir. Üveit gelişirse perioküler steroid veya kısa süreli sistemik steroid verilir.	
CMV retinitis tedavisinde idame tedavisinin kesilmesi	
CMV tedavisi en az 3-6 ay sürdürülür ve lezyonlar inaktif hale gelinceye ve CD4 T lenfosit sayı 3-6 ay boyunca >100 hücre/mm ³ düzeyinde sabitleninceye dek idame tedavisi verilir. Oftalmolojik konsültasyondan sonra, CD4 T lenfosit sayısına, lezyonun yerine, diğer gözün durumuna göre idame tedavisinin kesilmesine karar verilir; daha sonra 3 ayda bir oftalmolojik kontrollerin yapılması önerilir.	
CMV Özefajiti veya Koliti	
Tercih edilen tedavi	Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV; hasta oral tedaviyi tolere edebildiği zaman valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO tedavisine geçilebilir.
Alternatif tedavi	Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV; sadece gansiklovir toksisitesi gelişen veya gansiklovir direnci gelişen hastalarda kullanılmalıdır, veya Semptomlar oral emilimi etkileyecek kadar ciddi değilse oral valgansiklovir kullanılabilir, veya Hafif vakalarda ART gecikmeden başlanacaksa CMV tedavisi verilmeyebilir.
Tedavi süresi	21-42 gün veya belirti ve bulgular düzelinceye dek. İdame tedavisi gerekli değildir, relaps olursa düşünülebilir.
İdame tedavisi	Gastrointestinal tutulumda idame tedavisi önerilmez, relaps olursa düşünülebilir.

Kanıtlanmış CMV Pnömonisi

- » Dozlar CMV retinitindeki gibidir
- » HIV hastalarında CMV pnömonisi deneyimi kısıtlıdır; IV gansiklovir veya IV foskarnet kullanılabilir.
- » Oral valgansiklovirin etkinliği değerlendirilmemiştir.
- » Optimal tedavi süresi değerlendirilmemiştir.

CMV'nin Nörolojik Hastalığı

- » Dozlar CMV retinitindeki gibidir.
- » Tedavi acilen başlanmalıdır.
- » IV gansiklovir ile IV foskarnetin kombinasyonu maksimum cevap için önerilmektedir.
- » Optimal tedavi süresi değerlendirilmemiştir.
- » Oral valgansiklovirin etkinliği değerlendirilmemiştir.
- » Viral süpresyonu ve immün cevabı sağlayacak ART'nin başlanması önemlidir.

Gebe Kadınlar

- » Gebe olmayanlardaki gibidir.
- » CMV retinitini varlığında mümkünse ilk trimesterde sistemik ilaçlardan kaçınarak intravitreal enjeksiyonlar yapılmalı, birinci trimesterden sonra sistemik tedavi kararı değerlendirilmelidir.

**Sistemik bileşenin PO ya da IV olmasına lezyonların yeri ve ciddiyeti, immün süpresyonun düzeyi, kullanılan diğer ilaçlar, tedaviye uyum gibi faktörlere göre karar verilmelidir.*

***Türkiye'de bulunmamaktadır.*

Tedaviye yanıt, yan etkiler ve bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit

CMV retinitinin tanısı için başlangıçta yapılan oftalmolojik bakı, CMV tedavisinin 2. haftasında ve sonra aylık olarak tekrarlanmalıdır. Böylece tedavinin etkinliğini ve retinal dekolman gibi komplikasyonları izlemek mümkün olur. İmmün iyileşme gelişince üçer aylık aralarla kontrol yapılır.

Gansiklovir/valgansiklovirin yan etkileri anemi, nötropeni, trombositopeni, bulantı, ishal ve böbrek işlevlerinin bozulmasıdır. Foskarnet nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu, nöbetlere neden olabilir. Sidofovir dozla ilişkili nefrotoksisite, nötropeni, üveit ve hipotoni yapabilir.

Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit, bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun oküler formudur. Antiretroviral tedavi başladıktan sonra immün iyileşme olduğunda görülür ve ön kamarada veya vitröz sıvıda yangı ile karakterizedir. Maküler ödem ve görme kaybına neden olabilir. Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveitin tedavisi net olmamakla birlikte, perioküler, intravitreal veya oral steroidlerin kullanılması önerilmektedir.

Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveit gelişmesini önlemek için ART geciktirilebilir. CMV için tedavi başladıktan sonraki 1-2 hafta içinde CMV replikasyonu kontrol altına alınır. Ancak, CMV için tedavi başladıktan sonra ART'nin 2 hafta içinde daha fazla geciktirilmeden başlanması önerilmektedir.

Tedavi başarısızlığı

İdame tedavisi sırasında relaps gelişirse tedavi yeniden başlanır. Tek ilaca göre gansiklovir ve foskarnet kombinasyonları daha başarılı bulunmuştur; ancak bunların toksisitesi daha fazladır. CMV'ye yönelik tedaviyi uzun süre alan hastalarda ilaç direnci görülebilir.

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonları, özellikle de HSV-1'in etken olduğu enfeksiyonlar, HIV ile enfekte bireylerde sık görülmektedir. Virüs mukozalar aracılığı ile yayıldığı için bulaşma kolay gerçekleşir.

Klinik

Oralabiyal herpes, HSV-1'in en sık tutulum şeklidir. Tutulan bölgede hassasiyet, papül ve ardından hızla vezikül, ülser ve kabuklanma gelişir. Lezyonlar yılda 1-12 kez tekrarlayabilir, güneş ışığı ve fizyolojik stresle indüklenir.

Genital herpes, HSV-2'nin en sık tutulum şeklidir. Genital mukoza veya ciltte papül, vezikül, ülser ve kabuk gelişir. Mukoza tutulumuna sıklıkla dizüri, vajinal veya üretral akıntı eşlik eder. Çoğu hastada hafif ve atipik lezyonlar görülür; fizik muayenede tanı konamayabilir. HSV, HIV enfeksiyonu olan erkeklerle seks yapan erkeklerde proktitlerin önemli bir sebebidir. Genital HSV-1 atağı genital HSV-2'den ayırt edilemez; ancak genital HSV-1'de rekürrens daha az görülür.

Keratitis, ansefalit, hepatit, dolama gibi mukoza dışı bölgelerde de HSV enfeksiyonları görülebilir. Disemine enfeksiyon nadirdir; daha çok immünitesi ciddi düzeyde baskılanmış hastalarda ortaya çıkar. Retinit akut retinal nekroza ilerleyebilir ve hızla görme kaybı gelişebilir.

Tanı

HIV enfeksiyonu olan hastalarda mukoza lezyonlarını klinik değerlendirme ile tanımlamak mümkün olmadığından, tüm vakalarda tanı laboratuvar incelemeleri ile konulmalıdır. HSV DNA incelemesi bu amaçla en sık kullanılan ve en duyarlı yöntemdir.

Tedavi

HSV tedavisi Tablo 8.2'de gösterilmiştir. Verilen tedavinin 7-10. gününde lezyonlarda gerileme olmaz ise ilaç direnci düşünülmelidir.

Ciddi ve sık görülen HSV rekürrenslerinde veya rekürrens sıklığını azaltmak isteyen hastalarda baskılayıcı tedavi verilir.

Gebelerde aynı ilaçlar kullanılabilir. Doğum esnasında HSV'ye bağlı görünür genital lezyonu olan gebelerde sezaryen ile doğum önerilmelidir. Gebeliği sırasında genital herpes rekürrensleri olan kadınlarda gebeliğin 36. haftasında valasiklovir veya asiklovir ile baskılayıcı tedavi önerilmelidir. Anti-HSV-2 antikorları pozitif olan, ancak genital lezyon hikâyesi olmayan gebelere baskılayıcı tedavi önerilmez.

Tablo 8.2. HSV enfeksiyonlarının tedavisi.

Oralabiyal lezyonların tedavisi (5-10 gün)

- » Valasiklovir 2 x1 gr, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Asiklovir 3 x 400 mg, PO

Primer veya yineleyen genital lezyonların tedavisi (5-10 gün)

- » Valasiklovir 2 x 1 gr, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Asiklovir 3 x 400 mg, PO

Ciddi mukokütanöz HSV enfeksiyonlarının tedavisi

- » Başlangıçta asiklovir 3 x 5 mg/kg IV verilir.
- » Lezyonlar gerilemeye başlayınca yukarıdaki oral tedavilerden birisine geçilir.
- » Lezyonlar tamamen kayboluncaya dek tedaviye devam edilir.

Kronik baskılayıcı tedavi

Endikasyonları:

- » Ciddi rekürensleri olan hastalar **veya**
- » Rekürenslerin sıklığını azaltmak isteyen hastalar **veya**
- » ART başlandığında CD4 T lenfosit sayısı <250 hücre/mm³ olan hastalarda genital ülseratif hastalık riskini azaltmak için

Tedavi:

- » Valasiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Famsiklovir 2 x 500 mg, PO **veya**
- » Asiklovir 2 x 400 mg, PO
- » Baskılayıcı tedavi gerekliliği yıllık olarak değerlendirilir.

Asiklovire dirençli mukokütanöz HSV enfeksiyonları için

Tercih edilen tedavi:

- » Foskarnet 80-120 mg/kg/gün, IV, 2-3'e bölünerek, klinik yanıt alınıncaya dek

Alternatif tedavi:

- » Topikal trifluridin **veya**
- » Topikal sidofovir %1 jel **veya**
- » Topikal imikimod %5 krem (Türkiye'de var), haftada 3 kez **veya**
- » IV sidofovir 5 mg/kg, haftada bir kez

Not: Topikal trifluridin, trifluridinin oftalmik solüsyonundan (Türkiye'de var) ve topikal sidofovir, sidofovirin IV (Türkiye'de var) formundan hazırlanabilir

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu

Primer VZV enfeksiyonu (suçiçeği) geçirildikten sonra, latent VZV'nin reaktivasyonu ile herpes zoster (zona) gelişir. HIV ile enfekte hastalarda herpes zoster insidansı HIV negatif bireylere göre 15 kat daha fazladır.

Klinik

Suçiçeği kafa derisinden başlayarak sonra gövdeye ve en son kol ve bacaklara yayılan makül, papül, vezikül, püstül ve kabuk olmak üzere tüm evrelerin bir arada olduğu bir hastalıktır. HIV ile enfekte hastalarda özellikle pnömoniye neden olarak mortal seyredebilir. Erişkin hastaların çoğu çocukluk döneminde suçiçeği geçirmiş olduğundan seropozitifdir.

Herpes zoster bir dermatomu tutan, makülopapüler lezyonlarla başlayıp veziküle ilerleyen, ağrının eşlik ettiği bir tablodur. HIV ile enfekte hastaların %20-30'u bir ya da daha fazla zona atağı geçirir; bu olguların yaklaşık %10-15'inde postherpetik nevralji gelişir. HIV ile enfekte hastalarda herpes zosterin en sık komplikasyonu dissemine zosterdir ve CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlarda daha sık görülür.

Tanı

Klinik olarak konulur. Ayrıca geriye dönük serokonversiyon gösterilebilir.

Önleme

HIV ile enfekte hastalarda korunma için önerilen yaklaşımlar Tablo 8.3'te gösterilmiştir.

Tablo 8.3. HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarının önlenmesi.

Temastan önce VZV primer enfeksiyonunun önlenmesi: Aşılama

- » CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ olanlarda 3 ay arayla 2 doz aşı önerilir.
- » Aşıya bağlı hastalık gelişirse asiklovir önerilir.
- » HIV ile enfekte hasta ile aynı evde yaşayan ve VZV'ye duyarlı olan bireylerin de aşılama önerilmelidir.
- » Temas sonrası profilaksi için varisella zoster Ig verildiyse aşılama için en az 5 ay beklenmelidir.
- » Temas sonrası profilaksi için asiklovir verildiyse aşılama için en az 3 gün beklenmelidir.

Temas sonrası profilaksi

- » Varisella zoster Ig* en kısa sürede ve temastan sonra 10 gün içinde **veya**
- » Asiklovir 5 X 800 mg, PO, 5-7 gün **veya**
- » Valasiklovir 3 x 1 gr, PO, 5-7 gün

*Türkiye'de bulunmamaktadır

Tedavi

HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarında önerilen tedavi yaklaşımları Tablo 8.4'de gösterilmiştir.

Tablo 8.4. HIV ile enfekte hastalarda VZV enfeksiyonlarının tedavisi.

Primer varisella enfeksiyonu (Suçiçeği)	
<i>Komplike olmayan vakalar</i>	
Önerilen tedavi	Valasiklovir 3 x 1 gr, PO, 5-7 gün veya Famsiklovir 3 x 500 mg, 5-7 gün, PO
Alternatif tedavi	Asiklovir 5 x 800 mg, 5-7 gün, PO
<i>Ciddi veya komplike vakalar</i>	
	Asiklovir 3 x 10-15 mg/kg/gün, IV, klinik iyileşmeden sonra veya organ tutulumu yoksa orale geçilebilir; toplam 7-10 güne tamamlanır.
Herpes zoster (Zona)	
<i>Akut lokalize dermatomal</i>	
Önerilen tedavi	Valasiklovir 3 x 1 gr, 7-10 gün, PO veya Famsiklovir 3 x 500 mg, 7-10 gün, PO
Alternatif tedavi	Asiklovir 5 x 800 mg, 7-10 gün, PO
<i>Dissemine deri lezyonları veya organ tutulumu</i>	
	Asiklovir 3 x 10-15 mg/kg/gün, IV; klinik iyileşme görülene dek Sonra oral tedaviye geçilir (valasiklovir 3 x 1 gr, famsiklovir 3 x 500 mg veya asiklovir 5 x 800 mg) toplam 10-14 güne tamamlanır.

Human herpesvirüs-8 enfeksiyonu

İnsan herpesvirüsü-8 (HHV-8), Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs (KSHV) olarak da bilinir. HIV ile enfekte olup, erkeklerle seks yapan erkeklerde HHV-8 enfeksiyonu edinme riski HIV negatif olanlara göre daha yüksektir.

HHV-8 Kaposi sarkomunun tüm formlarının [klasik, endemik, transplant ile ilişkili, AIDS ile ilişkili, primer efüzyonlu lenfoma (PEL)] etiyolojisinde yer alır. Lenfoproliferatif hastalığı multisentrik Castleman hastalığı (MCD) olarak bilinir.

Klinik

HHV-8 ile yakın zamanda enfekte olmuş bireylerin çoğu asemptomatiktir. Kaposi sarkomu ise ağrısız, hiperpigmente, maküler veya nodüler cilt lezyonlarıdır. Oral lezyonlar pulmoner tutulumun göstergesi olabilir. Lenfatik tutulum siktir. İç organ tutulumu vakaların %50'sinde görülür.

Tanı

Kaposi sarkomu, MCD ve PEL tanıları histolojik olarak konulur.

Önleme

CD4 T lenfositisi sayısının düşük olması ve HIV RNA düzeyinin kontrol altında olmaması KS için risk faktörü olduğundan, ART'nin erken başlanması KS'nin önlenmesi için en etkin yoldur.

Tedavi

HHV-8 ile enfekte hastalarda ART başlanması sonrasında BYYS ortaya çıkabilir. Tedavide önerilen yaklaşımlar Tablo 8.5'te gösterilmiştir.

Tablo 8.5. HHV-8'e bağlı hastalıkların tedavisi.

Hafif-orta düzeyde KS (lokalize cilt ve/veya lenf düğümü tutulumu)

ART başlanması veya optimizasyonu

İlerlemiş KS (organ tutulmuş ve/veya deride yaygın tutulum)

- » Kemoterapi ve ART
- » Kemoterapide lipozomal doksorubisin ilk seçenektir.
- » KS tedavisinde ve KS ile ilişkili BYYS tedavisinde steroid kullanımından kaçınılmalıdır, steroidler ciddi alevlenmelere neden olabilir.
- » HHV-8'e yönelik antiviral ilaçlar önerilmez.

PEL

- » Kemoterapi ve ART
- » Oral valgansiklovir veya IV gansiklovir yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.

MCD

- » Tüm hastalar ART ve aşağıdaki ilaçlardan birisini almalıdır.
 - IV gansiklovir (veya oral valgansiklovir) +/- yüksek doz zidovudin
 - Rituksimab +/- prednizon
 - KS ve MCD birlikte ise: rituksimab +/- lipozomal doksorubisin
 - IL-6 veya IL-6 reseptörünü hedef alan monoklonal antikorlar
 - Steroidler etkilidir; ancak mümkünse kullanılmamalı veya çok dikkatli kullanılmalıdır (özellikle birlikte KS de varsa)

Human papilloma virüsü enfeksiyonu

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu kadınlarda dördüncü sıklıkta görülen kanser türü olan servikal kanser gelişmesi açısından başlıca risk faktörüdür. Neredeyse tüm servikal kanserlerde HPV testi pozitifdir. İnsan papilloma virüsünün servikal enfeksiyonu cinsel yolla bulaşır; HPV 16 ve 18 servikal kanserlerin %60-65'inde, HPV tip 6 ve 11 genital siğillerin %90'ında etkindir. İnsan papilloma virüsü çoğu anal kanserin ve vulva, vajina, penis, oral kavite ve orofarinks kanserlerinin de sebebidir; HPV16 non-servikal kanserlerin başlıca etkenidir.

HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser oranı genel popülasyona göre daha yüksektir ve özellikle CD4 T lenfosit sayısının azlığı ile doğrudan ilişkilidir. Öte yandan ART'nin HPV ile ilişkili kanser gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Klinik

Oral, genital (kondiloma aküminatum) ve anal siğiller düz, papüler veya saplı olabilir; birkaç milimetre ile 1-2 cm çapındadırlar. Çoğu asemptomatiktir, ancak kaşıntı ve rahatsızlık hissi yapabilir. İntraepitelyal neoplaziler (servikal, vulvar, vajinal ve anal) asemptomatik olabilir ya da kanama ve kaşınmaya neden olur. İlişkili kanserlerde ağrı, kanama, koku ve görünür kitle olabilir.

Tanı

İnsan papilloma virüsünün neden olduğu hastalıklara aşağıdaki şekillerde tanı konulabilir:

- » Siğil/kondilom: İnspeksiyonda görülür, biyopsi ile doğrulanabilir.
- » Servikal neoplazi: Sitoloji (Pap testi) ve kolposkopik tekniklerle alınan biyopsi CIN taramasında kullanılır.
- » Anal ve vulvar/vajinal neoplazi: İnspeksiyon ile görülebilir, anoskopi, kolposkopi ve biyopsi gerekebilir. Rutin muayenede anal kanal kitle açısından palpe edilmelidir.

Servikal kanser tarama önerileri

Klinik örneklerde HPV'nin 14 onkojenik tipini tarayabilen testler mevcuttur. HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser taraması için öneriler Tablo 8.6'da gösterilmiştir.

Tablo 8.6. HIV ile enfekte kadınlarda servikal kanser taraması için öneriler.

30 yaşın altındaki HIV ile enfekte kadınlarda tarama

- » Eğer 21 yaşın altında ise bulaş yolundan bağımsız bir şekilde cinsel aktivitenin başlamasından itibaren bir yıl içinde Pap testi yapılmalı.
- » 21-29 yaş arasındaki HIV ile enfekte kadınlarda HIV tanısı aldıktan hemen sonra Pap testi yapılmalı.
- » Pap testi başlangıçta yapıldıktan sonra her yıl tekrarlanmalı (bazı uzmanlar 6 ayda bir önermekte).
- » Eğer 3 ardışık Pap testi sonucu normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılır.
- » Pap ve HPV testlerinin yapılması 30 yaşından küçük kadınlarda önerilmez.
- » Pap testi sonuçları normal değilse kolposkopi önerilir.

30 yaşın üzerindeki HIV ile enfekte kadınlarda tarama

- » Pap testi başlangıçta ve 12 ayda bir yapılır, eğer 3 ardışık Pap testi sonucu normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılır.

veya

- » Başlangıçta Pap testi ve HPV testi birlikte yapılır, Pap testi normal ve HPV testi negatif ise, 3 yılda bir iki test birlikte yapılır.
- » Pap testi normal ve HPV testi pozitif ise;
 - Ya testler yılda bir tekrarlanır ve test sonuçları anormal ise kolposkopi önerilir;
 - Ya da HPV genotipleme yapılır; HPV 16 ve 18 pozitif ise kolposkopi önerilir; HPV 16 ve 18 negatif ise testler yılda bir tekrarlanır, test sonuçları anormal ise kolposkopi önerilir.

veya

- » Başlangıçta Pap testi ve HPV 16 ve 18'e özgül test birlikte yapılır.
- » Pap testi normal, HPV 16 ve 18'e özgül test negatif ise testler 3 yılda bir tekrarlanır.
- » Başlangıç veya takip testleri pozitif ise kolposkopi önerilir.

Önleme

HPV aşısı

İki valanslı, dört valanslı ve 9 valanslı olmak üzere üç tip aşı vardır. Ülkemizde henüz 9 valanslı aşı bulunmamaktadır. Üç tip aşı da HPV 16 ve 18 enfeksiyonlarını ve bunlarla ilişkili kanserleri önlemektedir. Dört ve 9 valanslı aşılarda ayrıca HPV 6 ve 11 enfeksiyonlarını ve bunlarla ilişkili siğilleri önler. Dokuz valanslı aşı ek olarak kanser ile ilişkili 5 HPV tipini daha kapsamaktadır. Aşı uygulaması Tablo 8.7’de gösterilmiştir.

Tablo 8.7. HPV aşısının uygulanma önerileri.

HPV aşısı endikasyonları

HIV ile enfekte 9-26 yaş arasındaki tüm bireyler

Aşı şeması

HPV 2 valanslı aşı (ülkemizde mevcut) 0, 1 ve 6. aylarda IM uygulanır

HPV 4 valanslı aşı (ülkemizde mevcut) 0, 2 ve 6. aylarda IM uygulanır

HPV 9 valanslı aşı (ülkemizde mevcut değil) 0, 2 ve 6. aylarda IM uygulanır

İki veya dört valanslı aşı ile aşı şemasını tamamlamış kişilere 9 valanslı aşı ile ek doz önerilmektedir, ancak bu önerinin faydası veya maliyet etkinliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Kondom kullanımı

HPV geçişinin önlenmesi için kondom kullanılması kuvvetle önerilmektedir. Kadınlarda onkojenik HPV enfeksiyonu insidansı %70 azalmaktadır.

Tedavi

HIV ile enfekte hastalarda genital veya oral siğiller tedaviye immünitesi sağlam bireyler kadar iyi cevap vermediklerinden, tedaviden sonra nüksler sık görülür. Genital siğillere yönelik tedavi önerileri Tablo 8.8’de gösterilmiştir.

Tablo 8.8. Genital siğillerde tedavi yaklaşımları.

Komplike olmayan eksternal siğillerde hasta tarafından uygulanabilen tedavi

İmikumod %5 krem: Haftada ardışık olmayan 3 gece yatmadan önce uygulanır, 6-10 saat sonra sabun ve su ile yıkanır, 16 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Sinecatekin %15 yağ*: 16 hafta boyunca lezyonlar kayboluncaya dek günde 3 kez uygulanır.

Kompleks veya multisentrik lezyonlar, hasta tarafından uygulanamayan tedavi

Kriyoterapi: 1-2 haftada bir, 4 haftaya dek uygulanır.

Trikloroasetik asit veya bikloroasetik asit ile koterizasyon: %80-90’lık solüsyonu siğillere uygulanır. Haftalık olarak 6 haftaya kadar lezyonlar kayboluncaya dek devam edilir.

Eksternal genital veya anal siğillere cerrahi eksizyon veya lazer cerrahisi uygulanabilir.

*Türkiye’de bulunmamaktadır.

Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu

Progresif multifokal lökoensefalopati, bir polyoma virüsü olan JC virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin fokal demiyelinasyonu ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur. Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte, bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.

Klinik

Tutulan beyin bölgesine göre değişen fokal nörolojik kusurlara neden olur. Sıklıkla tutulan loblar oksipital (hemianopsi yapar), frontal ve parietal (afazi, hemiparezi ve duyuşsal kusurlar), serebellar pedinküller ve derin beyaz cevherdir (dismetri, ataksi). Spinal tutulum nadirdir; optik sinirler tutulmaz. Klinik kötüleşme santral toksoplazmoz ve beyinde primer lenfomanın aksine haftalar içinde gerçekleşir.

Tanı

Klinik ve görüntüleme yöntemleri, BOS'da JC virüsüne ait DNA'nın aranması ve nadiren beyinden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulur.

Tedavi

PML ve JC visürü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için yaklaşımlar Tablo 8.9'da sunulmuştur.

Tablo 8.9. PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için öneriler.

- » PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkin bir antiviral tedavi yoktur.
- » Temel yaklaşım immün fonksiyonun korunması ve HIV ile ilişkili immünoşüpresyonun düzeltilmesi için etkin bir ART rejimi başlanmasıdır.
- » HIV ile ilişkili PML'de BYYS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir.
- » PML tanısı konulduğunda ART kullanmayan hastalarda hızla ART başlanmalıdır.
- » ART alan ancak yetersiz uyum, ilaç direnci gibi nedenlerle hala viremik olan hastalarda ART HIV'in baskılanmasını sağlayacak şekilde düzenlenmelidir.

BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR

Bakteriyel enfeksiyonlar, dünya genelinde HIV ile enfekte bireylerde önemli morbidite ve mortalite nedeni olup, tüberküloz, bakteriyel pnömoni, sifiliz, bakteriyel enterik hastalıklar, MAC enfeksiyonları ve bartonelloz en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardır.

Solunum sistemi enfeksiyonları

HIV ile enfekte bireylerde, bakteriyel sinüzit, bronşit, otit ve pnömoni en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlar arasındadır. B hücrelerindeki bozukluklar, nötrofillerin sayısının azalması ve/veya işlevinin bozulması, HIV enfeksiyonu ile ilişkili ilaç kullanımı, IV madde bağımlılığı, CD4 T lenfosit sayısının düşük (<200 hücre/mm³) olması, sigara kullanma ve kronik viral hepatit, bakteriyel pnömoni için önemli risk faktörleridir. HIV ile enfekte bireylerde toplum kaynaklı bakteriyel pnömoniyeye en sık neden olan bakteriler *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus türleridir*; *Legionella pneumophila*,

Mycoplasma pneumoniae ve *Chlamydothila* türleri gibi atipik bakteriyel patojenler nadir etkenler olarak bildirilmiştir. Toplum kökenli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* sıklığı HIV ile enfekte olanlarda, olmayanlara göre daha yüksektir. Bakteriyel pnömoninin tanısı ve tedavisi HIV negatif bireylerde olduğundan farklı değildir. Hastalığı önlemek için *S. pneumoniae* ve influenzaya karşı aşılama yapılmalıdır. *H. influenzae* tip b enfeksiyonunun insidansı düşük olduğundan anatomik veya fonksiyonel aspleni yoksa bu etken için rutin aşılama önerilmemektedir.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

HIV ile enfekte bireylerde Gram negatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, enteroagregatif *E.coli*), bakterilerin neden olduğu gastrointestinal sistem enfeksiyonu oranları genel toplumdakine göre en az 10 kat daha yüksektir; ancak ART alan hastalarda bu oranlar düşmektedir. Bu hastalarda *Clostridium difficile* ve *Mycobacterium avium* complex de gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilir. HIV ile ilişkili mukozal immünite veya bağırsak bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler, antiasit tedaviler sindirim sistemi enfeksiyonu gelişme riskini artırabilir. Non-jejuni non-coli *Campylobacter* spp. ve enterohepatik *Helicobacter* spp., nadiren enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkar. Ayrıca, kolit belirtilerine benzer belirtilerle seyreden proktit etkeni *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* gibi bazı bakteriler de tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır. Tanı dışkının doğrudan incelenmesi, kültürü ve gerekli ise özel boyalarla incelenmesi, serolojik testler ve toksin araştırması ile konulur. Gerekliyse endoskopik inceleme de yapılabilir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisi Tablo 8.10'da verilmiştir. Bakteriyel bağırsak enfeksiyonlarının önlenmesi için bireyler, epidemiyolojik temas, kontamine yiyeceklerin veya suyun tüketilmemesi, evcil hayvanlarla temas durumunda ve seyahatte dikkat edilmesi gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için ellerini sabun ve su veya alkol temelli temizleyicilerle düzenli olarak yıkamaları tavsiye edilmelidir. Bireylerin anal ve oral seks gibi korunmasız ilişkilerden kaçınması ve bariyer önlemleri kullanmaları önerilmelidir. Korunma amaçlı antibakteriyel profilaksi genellikle önerilmez. Nadir durumlarda, immünoşüpresyon düzeyi, seyahat bölgesi ve seyahat süresine bağlı olarak, florokinolonlar veya rifaksimin ile antibakteriyel profilaksi düşünülebilir.

Sifiliz

Son yıllarda HIV ile enfekte bireylerde sifiliz sıklığı artmaktadır. HIV enfeksiyonu (özellikle ileri evrelerde), *Treponema pallidum* enfeksiyonunun tanısını, doğal seyrini veya yönetimini bazen değiştirebilirse de, sifilizin klinik bulguları, tanı ve tedavisinin prensipleri, genellikle HIV ile enfekte olmayan kişilerdeki ile aynıdır. Tanıda non-treponemal testler yüksek duyarlılığı nedeniyle tarama testi olarak kullanılır. Tek başına sifiliz tanısı koydurmayan bu testler, hastalık aktivitesi ile uyumlu antikor titrelerini gösterdiklerinden, tedaviden sonraki izlemde değerlidir. *T. pallidum*'a özgül antikorları ölçen treponemal testler, non-treponemal testin ardından tanının doğrulanması amacıyla kullanılmalıdır. Sifiliz tedavisi Tablo 8.11'de verilmiştir.

Bartonelloz

Bartonella türleri, immün sistemi baskılanmış kişilerde basiller anjiyomatoz ve basiller pelioz hepatit gibi enfeksiyonlara neden olur. Basiller anjiyomatozun etkeni *Bartonella quintana* ya da *Bartonella*

henselae'dir. En sık ve en kolay tanımlanan lezyonlar deri lezyonlarıdır. Bartonelloz AIDS'in geç evresindeki hastalarda açıklanamayan ateşin ana nedenlerinden biridir. Bartonelloz, kültür-negatif endokarditin de yaygın bir nedenidir. Tanı tutulan dokuların biyopsi ile histopatolojik incelemesi ile konulabilir. Serolojik testlerle antikor aranabilirse de bunlar, duyarlılık veya özgüllük açısından standardize edilmiş testler değildir. Bartonelloz tedavisi Tablo 8.12'te verilmiştir.

Dissemine MAC enfeksiyonu

Mycobacterium avium complex çevrede her yerde bulunan bir bakteridir. Bakterinin, solunum yoluyla inhalasyon, yutma ya da inokülasyon yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. MAC hastalığı tipik olarak CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda ortaya çıkar. HIV RNA seviyelerinin yüksek (>100,000 kopya/mL) olması, önceki fırsatçı enfeksiyonlar, daha önce solunum yolu veya gastrointestinal kanalın MAC ile kolonize olması diğer risk faktörleridir. Tanı, kan, lenf düğümü, kemik iliği veya diğer steril doku veya vücut sıvısı kültürlerinden MAC izolasyonuna dayanmaktadır. Tür tanımlama, özgül DNA problemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya biyokimyasal testler kullanılarak yapılmalıdır. Dissemine MAC enfeksiyonunun tedavisi Tablo 8.13'te verilmiştir.

Diğer bakteriyel enfeksiyonlar

HIV ile yaşayan bireylerde CYBE, HIV negatif bireylere göre yaklaşık 1,5-3,0 kat daha fazladır. *T. pallidum*, *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* enfeksiyonları bunlar arasında en sık görülenlerdir. Bakteriyel vajinoz ve genital mikoplazmalar ile enfeksiyonlar da HIV ile yaşayan bireylerde genel toplumdakine göre daha kolay ortaya çıkmaktadır. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları önemli bir mortalite ve morbidite faktörü olarak kabul edilmektedir. *Helicobacter pylori*'nin gastrik geçirgenliği artırdığı ve eşlik eden yangısal yanıt yoluyla dolaylı olarak *H. pylori* ile ilişkili gastritin arttığı gösterilmiştir.

Tablo 8.10. Bakteriyel gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında tedavi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
Bakteriyel bağırsak enfeksiyonları	İlk seçenek Siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif Seftriakson 1 g IV 24/saat veya Sefotaksim 1 g IV 8 saatte bir	» Kronik diyare (>14 gün) olan hastalarda tanı konuluncaya kadar ampirik antibiyotik tedavisi gerekli değildir. » Kültür pozitifliği varsa tedavi antibiyotik duyarlılıklarına göre düzenlenmeli veya değiştirilmelidir. » İleri evrede HIV enfeksiyonu olanlarda (CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm³) klinik olarak şiddetli diyare veya kanlı dışkı ve/veya eşlik eden ateş varsa ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. » İshalli hastalara oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Kanlı ve şiddetli diyare bulguları varsa, motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik ile tedavide 3-4 gün sonunda klinik yanıt yoksa dışkı kültürü tekrarlanmalı; antibiyotik direnci veya ilaç-ilaç etkileşimleri aranmalı, duyarlılık testi veya toksin analizleri, moleküler test gibi diğer tanı testleri yapılmalıdır. » Bulantı, kusma, ishal, elektrolit dengesizliği, asidoz ve kan basıncı bozuklukları olan hastalarda IV antibiyotik ve hastanede yatış düşünülmelidir.

<i>Salmonella</i> spp.	İlk seçenek Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV veya • TMP 160 mg-SMZ 800 mg PO/IV, 12 saatte bir veya • Seftriakson 1 g/gün IV veya • Sefotaksim 1 g 8 saatte bir IV Tedavi Süresi <u>Gastroenterit için:</u> • CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ ise 7-14 gün • CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ ise 2-6 hafta <u>Bakteremi varsa:</u> • CD4 T lenfosit sayısı > 200 hücre/mm³ ise 14 gün (metastatik odaklar varsa uzatılabilir) • CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ ise 2-6 hafta <u>Sekonder profilaksi:</u> • Tekrarlayan <i>Salmonella</i> gastroenteriti • CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³ ise ve şiddetli ishal varsa	» HIV ile yaşayan bireylerde salmonella gastroenteritinin bakteremiye, HIV-negatif bireylere kıyasla 20-100 kat daha fazla neden olması ve mortaliteyi artırması nedeniyle antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. » Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Tekrarlayan <i>Salmonella</i> bakteremisi olan hastalarda uzun süreli sekonder profilaksinin etkinliği bilinmemektedir. » Etkili ART, salmonella enfeksiyonlarının sıklığını, şiddetini ve nüks ihtimalini azaltabilir.
<i>Shigella</i> spp.	İlk seçenek • Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV veya • TMP 160 mg-SMZ 800 mg 12 saatte bir PO/IV veya • Azitromisin 500 mg PO, 5 gün boyunca (bakteremi olan hastalarda önerilmez) <u>Tedavi süresi:</u> • Gastroenterit: 7-10 gün (azitromisin kullanılıyorsa, 5 gün) • Bakteremi: 14 gün • Tekrarlayan enfeksiyonlar: 6 haftaya kadar	» Tedavi hem hastalık süresini kısaltmak hem de enfeksiyonun yayılmasını önlemek için endikedir. » Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik tedavisi başladıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa, dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli ve antibiyotik direnci aranmalıdır. » Etkili ART, <i>Shigella</i> enfeksiyonlarının nüks riskini azaltabilir.

<i>Campylobacter</i> spp.	Hafif hastalık (CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³) • Semptomlar birkaç günden fazla devam etmedikçe tedavi yok Hafif-orta düzeyde hastalık • Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saate bir veya • Azitromisin 500 mg/gün PO (Bakteriyemi olan hastalara önerilmez) Alternatif • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV veya • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV Bakteremik hastalarda florokinolona aminoglikozit eklenir. <i>Campylobacter</i> bakteremisi • Siprofloksasin 500-750 mg PO veya 400 mg IV 12 saatte bir + aminoglikozit <u>Tedavi süresi:</u> • Gastroenterit: 7-10 gün (azitromisin ile 5 gün) • Bakteriyemi: ≥14 gün • Tekrarlayan bakteriyemi: 2-6 hafta	» Endike ise oral veya IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik tedavisine başlandıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli veya antibiyotik direnci akla getirilmelidir. » Bakteremik hastalarda bir aminoglikozitin eklenmesi, kinolon direncinin ortaya çıkmasını önleyebilir » Etkili ART, <i>Campylobacter</i> enfeksiyonlarının sıklığını, şiddetini ve nüks ihtimalini azaltabilir
<i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonları	Hafif, ayakta hastalıklar için: Metronidazol 500 mg günde 3 kez PO 10-14 gün Ağır olgular için: Vankomisin 125 mg günde dört kez PO 10-14 gün	Tekrarlayan <i>C. difficile</i> enfeksiyonunda tedavi, HIV ile enfekte olmayan hastalarda olduğu gibidir.

Tablo 8.11. Sifiliz tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler
Sifiliz	Erken sifiliz (Primer, sekonder ve erken latent, edinsel sifiliz ≤ 1 yıl) • Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM (aynı seansta her iki kalçaya 1,2 milyon Ü) Penisilin alerjisi olanlar veya parenteral tedaviyi reddedenler • Doksisisiklin 200 mg/g (tek doz 200 mg veya 100 mg 2x1) PO 14 gün veya • Azitromisin 2 gr tek doz PO Geç latent (edinsel sifiliz >1 yıl veya bilinmeyen süre), kardiyovasküler veya gommatöz sifiliz • Benzatin penisilin G 2,4 milyon Ü IM (aynı seansta her iki kalçaya 1,2 milyon Ü), haftalık olarak 1., 8. ve 15. günler Penisilin alerjisi olanlar veya parenteral tedaviyi reddedenler • Doksisisiklin 200 mg/g (tek doz 200 mg veya 100 mg 2x1) PO 21-28 gün Nörosifiliz, oküler sifiliz ve aurikular sifiliz • Kristalize penisilin 18-24 milyon ü/gün, IV (3-4 milyon ü, 4 saatte bir, 10-14 gün) • Hospitalizasyon veya IV kristalize penisilin mümkün değilse + Seftriakson 1-2 gr/g, 10-14 gün + Prokain penisilin 1,2-2,4 milyon ü/gün ve probenesid 500 mg 4x1, 10-14 gün • Penisilin alerjisi varsa penisilin desensitizasyonu ve ardından birinci seçenek tedavi Gebelikte sifiliz • Evreye göre birinci seçenek tedavi, penisilin alerjisi varsa desensitizasyon ve ardından tedavi

Tablo 8.12. Bartonelloz tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
Bartonelloz	Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için ilk seçenek tedavi • Doksisisiklin 100 mg PO/IV 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg PO/IV 6 saatte bir Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için alternatif tedavi: • Azitromisin 500 mg/gün PO • Klaritromisin 500 mg PO günde iki kez	İlk tedaviden sonra (>3 ay) relaps görülürse, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ ise doksisisiklin veya makrolit ile uzun süreli baskılayıcı tedavi önerilmektedir

Tablo 8.13. Mycobacterium avium complex tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
MAC	Klaritromisin 2 X 500 mg PO + etambutol 15 mg/kg PO gün veya Azitromisin 500-600 mg + etambutol 15 mg/kg PO gün (ilaç etkileşimi veya klaritromisin tolere edilemediğinde) İleri düzeyde immünosüpresyon (CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³) varsa mikobakteriyel yük fazla (>2 log CFU /mL kan) ise veya birey etkili ART almıyorsa üçüncü veya dördüncü ilacın eklenmesi düşünülmelidir. Üçüncü veya dördüncü ilaç seçenekleri • RFB 300 mg/gün PO • Amikasin günlük 10-15 mg/kg IV veya Streptomisin 1 g/gün IV/IM • Moksifloksasin 400 mg/gün PO veya Levofloksasin 500 mg/gün PO Süre: • En az 12 aylık tedavi; MAC hastalığının belirtileri kaybolmuşsa (>6 ay) CD4 T lenfosit sayısı >100 hücre/mm³ ise tedavi kesilebilir	• Klaritromisin ve azitromisin duyarlılık testleri yapılmalıdır. • BYYS'de nonsteroit antienflamatuvar ilaçlar orta ve şiddetli semptomları olan hastalar için kullanılabilir. • BYYS belirtileri devam ederse, kısa süreli (4-8 hafta) sistemik kortikosteroidler (20-40 mg prednizolon) kullanılabilir.

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

İnsan immün yetmezlik virüsü ile enfekte bireylerde, sağlıklı kişilerde görülen tüm parazit enfeksiyonları görmek mümkündür. Ancak HIV enfeksiyonunun seyrinde bireyin immün durumu ile ilişkili olarak bazı parazit enfeksiyonlar “fırsatçı enfeksiyon” etkeni olarak ön plana çıkmaktadır. Serebral toksoplazma enfeksiyonu fırsatçı parazit enfeksiyonlar arasında ilk akla gelenlerden biridir. Bunu kriptosporidyum ile ilişkili enfeksiyonlar izlemektedir.

Hastanın yaşadığı coğrafi bölge ile ilişkili olarak *Plasmodium* (sıtma), *Leishmania*, *Trypanosoma* (Chagas hastalığı) ve *Isospora* (Cystoisosporiasis) türlerinin etken olduğu parazit enfeksiyonlar ön plana çıkabilir.

Serebral toksoplazmoz

Serebral toksoplazmoz (toksoplazma ansefaliti) HIV ile enfekte hastalarda görülen en önemli fırsatçı enfeksiyonlardan biridir; ülkemizde de sık rastlanmaktadır. Serebral toksoplazmoz genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucunda ortaya çıkar. Akut enfeksiyon oldukça nadir görülür. HIV ile enfekte bireylerde hayatı tehdit eden bir hastalıktır. CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olanlarda enfeksiyon riski yüksektir. CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan bireylerde nadiren klinik tablo oluşturur. Hastalığın tedavisi zor olup, hücre içi persistans nedeniyle uzun yıllar sonra bile relaps riski taşır. Ciddi olgularda hemiparezi, hayat boyu süren nöbete yatkınlık gibi kalıcı sekeller gelişebilir. Geçmişte AIDS tanımlayıcı hastalık olarak da karşımıza çıkan toksoplazma ansefalitinin görülme sıklığı, günümüzde ART'ye hastalığın erken döneminde başlanması nedeniyle belirgin olarak azalmış, prognozu düzelmiştir.

Klinik

Klinik belirtiler, serebral lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır. En önemli bulgular, baş ağrısı, motor güçsüzlük, fokal nörolojik kusurlar, konuşma bozuklukları ve duyu kayıplarıdır. Ateş ve konfüzyon erken dönemde en sık görülen bulgulardır. Olgular başka bulgu olmadan sadece epileptik nöbetler ya da psikiyatrik bulgularla da karşımıza çıkabilir. Menenjit bulguları nadir ve atipiktir. Ateşin eşlik ettiği baş ağrıları toksoplazma ansefaliti açısından şüphe uyandırmalıdır.

Oldukça nadir görülen ancak önemli olan diğer bir klinik tablo ise koryoretinittir. En önemli bulgusu görme bozukluğudur.

Tanı

Serebral toksoplazmoz genellikle CD4 T hücresi sayısı ≤ 100 hücre/mm³ olan bireylerde görülür. Bu olgularda fokal nörolojik kusur veya nöbet görülmesi durumunda hemen kraniyal BT veya MRG yapılmalıdır; MRG lezyonları görüntülemeye BT'den daha duyarlıdır. Bakteriyel apseler ve santral sinir sistemi lenfoması ve toksoplazmoz ayırt etmek zor olabilir. Görüntülemeye, kortekste gri cevherde ya da bazal gangliyonlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyonun görülmesi tipiktir; olguların üçte birinde lezyon tek olabilir. Nadiren hemoraji görülür. Radyolojik olarak saptanan lezyonların tümünde toksoplazma akla gelmelidir; ancak birden fazla lezyon varsa toksoplazmoz

tanısı daha olasıdır. Pozitron emisyon tomografi veya tek-fotonlu emisyon BT, toksoplazma ansefalitini lenfomadan ayırmada yardımcı olabilir. Ancak hiç bir görüntüleme tetkiki tam olarak özgül değildir.

Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ansefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır. Tedaviye yanıt tanıyı destekler. Tedaviden önce beyin biyopsisi yapılması zorunlu değildir.

Tedaviye rağmen bir hafta içinde hastanın kliniğinde bir düzelme gözlenmiyorsa, en kısa sürede BT eşliğinde stereotaksik iğne biyopsisi yöntemi ile beyin biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin hematoksil-eozin boyaması ile *T. gondii* saptanabilir; immünoperoksidaz boyama yöntemi kullanıldığında duyarlılık artar.

Radyolojik olarak serebral toksoplazmoz destekleyen kontrast tutulumlu birkaç lezyon varsa BOS incelemesine gerek yoktur. Çünkü BOS incelemesinde orta derecede bir hücre ve protein artışı dışında bir bulgu saptanmaz. Ancak BOS incelemesi görüntülemeye benzer görüntü oluşturan diğer olası patojenlerin dışlanması açısından faydalı olabilir. Beyin omurilik sıvısında PZR'nin negatif olması toksoplazma olasılığını dışlamaz.

Serebral toksoplazmozlu olguların % 97'sinde toksoplazma Ig G antikoru pozitif; negatif sonuç klinisyeni toksoplazmozdan uzaklaştırır.

Tedavi

Serebral toksoplazmozun tedavisi Tablo 8.14'te gösterilmiştir. Tedavi başarısı tedavinin ilk 14 günü içindeki klinik düzelme ile değerlendirilebilir. İki haftalık tedavi sonunda iyileşme görülmeyen olgularda toksoplazmoz tanısından uzaklaşılır.

Akut tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlanan toksoplazma ansefaliti olgularında tedavi süresi en az 6 haftadır; hastalığın seyrine göre tedavi süresi uzatılabilir. Tedavi süresince hemogram, kan glikoz düzeyi, transaminazlar ve böbrek fonksiyonları haftada en az 3 kez takip edilmelidir.

Profilaktik olarak önerilmemekle birlikte, nöbet geçiren olgulara toksoplazmoz tedavisi süresince devam edilmek üzere antikonvülzan tedavi başlanmalıdır. İntrakraniyal basınç artışı veya yoğun ödem durumunda kısa bir süre steroid tedavisi (8 mg deksametazon 6-8 saatte bir) uygulanabilir.

Durumu stabil olan olgularda kontrol MRG'nin en erken tedavinin ikinci haftasından sonra yapılması önerilmektedir. Tedavinin dördüncü haftasından sonra lezyonlarda belirgin gerileme gözlenmeye başlanır.

Antiretroviral tedavi almayan vakalarda en kısa sürede ART başlanmalıdır. Toksoplazmoz tanısı alındıktan 2-3 hafta sonra ART başlanan olgularda AIDS'e ilerleme ve ölümlerin ART başlanmayan olgulara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Toksoplazma ansefaliti ile ilişkili BYYS oranı %5'in altındadır. Bu tür olguların çoğunda lezyon sayısı, büyüklüğü ve lezyon çevresindeki ödemde artış şeklinde paradoksal bir kötüleşme olabilir. ART düzenlenirken alerjik reaksiyon potansiyeli olan ilaçlar (NNRTI, DRV) tercih edilmemelidir.

Profilaksi

Temasin önlenmesi

Toksoplazma IgG negatif olgulara, parazite maruz kalmamaları için gerekli eğitimlerin verilmesi şarttır. Bu bağlamda az pişmiş veya çiğ et tüketiminden ve immün yetmezlik durumu ortadan kalkıncaya kadar kedi dışkısı ile temas etmekten kaçınmaları önerilir.

Primer profilaksi

Toksoplazma IgG pozitif, CD4 T hücresi ≤ 100 hücre/mm³ olan tüm olgulara primer profilaksi önerilir. Profilakside seçilecek ilaç ağızdan TMP-SMZ (1x 960 mg/gün) şeklindedir; bu ilaca alerji bulunması durumunda desensitizasyon uygulanmalıdır. CD4 T hücresi sayısı 3 ay süreyle ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde seyrettiğinde profilaksi güvenle kesilebilir.

Baskılama tedavisi /sekonder profilaksi

İmmün düzelme sağlanamayan serebral toksoplazmozlu olgularda, ömür boyu baskılama tedavisi veya sekonder profilaksi uygulanması gerekmektedir. Akut tedaviyi takiben uygulanan baskılama tedavisinde ilaç dozları tedavi dozunun yarısı olarak önerilmektedir. Primetamin kemik iliği toksisitesi nedeniyle, klindamisin ise kan beyin bariyerini yeterli düzeyde geçemediği için profilakside pek tercih edilmez.

Tablo 8.14. Serebral toksoplazmoz tedavisi¹

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	Primetamin	İlk gün 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Sülfadiyazin	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Primetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Klindamisin	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
	veya TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir

Alternatif tedavi	veya Pirimetamin + Atovakon + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile) 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	veya Sülfadiazin + Atovakon	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	veya Pirimetamin + Azitromisin + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 1 x 900-1200 mg/gün PO 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.

¹Aynı öneriler koryoretinitin tedavisi için de geçerlidir.
1 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Trimetoprim sülfametoksazol sekonder profilakside çok etkili olmamasına rağmen kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilen ilaçtır ve 1 x 960 mg/gün dozunda önerilir. CD4 T hücresi sayısı 6 aydan uzun süre ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde seyrettiğinde sekonder profilaksi güvenle kesilebilir. Ancak profilaksi kesilmeden önce MRG kontrolü yapılmalıdır; MRG'de lezyon görülmesi durumunda CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ bile olsa nüks gözlenebileceğinden, bu olgularda lezyon kaybolana kadar profilaksiye devam edilebilir.

İzosporoidoz (İzosporiyazis)

İzosporoidoz, tüm dünyada görülebilirse de tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır. HIV ile enfekte olgular gibi immün sistemi baskılanmış olgularda kronik hastalık yapma riski yüksektir. Enfeksiyon parazitin ookistleri ile kontamine olmuş su ve gıdalarla bulaşır. Vücuda giren parazit ince barsaklarda enterositleri invaze eder.

Klinik

En sık saptanan bulgu bol sulu ve kansız ishaldir. İshale karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve subfebril ateş eşlik edebilir. İshal bol miktarda ve uzun sürelidir. Ağır olgularda ciddi dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, malabsorpsiyon ve kilo kaybına neden olur. İzosporiyazis ile ilişkili akalküloz kolesistit /kolanjiyopati ve reaktif artrit bildirilmiştir.

Tanı

Tanı dışkı örneklerinde *Isospora* ookistlerinin saptanması ile konur. Ookistlerin şeffaf olması nedeniyle doğrudan incelemede görülmesi mümkün değildir; modifiye asidorezistan, oramin-rodamin, laktofenol pamuk mavis ve safranin boyama yöntemleri ile görülebilir.

Korunma

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde hastalıktan korunmak için kontamine olma ihtimali olan gıda ve suları tüketmekten kaçınılmalıdır. HIV ile enfekte bireylerde TMP-SMZ (160/800 mg) profilaksisinin izosporiyaza karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. Parazitin endemik olduğu bölgelere seyahat edecek kişilere seyahat süresince TMP-SMZ (160/800 mg) tablet ile profilaksi uygulanması önerilebilir.

Tedavi

Klinik değerlendirme ile olgulara gerekli miktarda sıvı elektrolit ve beslenme desteği uygulanmalıdır. Özgül tedavide TMP-SMZ 160/800 mg tabletin 10 gün boyunca ağız yoluyla günde 2-4 kez kullanılması önerilmektedir. Persistan olgularda tedavi süresi 3-4 haftaya kadar uzatılabilir. Malabsorpsiyonu olan olgularda TMP-SMZ'nin IV yolla uygulanması gerekir.

Sülfonamit alerjisi olan ya da tedaviye yanıt alınamayan olgularda pirimetamin (50-75 mg/gün) + folinik asit (10-25 mg/gün) denenebilir. İkinci seçenek 7 gün süreyle günde iki kez 500 mg siprofloksasin tablet kullanılmasıdır. CD4 T hücresi sayısı <200 hücre/mm³ olan olgularda TMP-SMZ ile uygulanan PCP profilaksisi izospora için de yeterli korumayı sağlar.

Kriptosporidoz

Kriptosporidoz fekal-oral yolla bulaşan paraziter bir barsak hastalığıdır. Etken bir protozoa olan *Cryptosporidium parvum*'dur. Tüm dünyada yaygın olarak görülebilen önemli bir ishal etkenidir. En önemli kaynağı, hayvanlar, kontamine su ve gıdalardır. Sağlıklı bireylerde ve CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olan HIV ile enfekte bireylerde ishal birkaç gün sürer; CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olan HIV ile enfekte olgularda ise ciddi sıvı ve elektrolit kaybına neden olan kronik ishal nedenidir. Kriptosporidyuma bağlı kronik ishal AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır.

Klinik

Hastalık dehidratasyon ve ölüme neden olabilecek boyutta ciddi sıvı ve elektrolit kaybına yol açabilen sulu ishal ile seyreder. Dışkılama sayısı günde yirmiye kadar ulaşabilir. Tenesmus sık görülür; bulantı ve kusma da eşlik edebilir. Genellikle ateş gözlenmez. Nadiren safra yolları etkilenir ve kolestaz görülebilir. Pankreatit de olasıdır.

Tanı

Dışkı örnekleri laboratuvara gönderilirken, klinik şüphe ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Aksi takdirde *Cryptosporidia*'nın gözden kaçması olasıdır. Tanı dışkının modifiye asidorezistan boyama ile incelemesinde ookistlerin veya gastrointestinal biyopsi örneklerinde parazitin intrasellüler evrelerinin gösterilmesi ile konulmaktadır. Laboratuvarın olanakları dâhilinde tanıda, dışkıda antijen arayan ELISA kitleri, IFA, Western blot ve salgınlar sırasında genotiplendirme amacına hizmet eden PZR testleri de kullanılabilir.

Tedavi

Etkinliği gösterilmiş özgül bir tedavisi yoktur. İmmün durumu iyi olan bireylerde ishal kendini sınırlar. Bu nedenle ART ile immün durumun düzeltilmesi tedavinin ilk basamağıdır. Yeterli hidrasyonun

sağlanması, antiretroviral ilaçların absorpsiyonunun sağlanabilmesi için loperamit ile ishali azaltan semptomatik tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Günümüzde antiretroviral tedaviye HIV enfeksiyonunun erken döneminde başlanması ve antiretroviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin yüksek olması nedeniyle olgu sayıları geçmiştekine göre daha az olmakla beraber, fungal enfeksiyonlar halen en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan fırsatçı enfeksiyonlar arasındadır. Bunu etkileyen faktörlerden en önemlisi CD4 T lenfosit sayısıdır.

Pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PCP)

İnsidansı geçmiştekine göre dramatik olarak azalmakla beraber, HIV ile enfekte kişilerde sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur ve HIV ile ilişkili mortalitenin de önemli bir sebebidir. Nefes darlığı, ateş ve nonprodüktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi gelişmesinde en temel risk faktörü immünosüpresyon düzeyidir; hastalık CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda son derece ender (tüm PCP olgularının %5'inden az) görülür. CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması, daha önce PCP geçirilmiş olması, ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü ve plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması, PCP için risk faktörü kabul edilmektedir.

Klinik

Haftalar, aylar içinde gelişen subakut bir başlangıç vardır. Fizik muayene bulgusu yoktur ya da nadiren ral duyulur; takipne, taşikardi saptanabilir. Pürülan sekresyon beklenmez. En sık görülen radyografik özellik, bilateral interstisyel ve asiner infiltrasyonlardır. Nodüler opasiteler, lenfadenopati ve plevral efüzyon bulunması, PCP ön tanısı ihtimalini azaltan radyografik bulgulardır. Hatta bazı olgularda akciğer radyografisinde herhangi bir infiltrasyon olmayabilir. Yukarıdaki yakınmaların bulunduğu hastalarda akciğerin difüzyon kapasitesinin düşmesi, PCP düşündürülen en önemli özelliktir. HIV enfeksiyonu ileri evrede olan hastalarda ekstrapulmoner tutulumlar da görülebilir.

Tanı

Hastalığın tanısı, solunum sisteminden alınmış değişik örneklerde mikroorganizmaların gösterilmesiyle konulur. Non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle, en sık provoke balgam kullanılmaktaysa da, bu örneğin tanıdaki duyarlılığının değişken (%55-92) olması nedeniyle, bronkoalveoler lavaj sıvısında PZR ile etkenin aranması, yüksek tanısal verim sağlamanın yanı sıra mikroorganizmanın miktarının da belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Pneumocystis jirovecii'nin tanı ve izleminde serum LDH düzeyinin de sınırlı kullanım alanı vardır. Özgüllüğü düşük olmakla birlikte, serum LDH düzeyi, PCP'li hastaların yaklaşık %90'ında yüksektir. Ayrıca, PCP tanısıyla tedavi uygulanan bir hastada LDH düzeylerinin yükselmesi, kötü prognoz belirtisi olabilir.

Tedavi

Tedaviye ilişkin öneriler Tablo 8.15'te yer almaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite %15-20 düzeyinde bulunmaktadır. Tanının gecikme ihtimali bulunuyorsa tedaviye ampirik olarak başlanabilir.

Tablo 8.15. Pneumocystis jirovecii pnömonisinin tedavisi

İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

Not: Başvuru sırasında PaO_2 düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla yángısal süreçlerin artması sonucunda solunum yetmezliği gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye, vücut ağırlığına bakılmaksızın 80 mg prednizolon eklenmeli ve bu tedaviye azalan dozlarda 21 gün devam edilmelidir.

Profilaksi

Pneumocystis jirovecii'nin insandan insana bulaşma riski vardır; bu nedenle, yararına ilişkin kesin kanıt olmamakla birlikte, PCP'li hastaların bağışıklığı baskılanmış başka hastalarla aynı odada yatırılması önerilmemektedir. CD 4 T lenfosit düzeyi ≤ 200 hücre/mm³ olan hastalarda normal değerler sağlanıncaya kadar profilaksiye devam edilmelidir.

Tablo 8.16. Pneumocystis jirovecii için kemoprofilaksi amacıyla kullanılan ilaçlar

1. Seçenek	TMP-SMZ günde tek doz PO ya da çift doz PO
2. Seçenek	TMP-SMZ haftada üç kez tek tablet PO veya Dapson günde bir defa 100 mg PO veya 50 mg tb 2x1 PO veya Dapson günde 50 mg PO + haftada bir primetamin 50 mg PO + haftada bir lökoverin 25 mg PO veya Dapson haftada bir 200 mg PO + primetamin 75 mg PO + lökoverin 25 mg PO veya Aerozolize pentamidin ayda bir 300 mg veya Atovakon günde 1500 mg PO
3. Seçenek	Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin (10 mg) günde bir PO

Not:

1. Bazal CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olup, ART başlandıktan sonra artarak en az üç ay süreyle ≥ 200 hücre/mm³ olunca primer profilaksi kesilebilir.
2. Birey PCP için tedavi gördükten sonra sekonder profilaksi uygulanması önerilmektedir. Sekonder profilakside TMP-SMZ günde tek doz ya da çift doz kullanılmalıdır.
3. CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ iken PCP gelişirse, ART ile CD4 T lenfosit sayısındaki artış yanıtına bakılmaksızın profilaksi yaşam boyu sürdürülmelidir.

Aşağıdaki durumlarda PCP için primer profilaksi yapılması önerilmektedir:

- » CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olanlar
- » Orofaringiyal kandidiyaz saptananlar
- » CD4 T lenfosit yüzdesi <% 14 olanlar
- » CD4 T lenfosit sayısı >200 ve <250 hücre/mm³ olan ve CD4 T hücresi takibi üç ay ara ile yapılamayacak kişiler

Tablo 8.16'da kemoprofilaksi için kullanılan ilaçlar özetlenmiştir. Toksoplazmoz profilaksisi veya tedavisi için primetamin/sülfadiyazin veya TM-SMZ alanlarda PCP için ek profilaksi gerekmez.

Kandidiyaz

HIV ile enfekte kişilerde mukokütanöz kandidiyaz, orofaringiyal, özofageal ve vulvovaginal kandidiyaz olmak üzere 3 formda görülür. Etken genellikle *Candida albicans*'tır. Mukokütanöz kandidiyaz önlemenin en temel yolu, etkin ART ile HIV RNA düzeyini azaltıp, zemindeki immün yetmezliği düzeltmektir. Sigarayı bırakmak, ağız hijyenine özen göstermek, gereksiz antibiyotik, steroid ve spesifik antifungal kullanımından kaçınmak da kandidiyazın ortaya çıkma ihtimalini azaltır.

Klinik

Orofaringiyal kandidiyazda tipik ağırlı beyaz plaklar görülür. Kandida özefajitinde en sık (%95) ortaya çıkan yakınma yutkunma güçlüğüdür. Farinkste de lezyonlar gözlenebilir. HIV pozitif bir hastada orofaringiyal kandidiyazın yanında yeni gelişmiş yutma güçlüğü yakınması orofaringiyal kandidiyaz için önemli bir göstergedir. Vulvovaginal kandidiyazda beyaz renkli, peynir kıvrıntısı şeklinde akıntı görülebilir.

Tanı

Lezyonlardan alınan örnekte etkenin doğrudan gösterilmesi, kültürde izolasyonu ya da histopatolojik inceleme ile tanı konulur. Tedaviye dirençli olgularda antifungal duyarlılık testleri yapılarak tedavi gözden geçirilmelidir.

Tedavi

Tedavi planı klinik duruma göre yapılmalıdır. (Tablo 8.17)

Tablo 8.17. Kandidiyaz tedavisi			
Klinik durum	İlk tercih	Alternatif	Diğer
Orofaringiyal kandidiyaz	Flukonazol 150-200 mg/gün	İtrakonazol günde 1-2 kez 100-200 mg	Nistatin gargara lokal olarak etkindir
Özefajit	Flukonazol (400 mg/gün)	İtrakonazol (200 mg/gün)	Dirençli olgularda vorikonazol ya da ekinokandin ¹
Vulvovaginal kandidiyaz	Flukonazol 300-400 mg/gün	Dirençli olgularda antifungal duyarlılık testine göre tercih yapılmalıdır	

¹Dirençli olgularda posakonazol (2 x 400 mg) veya vorikonazol (6 mg yükleme dozunu takiben 3 mg/gün) veya kaspofungin (70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg/gün) veya anidulafungin (200 mg yükleme dozunu takiben 100 mg/gün).

Profilaksi

Profilaksi, mukokütanöz kandidiyaz riskini azaltabilmesine rağmen sağkalım üzerinde etkili değildir. Uzun süreli flukonazol gibi antifungal kullanımının direnç ve inatçı enfeksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir. Nadir görülen mukokütanöz kandidiyaz kolayca tedavi edilebilmektedir. İlaç direnci, ilaç etkileşimleri, ilaç toksisitesi ve maliyet nedeniyle HIV enfeksiyonunda kandidiyaz için primer ve sekonder profilaksi önerilmemektedir.

Kriptokokkoz

Kriptokok türlerinin neden olduğu bir hastalık olan kriptokokkoz, özellikle HIV enfeksiyonu başta olmak üzere genellikle immünitesi baskılanmış bireylerde görülen bir mantar enfeksiyonudur.

Klinik

Santral sinir sistemi enfeksiyonu kriptokok enfeksiyonlarının en sık tutuluş yeridir ve aynı zamanda en sık ölüm nedenidir. Santral sinir sistemi kriptokokkozu subakut menenjit veya meningoansefalit şeklinde olup, sıklıkla sinsi başlangıçlıdır. Hastalarda belirtiler haftalardır, aylardır (1-120 gün) var olabilir. En sık görülen belirti iki taraflı ve yaygın baş ağrısıdır. Bunun dışında ateş, kraniyal sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı gibi belirti ve bulgular görülebilir. Olguların %35'inde ateş olmayabilir, %8-25'inde nöbetler görülebilir. Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda vardır.

Pulmoner tutulum görülme sıklığı açısından santral sinir sistemi enfeksiyonunun ardından ikinci sıradadır. Asemptomatik kolonizasyondan solunum yetmezliğine neden olabilen pnömoniye kadar geniş dağılımda olabilir; klinik tablonun şekillenmesinde hastanın immün durumu önemli rol oynamaktadır. İmmün sistemi sağlam bireylerde pulmoner hastalık %30 oranında asemptomatik seyredebilir. Pulmoner kriptokokkozda öksürük, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, nefes darlığı, gece terlemesi olabilmekte, belirtiler özgül olmadığından tanı gecikebilmektedir.

Deri, enfeksiyonun en sık görüldüğü üçüncü bölgedir. Kriptokokkal menenjitli olguların yaklaşık %5'inde deri tutulumu görülebilmektedir. Deri tutulumu sıklıkla kan yolu ile yayılımın ardından sekonder olarak görülmektedir. Papül, vezikül, cilt altı apse, plak, sellülit, purpura, akne, drene olan sinüs, ülser, bül gibi birçok lezyon görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık papül ve ortası ülserleşmekte olan makülopapül şeklindeki lezyonlar görülmektedir. Bazı lezyonların benzerliği nedeni ile hastalar yanlışlıkla molluskum kontagiyozum, bazal hücreli karsinom, akne vulgaris tanıları alabilmekte, bundan dolayı da tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir.

Kriptokoksik menenjitli olguların yaklaşık yarısında oküler belirti ve bulgular görülmektedir; en sık rastlanan bulgular oküler felçler ve papilödemdir. Görme kaybı optik sinirin infiltrasyonuna veya serebral ödem nedeniyle intrakraniyal basıncın artıp, oftalmik artere baskı yapmasına bağlı olabilir. Koroidit, endoftalmit tabloları da görülebilir.

Tanı

Kriptokok enfeksiyonu olan olgudan elde edilen klinik örneklerin sıvı ise santrifüj edilmeleri ve Çini mürekkebi veya nigrosin ile boyanmaları gerekir. Çini mürekkebi ile boyamada siyah zeminde

kapsülün boyayı almaması nedeni ile beyaz tomurcuklanmış yapılar şeklinde görülürler. Bu yöntem sayesinde kriptokoksik menenjitli olan olguların %90'ından fazlasına tanı koyabilmek mümkündür. Kesin tanı için kültür gereklidir. Kriptokokal polisakkarit antijenini serumda veya BOS'da saptamaya yönelik testler olan lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri de kullanılabilir.

Tedavi

Tedavi hastalığın her dönemi için farklılıklar göstermektedir. (Tablo 8.18)

Tablo 8.18. Kriptokokkoz tedavisi	
İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV

*Flusitozine intolerans varsa sadece amfoterisin B preparatları kullanılabilir.

Bağıışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu gelişme riski nedeniyle bu hastalar dikkatli izlenmelidir. Bazı kaynaklarda ART'nin kriptokok enfeksiyonu için tedavi başlanmasından dört hafta sonrasına kadar ertelenmesinin BYYS riskini, buna bağlı komplikasyonları ve ölüm riskini azalttığı belirtilmektedir.

Histoplazmoz

Histoplazmoz, *Histoplasma capsulatum*'un etken olduğu bir enfeksiyondur. Amerika, Afrika, Asya ve Avustralya'da görülen bu enfeksiyon daha çok ABD ve Güney Amerika'da endemiktir. Ülkemizde nadir olgular bildirilmiştir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde yaşamak, bu enfeksiyonun gelişimi için bir risk faktörüdür. Bu bölgelerde histoplazma için bakılan serolojinin pozitif ve CD4 T lenfosit sayısının ≤ 150 hücre/mm³ olması, diğer risk faktörleridir. CD4 T hücresi sayısı ≥ 150 hücre/mm³ olan hastalarda izole akciğer enfeksiyonu yaparken, sayının daha düşük olduğu ileri dönem hastalarda yaygın hastalık yapar.

Koksidiyoidomikoz

Coccidioides immitis'in etken olduğu, Amerika Birleşik Devletleri'nin orta ve güney bölgeleriyle Güney Amerika'da endemik olan bir enfeksiyondur. Akciğer, iskelet sistemi, SSS, cilt tutulumu ve yaygın hastalık tabloları görülebilir. Yaygın hastalık ciddi seyirlidir ve yaşam boyu antifungal ilaçlarla baskılama tedavisi yapılmasını gerektirir.

Aspergilloz

İnvaziv pulmoner aspergilloz, AIDS'de, bağışıklığın baskılandığı diğer durumlara göre daha ender görülür. Bunun nedeni, *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı gelişen yanıtta nötrofil ve makrofajların daha ön planda görev almalarıdır. Genel olarak CD4 T hücresi sayısı $<50/\text{mm}^3$ olan ya da zidovudin ve kotrimoksazol gibi ilaçlara bağlı nötropeni gelişen ya da kortikosteroid kullanan olgularda görülür.

Klinik

Akciğerin en sık rastlanan tutuluş şekilleri invaziv parankimal aspergilloz ve trakeobronşiyal aspergillozdur. Trakeobronşiyal aspergilloz temel olarak bronş duvarını tutar; ancak bağışıklık sisteminin ileri derecede baskılandığı olgularda ilerleyerek parankim invazyonuna neden olabilir. Daha ender olarak, geçirilmiş *P. jiroveci* pnömonisi alanlarında aspergilloma gelişebilmekte ve antifungal tedavi uygulanmasına karşın doku invazyonu yapabilmektedir.

İnvaziv aspergillozda en sık görülen belirtiler olan öksürük ve ateş genellikle sinsi seyirlidir (tanıdan önce ortalama süre 1-3 ay). Fungusun anjiyoinvaziv özelliği nedeniyle, akciğerlerde pnömoni ile birlikte infarkt alanları gelişmektedir ve bu, radyografilere konsolidasyon alanları ve nodüler opasitelerin yanı sıra gelişen kaviter lezyonlar olarak yansımaktadır.

Tanı

Tüm AIDS'li olguların %4'ünde solunum yollarında *Aspergillus* kolonizasyonu saptandığından, kesin tanı için biyopsi örneklerinde doku invazyonunun gösterilmesi gerekmektedir. Diğer yandan, bronkoskopik biyopsinin tanı duyarlılığının düşük olması ve bu hastalarda sıklıkla solunum yetmezliği ya da trombositopeni gibi nedenlerle bronkoskopik biyopsi alınmasından çekinilmesi ve açık akciğer biyopsisi ya da video yardımcı göğüs cerrahisinin her merkezde her hastaya uygulanamaması nedeniyle, tanı çoğu zaman solunum salgılarının fungal kültür sonuçlarına dayandırılmaktadır. Bu inceleme yönteminin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, sonuçlar mutlaka klinik ve radyografik bulguların ışığında değerlendirilmelidir.

Erken tanıda, serumda *Aspergillus* galaktomannan antijeninin aranması, nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığı oldukça düşük olduğundan güvenilir değildir. Ayrıca, yüksek rezolüsyonlu BT'de çevresinde halo bulunan nodüler lezyonların saptanması yönlendirici olabilmektedir.

Tedavi

HIV ile enfekte bireylerde aspergillozun tedavisi, HIV ile enfekte olmayanlar ile aynıdır.

Kaynaklar

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. Jan 2014;58(1):1-10.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. Ann Intern Med. Nov 20 2007;147(10):725-729.
3. CDC Fungal diseases: [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Kasım 2018).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Notes from the field: repeat syphilis infection and HIV coinfection among men who have sex with men—Baltimore, Maryland, 2010–2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Aug 16 2013;62(32):649-650.

5. Centers for Disease Control, Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening--four laboratories, New York City, 2005-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Aug 15 2008;57(32):872-875.
6. Centers for Disease Control, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 12 2012;61(40):816-819.
7. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. J Natl Cancer Inst. 2009;101(16):1120-30.
8. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. May 2010;31(5):431-455.
9. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;35(5):435-45.
10. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2016 Aug;22 Suppl 4:S63-81.
11. Dubrow R, Qin L, Lin H, et al. Association of CD4+ T-cell Count, HIV-1 RNA Viral Load, and Antiretroviral Therapy With Kaposi Sarcoma Risk Among HIV-infected Persons in the United States and Canada. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;75(4):382-90.
12. EACS Guidelines Version 9.0. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 25 Ekim 2018).
13. Erişkin bağışıklama rehberi, 2016. HIV ile enfekte hastalarda aşılama. S:64-65. ekmud.org.tr/rehberler/1-ekmud-rehberleri. (8 Kasım 2018)
14. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7. Art. No.: CD009012. DOI: 10.1002/14651858.CD009012.pub3.
15. Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40(2):169-74.
16. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Toxoplasma gondii Encephalitis (Last updated July 25, 2017) [Bağlantı için tıklayın](#). (8 Kasım 2018).
17. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. Ophthalmology. 2010;117(11):2152-61 e2151-2152.
18. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. JEADV 2014;28(12):1581-93.
19. Kaya O. Kriptokok enfeksiyonları. BAMÇAG Bülteni, Kasım 2011, 2:D51-56.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. Mar 1 2007;44. Suppl 2:S27-72.
21. Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. New Eng J Med. 2007;357(13):1352-53.
22. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 25 Ekim 2018).
23. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H, Centers for Disease Control, Prevention. Primary and secondary syphilis--United States, 2005-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 9 2014;63(18):402-406.
24. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy C. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):255-73.
25. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):1963-1973.

26. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. Apr 2013;108(4):478-498.
27. UCSF HIV/AIDS Division at SFGH. Positive Health Program and University of California, San Francisco. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 8 Kasım 2018)
28. USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Summary [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 8 Kasım 2018)
29. Ünal S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 3. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014;115-137
30. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers-United States, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(26):661-6.
31. Viscidi RP, Khanna N, Tan CS, et al. JC virus antibody and viremia as predictors of progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. Clin Infect Dis. 2011;53(7):711-5.
32. Volberding Paul A., Sande Merle A., Lange Joep, Greene Warner C. Global HIV/AIDS Medicine, 2008; 309 ve 376.
33. Workowski KA, Bolan GA, with the Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. Jun 5 2015;64(RR-03):1-137.

BÖLÜM IX

TEMAS ÖNCESİ VE TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

Bölüm Editörü

Deniz Gökengin

Yazarlar

Deniz Gökengin

Figen Sarıgül Yıldırım

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ

Temas öncesi profilaksi, TDF ve FTC kombinasyonunun erkeklerle seks yapan erkekler ve heteroseksüel kadın ve erkekler tarafından her gün düzenli olarak kullanılması ile HIV bulaşının önlenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Bu uygulamanın damar içi madde kullanan bireylerde de etkin olduğu gösterilmiştir. Food and Drug Administration tarafından 2012 yılında TDF+FTC karma preparatının TÖP amacıyla kullanımı onaylanmıştır. Ülkemizde bu preparat TÖP’de kullanılmak üzere lisanslı olmamakla birlikte, farklı yollarla ilacı temin edip TÖP amacıyla kullanan bireyler olması nedeniyle bu konuya kısaca değinilecektir. Temas öncesi profilaksi HIV edinme riski olan bazı özel kişilere önerilmektedir. Bu kişiler Tablo 9.1’de listelenmiştir.

Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler

Tablo 9.1. Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler		
Erkeklerle seks yapan erkekler	Heteroseksüel kadın ve erkekler	Damar içi madde kullananlar
HIV pozitif cinsel partner	HIV pozitif cinsel partner	Madde kullanan HIV pozitif partner
Yakında geçirilmiş bakteriyel CYBE	Yakında geçirilmiş bakteriyel CYBE	Enjeksiyon gereçlerinin paylaşımı
Çok sayıda cinsel eş	Çok sayıda cinsel eş	Yakında madde kullanımı için tedavi görmüş ancak halen enjeksiyona devam ediyor
Tutarsız kondom kullanımı ya da kondom kullanımı yok	Tutarsız kondom kullanımı ya da kondom kullanımı yok	
Para karşılığı seks	Para karşılığı seks	
Yüksek prevalanslı bölge	Yüksek prevalanslı bölge	

Klinik değerlendirme

1. HIV testi ile kişinin HIV pozitif olmadığı belgelenmelidir.
2. Akut HIV enfeksiyonunu düşündürecek öykü ve belirti/bulgu olmamalıdır.
3. TÖP kullanımını engelleyecek herhangi bir kontrendikasyon (böbrek işlev bozukluğu, osteoporoz gibi) bulunmamalıdır.
4. Hepatit B serolojisi istenmeli; negatifse kişi aşılanmalıdır. HBV enfeksiyonu varsa, bu TÖP kullanımı

için bir kontrendikasyon oluşturmaz; ancak bu durumda kişi hepatit tedavisi açısından uygun şekilde izlenmelidir.

5. Kişinin sabit eşi varsa ona ait bilgiler sorgulanmalıdır.
6. Kişi, barınma olanakları, madde kullanımı, zihinsel sağlık, aile içi şiddet açısından sorgulanmalıdır.
7. Başvuran birey yan etkiler, tedaviye uyumun önemi, serokonversiyon belirtileri, kondom kullanımı açısından değerlendirilmelidir.

Temas öncesi profilakside kullanılan ilaç rejimleri

Etkinliği kanıtlanmış iki rejim bulunmaktadır:

1. Günlük TDF+FTC

- Cinsel aktivite devam ettiği müddetçe kullanılmalıdır.
- Kullanım şekli:
 - i. Her gün ağızdan 1 tablet

2. Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC

- Sadece erkeklerle seks yapan ekeklere kullanılması önerilir.
- Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanlar için uygun bir rejimdir.
- Bu rejimi kullananların haftada 7 tableti aşmamaları gerekmektedir.
- Kullanım şekli
 - i. Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce ağızdan 1 tablet
 - ii. Cinsel ilişkiden 24 saat sonra ağızdan 1 tablet
 - iii. İlk kullanımdan 48 saat sonra ağızdan 1 tablet

Temas öncesi profilakside izlem

1. İzlem mutlaka HIV alanında deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.

2. İlaçlar en fazla 3 aylık reçete edilmelidir.

3. Her 3 ayda bir aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilir

- HIV testi
- Akut enfeksiyon açısından değerlendirme
- Yan etkilerin değerlendirilmesi
- Gebelik testi
- Tedaviye uyumun değerlendirilmesi
- 90 günlük ilaç reçete edilmesi

4. Ek olarak yapılması gereken değerlendirmeler

- 6. ve 12. aylarda
 - i. cinsel yolla bulaşan hastalıklar için tarama
 - ii. böbrek işlevinin değerlendirilmesi
- 12. ayda TÖP'ye devam etme gereksiniminin değerlendirilmesi

5. Akut HIV enfeksiyonunu düşündürecek belirti/bulgu ortaya çıkması ya da HIV testinin pozitif bulunması durumunda TÖP hemen kesilmeli ve kişi ileri testler için ilgili birime yönlendirilmelidir.

TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

HIV negatif olan bir bireyin, HIV ile enfekte olan veya olma olasılığı bulunan bir kişiyle ya da bu kişiye ait çeşitli vücut sıvıları ile doğrudan teması, HIV ile enfekte olmasına neden olabilir. Bu tür temaslarda, temasın niteliği değerlendirilerek, bulaşma riskinin yüksek olduğu belirlendiği takdirde antiretroviral ilaçlarla profilaksi yapılması mümkündür. Temasın tipine göre HIV bulaşı açısından risk düzeyleri Tablo 9.2'de gösterilmiştir. Kontamine olma olasılığı bulunan vücut sıvıları ile mesleki ve mesleki olmayan temaslarda temas türüne göre profilaksi önerileri sırasıyla Tablo 9.3 ve Tablo 9.4'te yer almaktadır.

Tablo 9.2. Temasın tipi ve HIV bulaşı açısından riski

Bulaş Yolu	Enfekte Kaynak ile Her 10.000 Karşılaşma için Risk
Kan transfüzyonu	9.250
Enjeksiyon iğnesi paylaşımı	67
Anal cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	50
Perkütan yaralanma	30
Penil-vajinal cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	10
Anal cinsel ilişki (verici olana) ¹	6,5
Penil-vajinal cinsel ilişki (verici olana) ¹	5
Mukozaya bulaş	3
Oral cinsel ilişki (alıcı olana) ¹	1
Oral cinsel ilişki (verici olana) ¹	0,5
Isırma ²	İhmal edilebilir
Tükürme ²	İhmal edilebilir
Vücut sıvılarının sıçraması (semen, tükürük dahil) ²	İhmal edilebilir
Seks oyuncaklarını paylaşma ²	İhmal edilebilir

¹Kondomsuz cinsel temas

²Bulaş teknik olarak mümkün fakat şimdiye kadar bulaş görülmemiş

Tablo 9.3. Mesleki temas sonrası profilaksi önerileri*

Virüs içerdiği kabul edilen sıvılar

Kan ve kan içeren her tür vücut sıvısı

Semen ve vajinal sekresyon

Doku sıvıları

Vücut boşluklarından drene edilmiş her tür sıvı

assit, beyin omurilik sıvısı, amniyotik, rektal, peritoneal, sinoviyal, plevral veya perikardiyal sıvılar ve yara sekresyonları

Anne sütü

Profilaksi önerilen temas türleri

Virüs içerdiği kabul edilen sıvıların mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya bu sıvılarla kontamine olmuş kesici-delici aletlerle perkütan temas.

* Gözle görünür kan içermeyen dışkı, burun salgıları, tükürük, balgam, ter, idrar, kusmuk ile temaslarda profilaksi önerilmez.

Tablo 9.4. Mesleki olmayan temas sonrası profilaksi önerileri

Gerçek Risk Kabul Edilen Temas Türleri	İhmal Edilebilir Temas Türleri
HIV pozitif olduğu bilinen kaynaktan Kan içeren semen, vajinal ve rektal salgı, anne sütü, kanlı diğer vücut sıvılarının ve kanın, vajen rektum nazal sekresyon göz ağız bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması	HIV pozitif olduğu bilinmeyen kaynaktan Gözle görülür kan içermeyen idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının, vajen rektum nazal sekresyon göz ağız bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması

Temastan sonra olgunun yönetimi

Hızlı dekontaminasyon

- » Perkütan veya deri ile temaslarda, temas olan bölge su ve sabunla yıkanır.
- » Mukoza ve göze temaslarda temas olan bölge bol su veya steril serum fizyolojik ile yıkanır.
- » Derin yaralanmalarda, yara alkol bazlı el antiseptiği ile temizlenir.
- » Yara sıkılmamalı veya ağartıcı gibi korozyif ajanlara maruz bırakılmamalıdır.

Temas sonrası profilaksi uygulaması

- » Riskli kaynak ile temas eden HIV negatif kişiye verilir.
- » Temasın tipi ve riski değerlendirilir.
- » Kaynağa HIV testi yapılamıyorsa profilaksi başlanır, daha sonra sonuca göre devam kararı verilir.
- » En kısa sürede, tercihen 2 saat içinde (genellikle 72 saat içinde) başlanması önerilir.
- » 72 saatten sonra gelen başvurular bireysel olarak değerlendirilir ve uzman görüşü ile profilaksi başlanmaya karar verilir; profilaksi başlanırsa etkinliğinin düşük olduğu bilgisi kişiye verilmelidir.
- » Mesleki temas söz konusu ise veya adli bir vaka ise temas rapor edilmelidir.

Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması

- » İlacın mevcudiyeti ve ilaca erişimi teyit edilir.
- » İlk dozları temin edilir
- » Temas eden kişi bilgilendirilir (yan etki, ilaç etkileşimleri dâhil),
- » Kaynaktan testler için izin alınmalı, kabul etmezse kaynak bilinmeyen temas olarak değerlendirilmelidir.

Kaynak biliniyorsa kaynaktan ve kaynak ile temas edenden

- » HBsAg
- » Anti-HBs
- » Anti HBc IgG
- » Anti-HCV

» Anti-HIV (FDA onayı olan, bir saat içinde sonuç veren tercihen 4. jenerasyon ELISA ile antijen/antikor testi) bakılması önerilir.

Kaynağın akut HIV enfeksiyonu açısından şüpheli bulunması durumunda testin negatif olması temas sonrası profilaksi gereksinimini **ortadan kaldırmaz**.

Temas edenden

- » Kadın ise gebelik testi
- » Profilaksi başlanacaksa bazal tam kan, kanda üre, kreatinin, alanin aminotransferanz testleri

Kaynak HIV pozitifse kaynaktan

- » HIV RNA düzeyi
- » ART alıyorsa, varsa bazal HIV direnç testi sonucu, yoksa kaynağın kullandığı antiretroviral rejimin öğrenilmesi
- » HIV viral yükü saptanabilir düzeyde ise HIV direnç testi

Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları

Profilaksi rejiminin seçimini etkileyen faktörler

- (1) Bulaşın tipi ve HIV bulaş riski,
- (2) Kaynağın antiretroviral ilaç direnci,
- (3) Antiretroviral ilaçların yan etki profili ve başlanan rejime kişinin uyumu,
- (4) Antiretroviral ilaçların maliyeti,
- (5) Temas eden kişinin çocuk (çocuklar için kullanılabilecek antiretroviral seçenekleri Tablo 9.5'te verilmiştir.) veya gebe olması ve böbrek fonksiyon testlerinin azalmış olması.

Riskli temas öyküsü olan erişkinler için

Tercih Edilen Rejim

RAL 400 mg PO x 2/gün + TDF 300 mg /FTC 200 mg PO /gün

DTG 50 mg/gün + TDF 300 mg /FTC 200 mg PO /gün

Alternatif Rejimler (Sol kolondaki ilaç/ilaçlar ile sağ kolonda yer alan nükleozit/nükleotit revers transkriptaz inhibitörlerinin kombinasyonu)

RAL TDF + FTC

DRV/r TDF + 3TC

ETV ZDV + 3TC

RPV ZDV + FTC

ATV/r

LPV/r

EVG + COBI + TDF + FTC (Başka antiretroviral eklenmesine gerek yok)

Yalnızca Uzman Görüşü Alınarak Başlanabilecek Alternatif Antiretroviral İlaçlar

ABC (HLA-B5701 negatif olanlarda kullanılır)

EFV

T20 (ülkemizde yoktur)

fAMP (ülkemizde yoktur)

MRV (ülkümüzde yoktur)

SQV (ülkümüzde yoktur)

Kontrendike Olan Antiretroviral İlaç

NVP

Tablo 9.5. Riskli temas öyküsü bulunan çocuklar için yaşa göre kullanılacak rejimler

Yaş grubu	Tercih/alternatif	Antiretroviral ilaç
2-12 yaş çocuk	Tercih	TDF/FTC + RAL
	Alternatif	ZDV/3TC + RAL veya LPV/r + RAL
		TDF/FTC + LPV/R
3-12 yaş çocuk	Alternatif	TDF/FTC + DRV/r ¹
4 hafta -2 yaş arası çocuk	Tercih	ZDV oral solüsyon ve 3TC oral solüsyon + RAL veya LPV/r
	Alternatif	ZDV oral solüsyon ve FTC oral solüsyon + RAL veya LPV/r oral solüsyon
0-27 gün çocuk	Çocuk HIV uzmanına danışarak	

¹Darunavir FDA tarafından 3 yaş üzerindeki çocuklar için onay almıştır.

Temas sonrası profilakside izlem

- » Temas sonrası profilaksi 28 gün sürmeli.
- » HIV antikoruna temastan sonraki 4.-6. hafta, 3. ay ve 6. ayda (eğer 4. kuşak ELISA testi kullanılıyorsa 4. ayda testler sonlandırılabilir), kaynakta HCV-HIV koenfeksiyonu mevcutsa 12. ayda bakılmalı.
- » 2. ve 4. haftada tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları tekrar kontrol edilmeli.
- » Kan, doku, sperm veya organ bağışından kaçınılmalı. Cinsel ilişkiden kaçınılmalı veya bariyer

önlemlerini kullanmalı. Bebeği varsa emzirmemeli, hamile ise bilgilendirilmeli.

- » İzlem sırasında primer HIV enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular (ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, deri ve mukozada döküntüler, bulantı, kusma) ortaya çıkarsa, HIV antikoru ve HIV RNA istenmeli.
- » Profilaksi başlanan olgu 72. saatte yeniden ilaç yan etkisi, ilaç uyumu açısından değerlendirilmeli; en az iki hafta sonra tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı.
- » Toksik etkiler çok nadir görülür ve hayatı tehdit edecek düzeyde değildir. Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) en çok karşılaşılan yan etkilerdir. Baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk görülebilir. Yan etkiler semptomatik tedavi ile düzelir, fakat ciddi olan yan etkilerde ilaç rejimi değiştirilebilir.

Kaynaklar

1. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012;367(5):399-410.
2. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: a clinical practice guideline. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)
3. Chapman LE, Sullivent EE, et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events—United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Recomm Rep. 2008; 57:1-21; quiz CE1-4.
4. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9883):2083-2090.
5. Dominguez KL, Smith DK, Thomas V, et al. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV— United States, 2016: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), U.S. Department of Health and Human Services 1-91 [Erişim 6 Ağustos 2018]
6. European AIDS Clinical Society Guidelines. Sürüm 9.0. Ekim 2017. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)
7. Truvada for PrEP Fact Sheet:
8. Ensuring Safe and Proper Use. [Bağlantı için tıklayın.](#)
9. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587-2599.
10. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, et al. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34(9):875-92.
11. Molina JM1, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46. Epub 2015 Dec 1.
12. Preventing New HIV Infections: Occupational Post-exposure Prophylaxis 2015 . Centers for Disease Control and Prevention. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 2 Ağustos 2018)
13. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2018;320(4):379-96.
14. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep. 2005; 54:1-20.
15. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367(5):423-434.

BÖLÜM X

HIV VE YANDAŞ HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Bölüm Editörü

Volkan Korten

Yazarlar

Dilek Yağcı Çağlayık, Asuman İnan, Volkan Korten,
Ali Mert, Elif Tükenmez Tigen

METABOLİK HASTALIKLAR

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus küresel ölçekte sık karşılaşılan (prevalans ~%6; aralık% 4-10) ve gittikçe artan ciddi bir sağlık sorunudur. Bu oran ABD’de ~%8 olmasına karşın ülkemizde %14 dür. Tip 2 DM, HIV ile enfekte olanlarda, HIV negatif toplumdakinden daha sık ortaya çıkmaktadır. Tip 2 DM tanı kriterleri Tablo 10.1’de, Tip 2 DM’de tedavi yaklaşımı ise Şekil 10.1’de gösterilmiştir.

Tablo 10.1. Tip 2 Diabetes mellitus tanı kriterleri¹

	Açlık plazma glikozu (mg/dL) ²	OGTT 2. saat plazma glikozu (mg/dL) (75 g glikoz) ³	HbA1c ⁴ mmol/mol
DM tanısı	≥126 (2 kez) veya →	≥200	≥%6,5
Bozulmuş glikoz toleransı (BGT)	100-125 veya →	140-199	%5,7-6,4 Prediyabet
Bozulmuş açlık glikozu (BAG)	100-125	<140	%5,7-6,4 Prediyabet

¹WHO /ADA tanı kriterleri

²Kesin tanı için patolojik değerler tekrarlanmalıdır

³Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl olan hastalarda DM tanısını koyabilmek için önerilir.

⁴Hemoglobinopati, hemolitik anemi, dekompanse siroz, ciddi akut hepatit veya kronik böbrek yetmezliği olanlarda HbA1c istenmemelidir. Demir, vitamin C ve E alanlarda ve yaşlılarda (yaş >70 ise HbA1c + %0,4) yalancı yüksek değerler ölçülebilir. ART (özellikle ABC) alan HIV ile enfekte hastalarda HbA1c değerleri tip 2 DM tanısını olması gerekenden az gösterebilir. Hem BAG hem de BGT, KVH morbidite/mortalitesini ve ayrıca diyabet gelişme riskini 6 kat artırmaktadır. Bu kişilerde yaşam biçimi değişikliği önerilmelidir ve ayrıca KVH risk faktörleri değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Tip 2 DM tanısı (Dünya Sağlık Örgütü ve American Diabetes Association)

Semptomatik hiperglisemide DM tanısı

Hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, zayıflama, bulanık görme) olan bireyde günün herhangi bir zamanında bakılan (açlık tokluk önemsiz) kan şekeri ≥200 mg/dL ise tip 2 DM tanısı konulmaktadır.

Asemptomatik bireylerde DM tanısı

Aşağıdakilerden biri tanı için yeterlidir:

- » Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dL (ayrı günlerde iki kez bakılan)
- » OGTT 2. saat plazma glikozu (75 g glikoz) ≥ 200 mg/dL
- » HbA1c değeri $\geq 6,5$

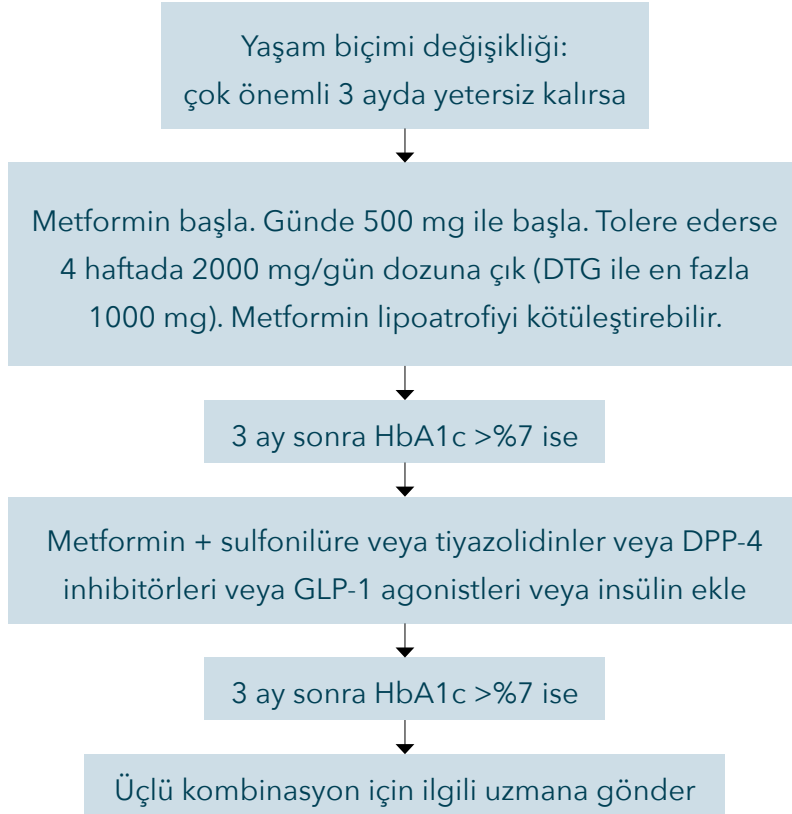
Tip 1 DM tanısında ölçüt alınan glikoz değerleri tip 2 DM tanısında kullanılan değerlerle aynıdır. Yalnız tip 1 DM tanısında OGTT kullanılmaz.

Prediyabet tanısı

Aşağıdakilerden biri tanı için yeterlidir:

- 1-Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl
- 2-OGTT'de 2. saat plazma glikozu 140-199 mg/dl
- 3-HbA1c %5,7-6,4

Şekil 10.1. Tip 2 DM tedavisi



Tedavinin hedefleri

- 1-Glikozda dalgalanma (hiper-/hipoglisemi) olmamalıdır.
- 2-HbA1c $\leq$ %7 olmalıdır.
- 3-Açlık plazma glikozu 80-130 mg/dL aralığında bulunmalıdır.
- 4-Yemeğin ilk lokmasından sonraki 2. saatte plazma glikoz konsantrasyonu <160 mg/dl olmalıdır.
- 4-LDL kolesterol bazal değerinin yarısına indirilmelidir.
- 5-Kan basıncı <140/90 mmHg olmalıdır.
- 6-KAH açısından 10 yıllık riski yüksek olanlarda asetilsalisilik asit 100 mg/gün başlanmalıdır.
- 7-Nefropati, retinopati ve nöropati taramaları HIV ile enfekte olmayan diyabetliler gibi yapılmalıdır.
- 8-Tip 1 DM uluslararası rehberlere göre tedavi edilmelidir

Oral antidiyabetik ilaçların HIV pozitif hastalarda KVH'leri önlediği yönünde veri yoktur. İncretinler (DDP-4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saksagliptin), GLP-1 agonistleri (eksenatid, liraglutid) ve SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin)'nin HIV pozitif hastalarda kullanımları henüz değerlendirilmemiştir. Fakat empagliflozin ve liraglutidin KVH'ye bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçların ciddi ilaç-ilac etkileşimleri ve CD4 T lenfosit sayı üzerinde etkisi yoktur. Piyoglitazon kullanımı konusu, ilacın yan etkileri nedeniyle tartışmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda HbA1c hedefinin %8 olması daha güvenlidir.

Metforminin kronik böbrek yetersizliğinde kullanımı

- » eGFR >50 mL/dk ise dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
- » eGFR 30-50 ml/dk ise yarı doz verilir (1000 mg/gün).
- » eGFR <30 mL/dk ise kullanılmaz.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

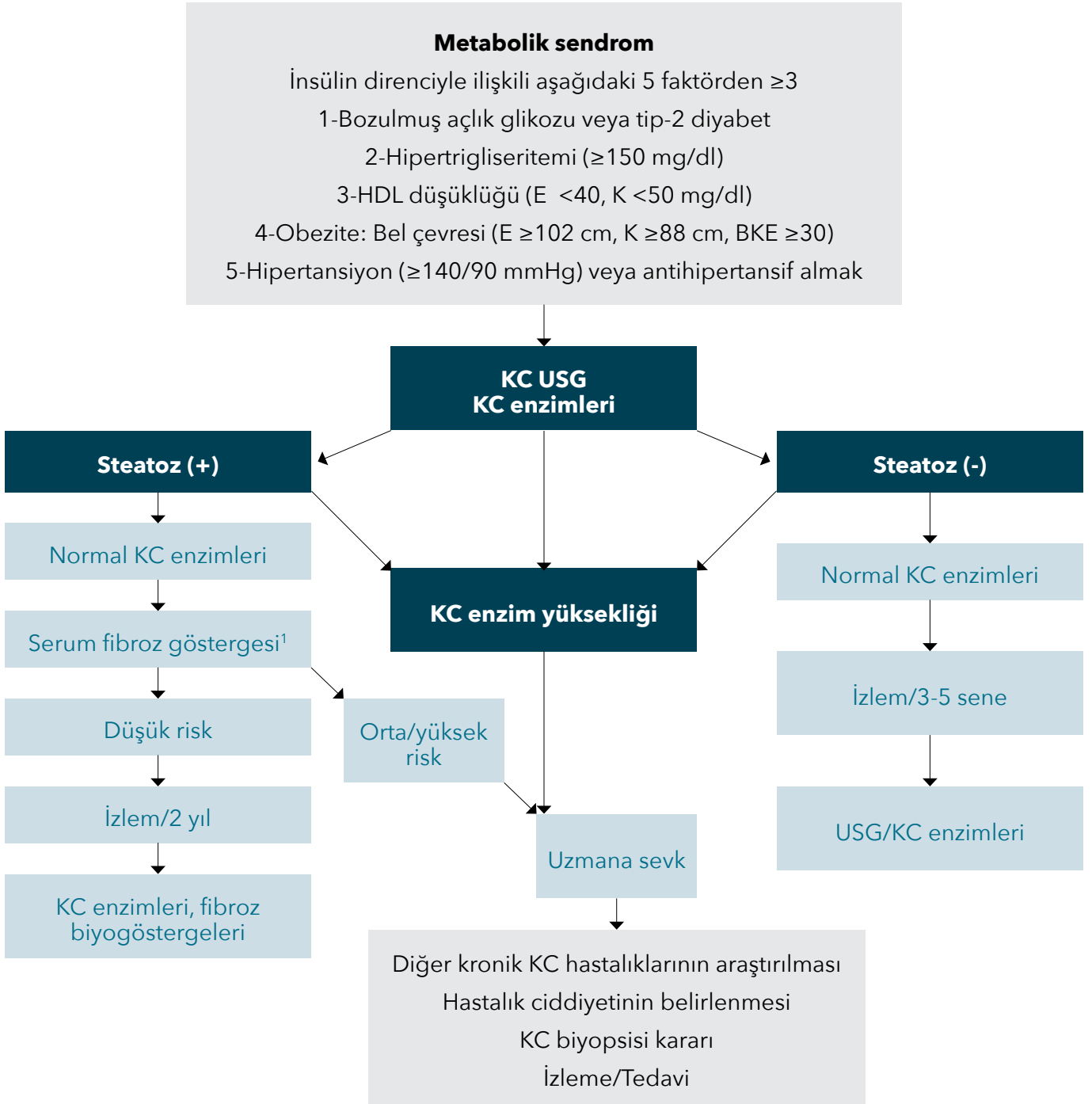
HIV ile enfekte bireylerde NAFLD prevalansı genel toplumdakinden daha yüksektir (ABD'de ~%30). Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık yarısında NAFLD olduğu saptanmıştır. Bu hastalığın tanısı hem sekonder nedenlerin, hem de günlük alkol kullanımının (kadınlarda $\geq$ 20 g/gün ve erkelerde $\geq$ 30 g/gün) dışlanmasıyla konulmaktadır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının spektrumu (metabolik sendromun komponentleri sıklıkla eşlik eder)

- 1-Nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL): Saf steatoz
- 2-Nonalkolik steatohepatit (NASH)
 - a-Erken-NASH: Fibrozis F0-F1
 - b-Fibrotik-NASH: Fibrozis F2-F3
 - c-Sirotik-NASH: Fibrozis F4
 - d-HSK: Siroz olmadan da (NASH) gelişebilir
- 3-Çoğunda eşlik eden hastalıklar
 - Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AFLD)

İlacı bağılı yağlı karaciğer hastalığı
HCV ile ilişkili yağlı karaciğer (GT-3)
4-ARV ilaçlarla ilgili uyarılar
d-ilaçlar (ddl,d4T) NAFLD olan hastalarda kontrendikedir.
NAFLD olan hastalarda dislipidemi varsa tedavi edilmelidir.

Şekil 10.2. Olası NAFLD ve metabolik risk faktörleri olan hastada tanısal akış çizelgesi



¹Serum fibroz göstergeleri: NAFLD-Fibrosis skoru, FIB-4, Ticari testler (Fibro Test, FibroMeter, ELF)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı

1-USG: NAFLD tanısında ilk tercih edilen yöntemdir.

2-USG yoksa, serum biyogöstergeleri ve skorları kullanılabilir. Fibroscan önerilmez.

3-Karaciğer biyopsisi: Steatoz, hepatosit balonlaşması, lobüler yangı

Olası non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik risk faktörleri olan hastada tanısak akış çizelgesi Şekil 10.2'de verilmiştir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi

1-Yaşam biçimi değişikliği: Tedavinin omurgasıdır ve vücut ağırlığının azaltılması son derece önemlidir.

2-Farmakoterapi: NASH olan hastalara sınırlandırılmalıdır (özellikle fibrozis $\geq$ F2, diyabetikler, metabolik sendromu olanlar, ALT yüksekliği devam edenler ve yüksek nekroenflamasyonu olanlar)

3-NASH tedavisi ve yönetimi: Piyoglitazon, E vitamini ve bariatrik cerrahi gibi seçenekler hepatologla tartışılmalıdır.

4-Endikasyonu varsa statinler güvenle kullanılabilir. Fakat statinlerin ve n-3 poliansatüre yağ asitlerinin NAFLD üzerinde olumlu etkisi yoktur.

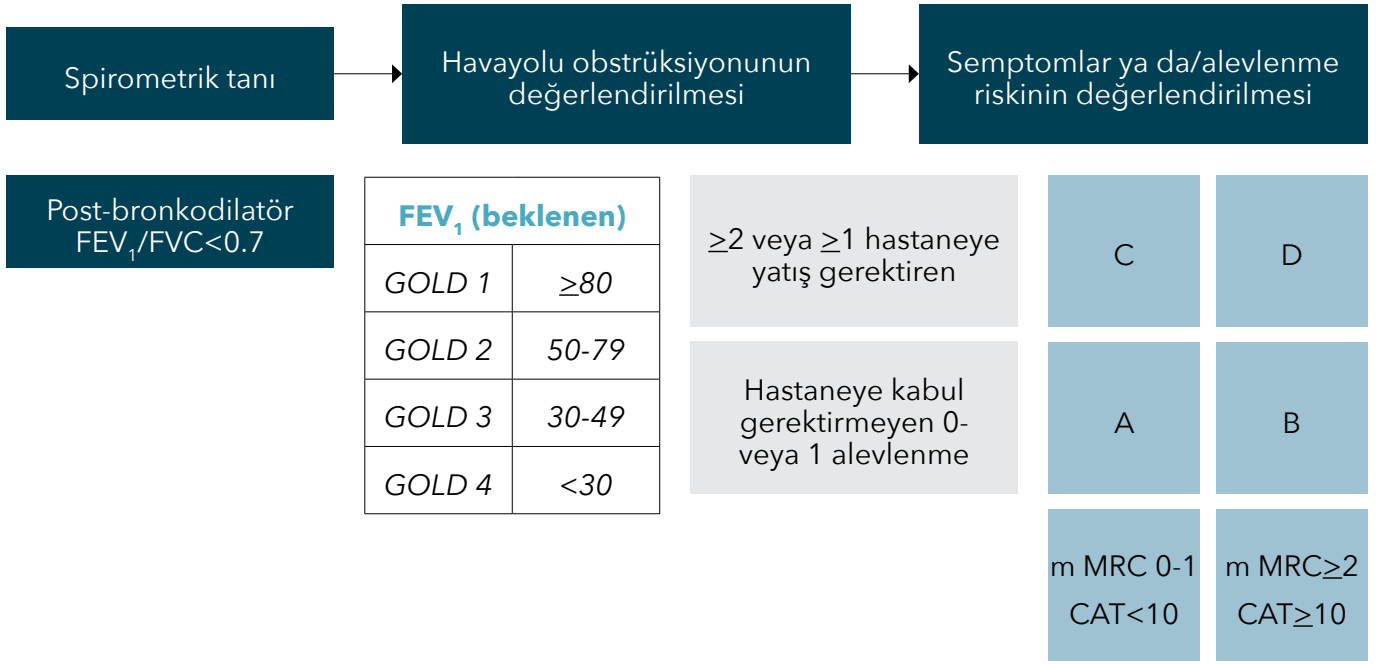
SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

HIV ile yaşayan bireylerde solunum sistemi hastalıkları da gerek sigara kullanma alışkanlığının yüksek oranda olması, gerekse yaşlanma nedeniyle daha sık görülür olmuştur. KOAH prevalansı ~%12 (aralık %8,5-15) civarındadır.

HIV ile enfekte olan hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısı ve değerlendirilmesi

- » Kronik bronşit ve KOAH taraması
 - $\geq$ 40 yaşında olanlarda ve $\geq$ 20 paket yılı sigara içenlerde yapılmalıdır.
- » Kronik bronşit tanısı
 - Anamnezde ardışık iki yılda $\geq$ 3 ay boyunca başka bir nedene bağlı olmayan öksürük ve balgam çıkarma öyküsünün olması
 - KOAH'ın aşağıdaki 3 belirtisinin bulunması
 - * Dispne (kronik ve progresif)
 - * Öksürük (kronik)
 - * Balgam
 - Vizing veya göğüste sıkışma hissi KOAH tanısını dışlamadığı gibi, varlığı da astım tanısını doğrulamaz.
 - Kesin tanı spirometri ile ve bronkodilatör alındıktan sonra FEV₁/FVC değerinin <%70 olması ile konulur. KOAH'lı hastalar KVH ve pulmoner hipertansiyon yönünden iyi değerlendirilmelidir.

Şekil 10.3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017'ye göre kronik obstrüktif akciğer hastalığında yeni değerlendirme şeması.



Bu evrelemede spirometre tanı, nonfarmakolojik tedavi ve prognoz değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Tedavi kararında kullanımı çıkartılmıştır.

mMRC, Modifiye Medical Research Council; CAT, KOAH değerlendirme anketi.

mMRC (Semptom): Düz yolda yürürken dispne olması (veya arkadaşlarıyla düz yolda yürürken dispne olması) mMRC ≥ 2. Eğer dispne olmuyorsa mMRC 0-1 kabul edilebilir

İKS, inhaler kortikosteroidler (beklametazon, budesonid, flutikazon); LABA, uzun etkili beta 2- agonist; LAMA, uzun etkili muskarinik antikolinergikler; MX, metilksantinler; SABA, kısa etkili beta 2- agonist; SAMA, kısa etkili muskarinik antagonistler; PD4, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için aşı önerileri

1-Yıllık grip aşısı

2-Pnömonokok aşısı: Konjuge pnömokok aşısı ve 1 yıl sonra polisakkarit pnömokok aşısı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sağkalımı artıran üç girişim

- » Sigaranın bırakılması
- » Kronik (≥15 saat/gün) oksijen tedavisi:
 - Endikasyonları:
 - * İstirahat konumunda PaO₂ ≤55 mmHg veya SpO₂ ≤%88
 - * Hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve hipoksi 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalıdır
 - * PaO₂ >55 ile <60 mmHg arasında olanlarda pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği veya polisiteminin (hematokrit >%55) eşlik etmesi
- » Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV): Akut hiperkapnik solunum yetersizliği durumunda

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatörler ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler

Kobisistat veya ritonavir CYP 3A4 inhibitörüdür. Birlikte kullanıldığı ARV'nin serum düzeyini artırmaktadır. Bu nedenle kART tedavisinde yer alıyorsa bronkodilatör ilaçlarla etkileşiminin daha fazla olacağı unutulmamalıdır. Antiretroviral ilaçlarla bronkodilatör ilaçlar arasında etkileşim çoğunlukla görülme de ilaç-ilaç etkileşim sitelerinden mutlaka kontrol edilmelidir. Bu etkileşimler için <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool) sitesine başvurulmalıdır.

BÖBREK HASTALIKLARI

Kuzey Amerika ve Avrupa'da HIV ile enfekte hastalarda akut böbrek hasarı oranı 2,7-6,9/100 insan yılı olarak saptanmış olup, HIV tanısı ve takibinin 3. ayından sonra 10 kat azalış göstermektedir. Hastanede yatan HIV ile enfekte hastalarda insidans %6-18'dir. Kronik böbrek hastalığı prevalansı ise bu grupta %4,7-9,7 olsa da, eGFR'de azalma veya patolojik proteinüri olarak bakıldığında oran %33'e çıkmaktadır. Albuminüri bulunan ve eGFR değeri <30 mL/dk olan HIV ile enfekte hastalarda HIV ile enfekte olmayanlara göre mortalite daha yüksek olup, kardiyovasküler olay riski 6 kat daha fazladır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının varsa ortaya çıkarılması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlayacak önlemlerin alınması hasta takibinde önemlidir. HIV pozitif bireylerde böbrek hastalığına ilişkin tanımlar ve böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte bireylere yaklaşım Tablo 10.2-10.8'de özetlenmiştir.

Tablo 10.2. HIV pozitif bireyin böbrek hastalığı açısından taranması ve değerlendirilmesi			
	Tanı anında/ ART öncesi	ART sonrası izlem sıklığı	Yorum
KBH ¹ için risk faktörleri	+	Yıllık	HT, DM, HBV, HCV enfeksiyonu, CD4 T lenfositleri <200 hücre/mm ³ , sigara kullanma, nefrotoksik ilaç kullanımı, KVH, aile öyküsü, ileri yaş, siyah ırk gibi risk faktörleri varsa daha sık izlem gerekir ² . DM var ise takipte TİT'e ek olarak İA/K istenir.
eGFR (CKD - EPI kreatinin -sistatin) ³	+	3-12 ay	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <90mL/dk ise 3-6 ayda bir izlem gerekir. eGFR <60mL/dk ise idrarda İP/K istenir ve 3 ayda bir izlenir.
TİT	+	Yıllık	ART başlanmasından ya da değiştirilmesinden sonraki 1. ayda izlenir. eGFR <60mL/dk ise veya hızlı düşme izlendi ise 6 ayda bir istemek gerekir. Proteinüri ⁴ ≥1+ ise İP/K istenir. Glikozüri varsa DM veya ART toksisitesi araştırılmalıdır.

¹KBH: ≥3 ay boyunca eGFR değerinin ≤60 mL/dk olması

²HIV ile enfekte hastalar için geliştirilmiş risk skorlaması ile takip yapılabilir.

³Kreatinin değeri kas kütlelerinden ve protein ağırlıklı diyetten etkilenebilmektedir. Ayrıca DTG, COBI, RTV, RPV, kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatinin değerinde artışa ve eGFR değerinde 5-20 mL/dk kadar yalancı azalmaya neden olabilir. Sistatin C düzeyi vücut

kompozisyonundan daha az etkilenmekle beraber, tiroit hastalıklarından, DM varlığından, glukokortikoid kullanımından etkilenebilir ve yangı durumunda artabilir. Bu nedenle HIV ile enfekte hastaların eGFR takibinde doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından en iyi sonucu verdiği gösterilmiş olan ve kreatinin, sistatin C, yaş, cinsiyet, ırk özelliklerine dayanan CKD-EPI formülü tercih edilmelidir.

⁴Proteinürinin ≥ 3 hafta ara ile en az 2 ayrı zamanda gösterilmiş olması gerekir. İdrardaki proteinin kreatinine oranı (İP/K) glomerüler ve tübüler hasara bağlı protein kaybını saptar. İdrardaki albuminin kreatinine oranı (İA/K) ise glomerüler hasara bağlı protein kaybının göstergesidir.

<https://chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

Tablo 10.3. Proteinüri ve albuminüri sınıflandırması

	İP/K (mg/g)	İP/K (mg/mmol)	İA/K (mg/g)	İA/K (mg/mmol)	PER ¹ (mg/24 saatte)	İdrar çubuğu ²
A1 (Normal/yüksek normal)	< 150	<15	<30	<3	<150	Negatif veya eser
A2 (Yüksek)	150-500	15-50	30-300	3-30	150-500	Eser veya 1+
A3 (Çok yüksek)	>500	>50	>300	>30	>500	$\geq 1+$

¹Protein ekskresyon oranı.

²İdrarda çubuk testi esas olarak glomerüler hasarın göstergesi olan albuminüriyi saptamaktadır ve tübüler hasarı ortaya çıkarmada yetersiz kalabilmektedir. İdrardaki proteinin kreatinine oranı ise spot idrarda glomerüler ve tübüler olmak üzere total üriner proteini gösterir.

Tablo 10.4. Kronik böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte bireyin takibi

	Proteinüri Durumuna göre Takip
eGFR ≤ 30 mL/dk	KBH risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değişikliği ya da doz ayarlaması yapılır. Renal USG istenir. Proteinüri düzeyinden bağımsız olarak hasta nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR $>30 - \leq 60$ mL/dk	KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da ilaçların dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa hasta nefrolojiye yönlendirilir. Eşlik eden çok yüksek düzeyde proteinüri varsa nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >60 mL/dk olmakla beraber ilk değere göre %25 düşüş veya yıllık 5 mL/dk düşüş varsa	KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da ilaçların dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >60 mL/dk	Proteinüri normal/yüksek normal ise düzenli takip edilir. Yüksek veya çok yüksek ise KBH için risk faktörleri ve nefrotoksik ART kullanımı araştırılır. ART değiştirilir ya da dozu ayarlanır. Renal USG istenir. Yeni gelişen KBH veya eGFR değerinde hızlı düşme varsa nefrolojiye yönlendirilir. Hematüri ve proteinüri varsa nefrolojiye yönlendirilir.

Tablo 10.5. HIV ile ilişkili böbrek bozukluklarının yönetimi

ART başlanmasını ertelememeyi gerektiren durumlar	Nefrotik düzeyde proteinüri, HIV RNA düzeyinin yüksek, CD4T lenfosit düzeyinin düşük olması ve siyah ırktan olmak HIV ile ilişkili nefropatiyi, mikroskobik hematüri, proteinüri, eritrosit silendirlerinin bulunması ve hipokomplementemi HIV ile ilişkili immün kompleks hastalığını düşündürür. Bu durumlarda biyopsi önerilmektedir ve hızla ART başlanmalıdır. İmmün süpresif tedavi, ARBL, ACE inhibitörleri de tedaviye eklenebilir.
ART değişikliği düşünülebilecek durumlar (TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejim)	A2 düzeyinde proteinüri, eGFR değeri >60 mL/dk olmasına rağmen değer hızla düşmesi, DM veya HT gibi KBH için yüksek riskli yandaş durumun bulunması, vücut ağırlığının <60 kg olması, PI/r kullanılıyor olması
ART değişikliğinin mutlaka yapılması gereken durumlar (TDF yerine TAF veya tenofovir içermeyen rejim)	eGFR ≤60 mL/dk, A3 düzeyinde proteinüri, nefrotoksik ilaç kullanımı, daha önce PRTD varsa
ACE inhibitörü veya ARBL başlanması	HT ve/veya proteinüri varsa başlanmalıdır. Potasyum düzeyi ve eGFR takibi yapılmalıdır. KB <130/90 mmHg tutulmalıdır.
Genel önlemler	Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Sigara, vücut ağırlığı ve diyet ile ilgili yaşam biçimi değişikliği sağlanmalıdır. Dislipidemi ve DM tedavi edilmelidir. Gerektiğinde ilaç dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. KBH ve proteinüri KVH açısından bağımsız risk faktörleridir.

Tablo 10.6. Antiretroviral tedavi ile ilişkili böbrek hasarının mekanizması

ART	Böbrek hasarının mekanizması	Böbrekte ortaya çıkan bulgu
NRTI (ABC, ddl, 3TC, d4T, ZDV)	Mitokondriyal DNA polimeraz, oksidatif fosforilasyon ve endojen nükleotit kinaz inhibisyonu	ABH, AIN, Fanconi veya Fanconi benzeri sendrom, tip B laktik asidoz, nefrojenik diabetes insipidus
NRTI (TDF)	Proksimal tübül epiteli üzerinde doğrudan toksik etki ¹ (hücre içinde birikim ve mitokondriyal delesyon mutasyonu)	Fanconi sendromu, nefrojenik diabetes insipidus, akut böbrek hasarı
NNRTI (EFV, NVP)	Hipersensitivite	Minimal değişiklik hastalığı, ürolitiazis, ABH
PI (IDV, ATV, NFR, SQV, LPV, RTV)	İntratübüler presipitasyon (az çözünmeye bağlı)	ABH, KBH, akut ve kronik interstisyel nefrit, nefrolitiazis, asemptomatik kristalüri, kristal nefropatisi, papiller nekroz
INSTI (RAL)	İskelet kası toksisitesi	Rabdomiyoliz ve ABH

¹Proksimal tübüler hastalık: Proteinüri, hipofosfatemi ve fosfatüri, hipokalemi, hipoürisemi, renal asidoz, normoglisemik glikozüri beklenir. Açlık halinde sabah spot idrarda FexP (>%20 veya hipofosfatemi varsa >%10), FexUa (>%10), FexHCO₃ (S-bikarbonat <21 mmol/L ve idrar pH >5,5 renal tübüler asidoz işaretidir), FexK hesaplanmalıdır. Renal yetmezlik ve poliüri ile ilişkili olabilir. Çoğunlukla bu bulgulardan sadece bazıları görülür. Proksimal tübüler hastalık doğrulanırsa TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir. İdrarda ölçülebilirse Beta2 mikroglobulin gibi düşük moleküler ağırlıklı protein atılımının artışı da PRTD lehinedir.

Tablo 10.7. Antiretroviral tedavi ile ilişkili böbrek hasarının yönetimi

ART	Bulgular	Yönetim
TDF	Proteinüri, eGFR değerinde düşme, fosfatüri (P<2,5 mg/dL iken), normoglisemik glikozüri	Böbrek kaynaklı hipofosfatemi varsa ALP, D vitamini, PTH, KMD istenebilir. TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir.
IDV, ATV (DRV)	Nefrolitiazis: Kristalüri, hematüri (genellikle mikroskobik), piyüri, akut böbrek yetmezliği	Nefrolitiazisin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Renal görüntüleme yapılmalıdır. Renal taş varlığında veya ağrı varsa IDV/ATV kesilir.
IDV, ATV	İnterstisyel nefrit: eGFR değerinde azalma, tübüler proteinüri/hematüri, eozinofili, lökosit silendireleri	Renal USG istenir; hasta nefrolojiye yönlendirilir. GFR değerinde ilerleyici azalma varsa IDV/ATV kesilir.
TDF, PI/r	eGFR değerinde azalma olması (TİT normal iken)	KBH için risk faktörleri değerlendirilir. İA/K, İP/K, FexP, FexUa hesaplanır. Üriner sistem USG istenir. Potansiyel olarak nefrotoksik ART kesilebilir.

Tablo 10.8. Antiretrovirallerin dozlarının kreatinin klirensine göre ayarlanması

	eGFR ≥50 (ml/dk)	eGFR = 30-49 (ml/dk)	eGFR =10-29 (ml/dk)	eGFR <10 (ml/dk)	Hemodiyaliz (Diyalizden sonra verilir)
NRTI					
ABC	300 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
ddI ≥60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	100 mg q24h
<60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	75 mg q24h	75 mg q24h
d4T ≥60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h
<60 kg	30 mg q12h	15mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h
FTC	200 mg q24h	200mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC	300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h
TAF/FTC	25/200 mg q24h		Önerilmez		
TDF	300 mg q24h	300 mg q48h	300 mg q72-96h	300 mg q7d	300 mg q7d
ZDV	300 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.		100 mg q8h	100 mg q8h

ABC/3TC	600/300 mg q24h	Her ilaç ayrı kullanılır.	
ZDV/3TC	300/150 mg q12h		
ABC/3TC/ZDV	300/150/300 mg q12h		
TDF/FTC	300/200 mg q24h	300/200 mg q48h	Her ilaç ayrı kullanılır.
NNRTI			
EFV	600 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
ETV	200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
NVP	200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
PI			
ATV/r	300/100 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
DRV/c	800/150 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
FPV/r	700/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
LPV/r	400/100 mg q12h	Doz ayarlanmasına gerek yoktur.	
SQV/r	1000/100 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
TPV/r	500/200 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
INSTI			
RAL	400mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
DTG	50mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
MVC	300 mg q12h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
MVC+CYP3A4 inhibitörü	eGFR <80 mL/dk ise 150 mg q24h (FPV/r ile 150 mg q12h)		
Tek tabletli formülasyonlar			
TDF/FTC/ EVG/c	eGFR < 70ml/dk ise önerilmez.		
TAF/FTC/EVG/c	10/200/150/150 mg q24h	Önerilmez.	
TAF/FTC/RPV	25/200/25 mg q24h	Önerilmez.	
TDF/FTC/RPV	300/200/25 mg q24h	Önerilmez.	
ABC/3TC/DTG	600/300/50mg q24h	Her ilaç ayrı kullanılır.	

KAS İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

HIV ile enfekte hastalarda Ca ve D vitamininin yetersiz alımı, sedanter yaşam, hormonal faktörler, kullanılan antiretroviral ilaçlar, HIV enfeksiyonunun süresi, CD4 T lenfositlerinin en düşük sayısı, HIV RNA düzeyi, ART başlanmadan önceki BKE'nin düşük olması, tütün, alkol ve opiyat kullanımı, ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük testosteron düzeyleri ve hepatit ile koenfeksiyon KMD'de azalmaya neden olabilecek faktörler olarak tanımlanmıştır.

Osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz

Menapozdan sonraki dönemde bulunan kadınlarda ve ≥ 50 yaşındaki erkeklerde "Dual- energy x-ray absorptiometry" (DEXA) ile KMD değerlendirilirken T skoru kullanılır. Bu skora göre tanımlar Tablo 10.9'da belirtilmiştir. Elli yaşından daha genç kişilerdeyse (aynı yaştaki cins ve etnisite bakımından eşleştirilmiş bireyler esas alınarak) Z skorunun kullanılması tercih edilir; bu skorun $\geq -2,0$ olması anormal kabul edilmektedir.

Tablo 10.9. Tanımlar

Tanı	T-Skoru
Normal	+1 ve -1 arası
Osteopeni	-1 ve -2,5 arası
Osteoporoz	$< -2,5$

Avasküler nekroz olarak da isimlendirilen osteonekroz, kemiğin epifiz veya subartiküler bölgesinde gelişir ve özellikle kalça kemiğinde meydana gelir. Asemptomatik HIV pozitif bireylerde yapılan bir çalışmada %4,4 oranında avasküler nekroz olduğu gösterilmiştir.

HIV enfeksiyonu dışında, genetik, hipogonadal ve diğer endokrin bozukluklar gibi sekonder nedenler de KMD'de azalmaya neden olabilmektedir. Bu nedenle HIV pozitif hastalarda öncelikle sekonder nedenler dışlanmalıdır. (Tablo 10.10)

Tablo 10.10. Sekonder osteoporoz nedenleri

Hipogonadal Durumlar	Erken menapoz, düşük testosteron, premenopozal oligomenore
Diğer Endokrin Bozukluklar	Adrenal yetmezlik, subklinik hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu
Gastrointestinal Hastalıklar	Malabsorpsiyon (çölyak, sprue)
Hematolojik Hastalıklar	Hemofili, orak hücreli anemi, multipl miyelom, mastositoz
Pulmoner Hastalıklar	Amfizem
Alışkanlıklar	Alkol (>3 kadeh/gün), sigara, düşük Ca içeren beslenme, metadon, opiyat kullanımı, fiziksel inaktivite
Diğer	Kronik metabolik asidoz, kronik enfeksiyon, KBY, depresyon, D vitamini eksikliği, fosfat kaybı, idiyopatik hiperkalsiüri
İlaçlar	Antiretroviraller, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri, glitazonlar, fazla tiroksin kullanımı

HIV enfeksiyonu ve antiretrovirallerin kemik demineralizasyonu üzerindeki etkileri

Kemik dokusunun yapılıp yıkılmasında PTH, D vitamini, kalsitonin, östrojen ve androjen gibi çeşitli hormonlar etkilidir. HIV viral proteini gp120, osteoblast fonksiyonu üzerinde inhibitör etkilidir; primer

osteoblast apoptozunu artırarak kalsiyum depolanmasını ve alkalen fosfataz aktivitesini azaltmaktadır. HIV gp120, aynı zamanda osteoklastik aktivite için çok önemli olan "receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'ın mononükleer kan hücrelerinden salınımını da artırmaktadır.

Osteoporoz sıklığı ART alan hastalarda almayanlara göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur. Osteoporoz kırık için önemli bir risk faktörüdür. Genel topluma oranla HIV ile enfekte hastalarda kırık görülme oranı 1,9-3,6 kat artmıştır. Antiretroviral tedavi, kemik yapılanmasındaki hücrelere doğrudan etki etmek suretiyle böbrekten fosfat kaybını artırarak ya da D vitamini ve PTH metabolizmasını modifiye ederek dolaylı yolla osteopeniye neden olmaktadır (Tablo 10.11).

Tablo 10.11. Antiretrovirallerin D vitamini, fosfat ve parat hormon üzerinden kemik yapılanmasındaki etkileri

Antiretroviral	Osteoblast	Osteoklast	D vitamini, PTH, Fosfat Dengesi
PI	Osteoblastik aktiviteyi↑ (IND, RTV)	Osteoklastik aktiviteyi↑ (SQV, RTV, IND, NFV)	25-hidroksilaz ve 1α hidroksilaz inhibisyonu (RTV, IND, NFV)
NRTI		Osteoklastik aktiviteyi↑ (ZDV, ddl, 3TC)	Böbrekten fosfat kaybı, intestinal fosfat emiliminde ↓ (TDF), PTH ↑ (TDF), 1α hidroksilaz inhibisyonu (TDF)
NNRTI			25-OH D vitamini ↓

D vitamini normal kemik dokusunun devamı için gerekli olan güçlü bir hormondur. Osteomalazi kemik mineralizasyonunun bozulmasıdır ve şiddetli olduğu durumlarda kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve tutukluğa yol açabilir. Osteoporoz ve osteomalazi farklı tablolar olup, her ikisinin de nedenleri ve tedavileri farklıdır. D vitamini eksikliğinin uzun sürmesi, kemikte fosfat kaybıyla beraber osteomalaziye neden olur. 25-hidroksi vitamin D'nin <20 ng/ml (50 nmol/l) olması, D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Serum 25-hidroksi vitamin D'nin <30 ng/ml (75 nmol/l) olmasıysa D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır ve HIV ile enfekte hastaların %60-90'ında görülür.

Osteoporozun tanınması ve değerlendirilmesi

Osteoporozu değerlendirmek için iki önemli parametreden destek alınmaktadır; bunlar, kırık riskinin değerlendirilmesini sağlayan "Fracture Risk Assessment Tool" (FRAX) skoru ve "Dual Energy X-ray Absorptiometry" (DEXA) ölçümüdür. Bu testleri kullanmadan önce birey, kemik kırığı için majör risk faktörleri [frajilite kırığı öyküsü olması, steroid kullanımı (≥ 5mg prednizolon ≥3 ay) ve düşme riski olması] açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörü olmayan <40 yaşındaki hastalarda tarama yapmaya gerek yoktur; 40-50 yaş arasında olan ve risk faktörü bulunmayan hastalar için FRAX skoru hesaplanmalıdır. Risk faktörlerinin ilave edilmesi durumunda tüm hastalara, risk faktörü olmaksızın postmenopozal kadın ve ≥50 yaşındaki erkek hastalara da DEXA yapılması önerilmektedir (Şekil 10.4)

FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/) skoru 10 yıllık majör kırık (vertebra, ön kol, femur boynu veya kalça)

veya tek başına kalça kırığı olma riskini hesaplamaktadır. Fajilite kırığı için majör risk faktörü olmayan 40-49 yaş arasındaki erkek ve >40 yaş premenopozal kadın hastaların 10 yıllık kırık riskinin FRAX skoru kullanılarak hesaplanması önerilmektedir. Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkek hastalarda DEXA'ya ulaşılamıyorsa yine FRAX skoru hesaplanmalıdır. FRAX skoru $< \%10$ ise D vitamini ve Ca desteği ile yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Majör kırık için FRAX skoru $> \%10$ ise DEXA yapılması, majör kırık skoru $> \%20$ veya kalça skoru $> \%3$ ise sekonder osteoporoz nedenleri dışlanarak DEXA yapılması önerilmektedir.

Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkekler için T skoru, < 50 yaşındaki bireyler için Z skoru kullanılmalıdır. T skoru $< -2,5$ (total kalça, femur boynu veya lomber vertebrada) ise veya T skoru $-1/-2,5$ arasında ve FRAX skoru $> \%20$ veya kalça $> \%3$ ise veya kalça/vertebrada kırık öyküsü varsa sekonder nedenler dışlanarak bisfosfonat tedavisi, Ca ve D vitamini desteği ile yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. DEXA incelemesi, ileri derecede osteopeni varsa (T skoru $-2,00/-2,49$) 1-2 yıl sonra, hafif ile orta düzeyde osteopeni halinde (T skoru $-1,09/-1,99$) 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

HIV ile enfekte hastalarda subkilinik vertebra kırıkları $\%25$ sıklıkta görülmektedir. Bu nedenle ≥ 50 yaşındaki hastalarda 1-2 yıl ara ile boy ölçülmelidir.

Osteoporozun tedavisi

Öncelikle sigarayı bıraktırmak ve çok zayıf hastaların kilo almasını sağlamak gerekir. Sonrasında sekonder nedenler değerlendirilmelidir. Hemogram, Ca, albümin, fosfor, BUN, kreatinin, PTH, ALT, ALP, D vitamini, TSH, 24 saatlik idrarda fosfat, kreatinin ve eş zamanlı kanda fosfat ve kreatinin, total testosteron, östradiol, FSH, LH tetkiklerine bakılarak olası sekonder nedenler dışlanmalıdır.

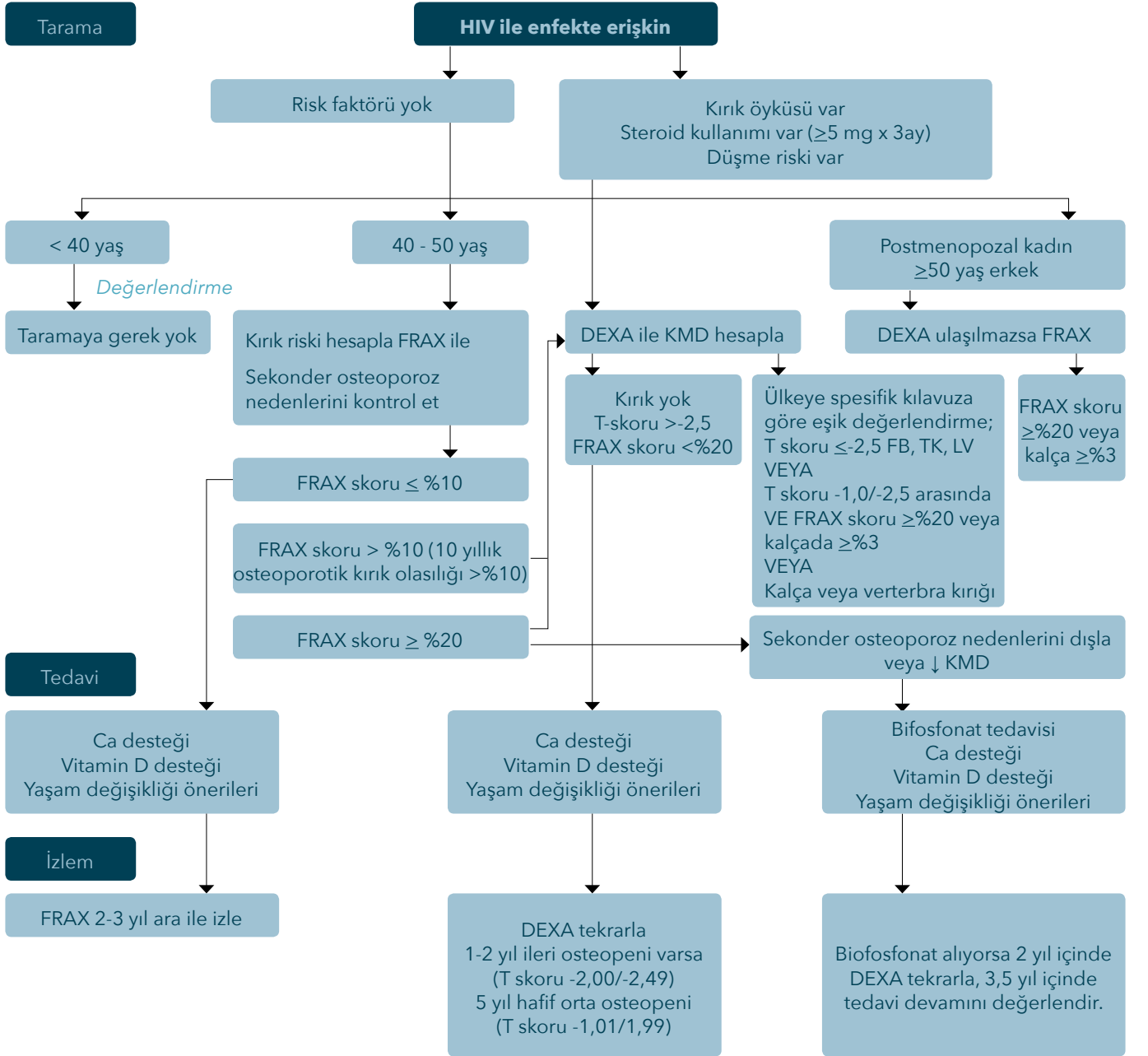
Kalsiyum emilimi D vitamininin kanda yeterli düzede bulunmasına bağlı olduğundan, European AIDS Clinical Society kılavuzu, HIV ile enfekte bireylerin tümünde D vitamini düzeylerine bakılmasını ve 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 40-60 ng/mL arasında tutulmasını önermektedir. Rutin olarak günde 1000-2500 mg kalsiyum, 800-1000 İÜ D vitamini alınması önerilmektedir. Yüksek protein içeren diyet, aşırı kafein tüketimi, fosfor ve sodyum alımı kalsiyum kaybını artırdığı için proteini azaltılmış diyet önerileri getirilmelidir. Bifosfonatlar kemik matrikse yapışarak osteoklast inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir. Oral bifosfonatlar haftalık (70 mg alendronat) veya aylık (risedronat ve ibandronat) olarak verilirken; intravenöz bifosfonat (ibandronat) 3 ayda bir, zoledronik asit ise yılda bir sıklıkta verilir. İntravenöz formlar oral bifosfonatları tolere edemeyen veya tedaviye uyumu düşük olan hastalara verilmelidir. Bifosfonat tedavisinden önce hastanın osteomalazisi olmadığından emin olunmalıdır. Böyle hastalarda bifosfonatlar ancak uygun şekilde D vitamini tedavisini takiben kullanılabilir.

Osteoporoz beklenmedik şekilde ileri düzeydeyse, KMD'nin azalmasına yol açan önemli ikincil nedenler varsa veya tedavi başarısızlığı ve intoleransı söz konusuysa, tecrübeli bir endokrinoloji, romatoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanıyla konsültasyon düşünülmelidir.

Osteonekroz tedavisinin esası ise cerrahi müdahaledir.

HIV ile enfekte hastada osteoporoz için akış şeması Şekil 10.4'te verilmiştir.

Şekil 10.4. HIV ile enfekte hastada osteoporoza yaklaşım



FB, femur boynu, LV, lomber vertebra; TK, total kalça.

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

HIV enfeksiyonunun tedavisindeki gelişmeler ve giderek daha çok hastanın etkin antiretroviral tedaviye erişebilmesi yaşam süresinin uzamasına yol açmıştır. Bu durumda, yaşlanan toplumdaki yandaş hastalıklar daha da önemli hale gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar da önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir.

Çok sayıda gözlemsel çalışma, HIV ile yaşayan bireylerde geleneksel risk faktörlerinin genel toplumdakine göre daha yüksek prevalansa sahip olduğunu göstermektedir. Halen sigara kullanıyor olmak, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet bunlar arasındadır. Ülkemizde de >40 yaşındaki

hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada bu oranlar sırası ile %45, %16,5, %22,4 ve %9,1 olarak yüksek bulunmuştur.

Son 20 yılda yapılmış çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerde KVH riskinin, geniş bir yelpazede geleneksel risk faktörleri hesaba katılsa bile arttığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma, HIV ile enfekte hastalarda miyokard infarktüsü (MI), periferik arter hastalığı ve inmenin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bunlar dışında, atriyal fibrilasyon/flutter, pulmoner hipertansiyon ve diastolik disfonksiyona da daha sık rastlanmaktadır. Geleneksel risk faktörleri dışındaki riskin kronik yangı ve immün aktivasyon, virüsün doğrudan etkisi ve bazı antiretroviral ilaçlardan geldiği düşünülmektedir. HIV RNA düzeyinin kontrol altına alınmamış olması ve CD4 T lenfosit düzeylerinin düşük olması, başta MI ve inme olmak üzere KVH gelişme riskini artırmaktadır. HIV RNA düzeyi baskılandıktan sonra KVH'nin önlenmesi, geleneksel risk faktörlerinin iyi yönetilmesini gerektirmektedir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olup, KAH, inme ve kalp yetmezliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hipertansiyonu önleme ve tedavi stratejileri çok yararlı ve hayat kurtarıcıdır. Hipertansiyon için genel toplumda geçerli olan yaş, erkek cinsiyet, yüksek BKE, KBH, aile öyküsü ve DM'nin yanı sıra, HIV enfeksiyonunun kendisi, bazı ARV ilaçlar, HIV enfeksiyonunun ve ARV kullanımının süresi ile CD4 T lenfosit düzeyinin düşük olması da hastalığa özgü risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu nedenle toplumda hipertansiyonu tanımak ve tedavi etmek için yapılmış olan öneriler, HIV ile yaşayan bireyler için de geçerlidir.

Sağlık kuruluşunda tekrarlanan ölçümler, ambulator olarak veya evde kan basıncının izlenmesi sonucunda kan basıncının $>140/90$ mmHg tespit edilmesi hipertansiyon olarak kabul edilmelidir. European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) rehberi, hipertansiyonu, kan basıncı seviyeleri, KVH risk faktörleri, HT'ye bağlı organ hasarı veya yandaş hastalıkların bulunup bulunmamasına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak evrelere ayırmıştır (Tablo10.12). Evre 2 ve 3'deki hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinden sonra hemen tedavi başlanması önerilmektedir. Evre 1 HT hastaları içinse, KVH, börek hastalığı veya HT'ye bağlı organ hasarı olan yüksek veya çok yüksek riskli hastalara hemen tedavi başlanması önerilirken, bu durumda bulunmayan orta riskli hastalara, 3-6 ay boyunca yaşam tarzı değişiklikleri denendikten sonra KB kontrol edilemezse ilaç önerilmektedir. Kan basıncını düşürdüğü gösterilmiş olan yaşam tarzı değişiklikleri, tuzun kısıtlanması, alkol tüketiminin dengelenmesi, sebze-meyve tüketiminin artırılması, vücut ağırlığının azaltılması, ideal vücut ağırlığının sürdürülmesi, sigaranın bırakılması ve düzenli fizik aktiviteden oluşmaktadır.

Hipertansiyon tedavisindeki ilk hedef KB'yi $140/90$ mmHg değerinin altına indirmektir. Tedavi iyi tolere edilirse çoğu hastada $130/80$ mmHg ve daha aşağısı hedeflenebilir. Altmış beş yaşın altındaki hastalarda sistolik KB $120-129$ mmHg seviyelerine indirilmelidir; 65-80 yaş arasında ise sistolik hedef $130-139$ mmHg'dır. Diyastolik KB hedefi de <80 mmHg olmalıdır.

Tablo 10.12. Kan basıncı seviyeleri, kardiyovasküler risk faktörleri, organ hasarı veya yandaş hastalıklara göre hipertansiyon hastalık evreleri

Hipertansiyon hastalık evresi	Diğer risk faktörleri ¹ , organ hasarı (OH) veya hastalığı	Kan Basıncının (mmHg) derecelendirilmesi			
		Yüksek normal SKB 130-139 DKB 85-89	I. Derece HT SKB 140-159 DKB 90-99	2. Derece HT SKB 160-179 DKB 100-109	3. Derece HT SKB ≥ 180 DKB ≥ 110
Evre 1 (komplike olmayan)	Başka risk faktörü yok	Düşük	Düşük	Orta	Yüksek risk
	1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek risk
	> 3	Düşük-orta	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk
Evre 2 (asemptomatik)	OH, evre 3 KBH veya diyabet	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek -çok yüksek risk
Evre 3 (yerleşmiş hastalık)	Semptomatik KVH, evre ≥ 4 KBH veya OH olan diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

¹SCORE risk faktörleri: Yaş, cins, sigara, total kolesterol

Güncel rehberler Evre 1 ve düşük ya da orta riskli hastalarda monoterapi kullanılabileceğini belirtmekte, Evre 2-3 veya yüksek riskli hastalarda ise kombinasyon tedavisi ile başlamayı önermektedir. HIV ile enfekte ve komplike olmayan hipertansiyonu olan hastalarda genellikle bir ACE inhibitörü veya ARBL mekanizmalı ilacın bir kalsiyum kanal blokörü ile kombinasyonu öne çıkmaktadır. Cevap alınamadığında diüretik (tiyazit grubu, daha sonra spironolakton) ilave edilmesi önerilir. Bundan sonraki kademe ise alfa veya beta blokör ilavesidir. Dört veya 5 ilaç ihtiyacı gösteren hastalar HT tedavisinde uzman bir hekimle birlikte izlenmelidir. ACE inhibitörü dışındaki grupların (başta bazı kalsiyum kanal blokörleri olmak üzere) PI veya COBI ile etkileşimleri olduğu, tedaviyi düzenlerken göz önüne alınmalıdır. Hipertansiyon ile birlikte KAH, KBH, kalp yetmezliği veya aritmisi olan hastalarda başlangıç rejimleri farklılaşabilmektedir.

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi

HIV ile enfekte bireylerde MI geçirme riski, HIV ile enfekte olmayanlara göre 1,5-2 kat, ani ölüm riski ise 4,5 kat daha fazladır. İlk koroner kalp hastalığı HIV ile enfekte hastalarda ortalama 50 yaş civarında görülürken, bu genel toplumda 64 yaş civarındadır. Ancak HIV ile yaşayan bireylerin yaş dağılımının daha genç olduğu göz önüne alındığında, erken görülme durumu ortadan kalkmaktadır. HIV ile enfekte hastalarda hem klinik, hem de subklinik KVH'nin arttığının gösterilmesi, bu hastalarda kardiyovasküler riskin en iyi nasıl değerlendirilmesi gerektiği sorusuna yol açmaktadır. Bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu, genel toplum için kullanılan risk değerlendirme algoritmalarının HIV ile enfekte toplumdaki riski, var olandan daha düşük kestirdiği sonucuna varmıştır. Risk skorlarının performansı, geliştirildikleri bölge veya topluma göre de değişmektedir. Avrupa'da DAD kohortu kullanılarak geliştirilen model, geleneksel risk faktörlerinin yanında antiretroviral ilaca maruz kalma unsurunu da içermektedir. Bu modelin Avrupa'da KVH riskini kestirme performansı, Framingham risk

skorunun performansından daha iyidir. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 risk kestirme algoritmasına göre HIV ile enfekte bireylerin %25'i yüksek riskli grupta iken, Framingham skoru ile bu oran %10'dur; ancak her iki skor da gerçek KVVH riskini olduğundan düşük kestirmişlerdir. Buna karşılık HOPS çalışmasında ACC/AHA (ASCVD) ve DAD riski düşük kestirirken, Framingham risk skorunun doğru kestirdiği sonucuna varılmıştır. Birçok çalışma, skorların yüksek riskli grupları kestirmede birbiri ile pek uyumlu olmadıklarını belirtirken, bazı çalışmalar ise benzer olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde 40 yaşın üzerindeki hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada da yüksek riski kestirmede sık kullanılan 4 skorun birbirleri ile orta düzeyde uyum gösterdiği gözlenmiştir. Bu arada unutulmaması gereken bir husus, 2013 ACC/AHA algoritmasının 40 yaşın üzerinde geçerli olduğudur. Daha genç hastalarda DAD skorunun kullanılması daha uygun bulunmaktadır. Yaygın kullanılan risk skorlarının HIV ile enfekte hastalardaki geçerliliği doğrulanmamış olsa da, European AIDS Clinical Society (EACS) kılavuzu bu amaçla Framingham veya DAD skorlarından birinin kullanılmasını önermektedir. Kardiyovasküler risk, 40 yaşın üzerindeki erkek ve 50 yaşın üzerindeki kadınlarda tanı anında, tedavi başlamadan önce ve takiben 2 yılda bir yapılmalıdır. HIV ile enfekte bireyleri izleyen klinisyenler bu amaçla ACC/AHA veya ESC SCORE sistemini de kullanabilirler. Birçok çalışmada olduğu gibi ülkemizde de gerçek yaşam verileri, HIV ile enfekte bireylerde statin kullanımının rehberlerdeki önerilere göre daha düşük kaldığını göstermektedir. Çok sayıda çalışma, HIV ile yaşayan bireylerde antihipertansif ve aspirin kullanımının da gerekenden az olduğunu göstermiştir.

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi

HIV ve KVVH'ye yaklaşım, egzersiz ve diyet önerilerini, sigaranın bırakılmasını, hiperlipidemi ve diyabetin yönetimini ve hipertansiyonun kontrolünü içermektedir. Kişisel KVVH riskinin hastaya iyi iletilmesi gereklidir. İzleyen hekim riski hesaplarken, HIV'e özgü risk faktörlerini de (örn. en düşük CD4 T lenfosit sayısı) göz önüne almalıdır. HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan NRTI ve PI grubuna dâhil olan bazı ilaçlara yakın zamanda veya zaman içinde birikimli olarak maruz kalmanın, MI riskini artırdığı gösterilmiştir. DAD kohortunda yapılan gözlemsel çalışmalar, PI grubundan LPV, DRV ve IDV, NRTI grubundan ise ABC ile böyle bir riske işaret etmektedir. Abakavir ile ilgili risk halen tartışmalıdır. DAD dâhil olmak üzere birçok kohort çalışmalarında riskin arttığı gösterilmekle birlikte, bazı çalışmalar bunu desteklememektedir. Birçok tedavi rehberi ve HIV uzmanı, KVVH riski yüksek olanlarda ART seçiminin veya tedavi değişikliğinin yukarıda söz edilen riskleri dikkate alarak yapılmasını önermektedir.

Bu amaçla, KVVH riskinin veya dislipidemik etkisinin diğer ilaçlara göre daha yüksek olduğu düşünülen NRTI (örn., ZDV, ABC) veya PI (LPV, IDV, DRV) kullanan hastalarda rejimin değiştirilmesi düşünülebilir.

Dislipidemiyenin yönetiminde farklı kuruluşların rehberleri kullanılabilir. AHA/ACC 2013 rehberinin 10 yıllık risk kestirmesine bağlı olarak orta ve yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılabilir. EACS rehberinde de bu konuda bir algoritma bulunmaktadır. Diğer bir alternatif National Lipid Association (NLA) yaklaşımıdır. Bazı uzmanlar ASCVD tarafından belirtilen risk faktörlerinin yanında HIV enfeksiyonunun ek bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir. Bu yaklaşıma göre statin önerileri Tablo 10.13'te gösterilmiştir. Statinlerin yangı üzerindeki olumlu etkileri nedeni

ile HIV ile enfekte hastalarda daha yaygın kullanılıp kullanılmaması konusu henüz açıklığa kavuşmamış bir alandır. Bazı statin ve antitrombotik ilaçların bazı antiretroviraller ile etkileşimi bulunmaktadır (Tablo 10.14). Yüksek yoğunluklu tedavide önerilen atorvastatin ve rosuvastatinin, proteaz inhibitörleri ile etkileşimi ve serum glikoz düzeyini artırıcı etkileri bulunmaktadır. Statinlerin transaminaz ve CPK üzerindeki etkileri HIV pozitif hastalarda negatif hastalara göre biraz daha fazla olmasına rağmen, bunlar güvenli ilaçlardır ve genellikle iyi tolere edilirler. ESC/EAS 2016 rehberi bir uzman görüşü olarak HIV ile enfekte olan ve yüksek risk taşıyan bireylerde LDL düzeyleri hedef alınarak lipit düşürücü tedavinin düşünülmesini önerse de, birçok uzman bu alanda yeterli delil bulunmadığı, yaş ve diğer riskler gözletilmeksizin böyle bir uygulamanın pek de doğru olmadığını düşünmektedir.

Gelişmiş ülkelerde HIV ile enfekte bireylerde tedaviye daha erken başlanması, önleyici tedbirlerin alınması ve bu bireylerin yakından izlenmesi, sigaranın bırakılması ve statin ve antihipertansif kullanımı ile birlikte son yıllarda koroner kalp hastalığı oranlarında düşme de gözlenmeye başlamıştır.

Tablo 10.13. Risk seviyelerine göre lipit tedavisi (HIV enfeksiyonunu ek bir faktör olarak düşün)

	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
Kriter	0-1 majör ASCVD risk faktörü ¹ Biliniyorsa diğer risk işaretlerini de değerlendirmeyi düşün	2 majör ASCVD risk faktörü Kantitatif risk skorlamasını dikkate al Diğer risk işaretlerini de değerlendirmeyi düşün ²	>3 majör risk faktörü DM Tip 1 veya 2 ve 0-1 diğer majör risk faktörü, hedef organ hasarı yok KBH (Evre 3B veya 4) ³ LDL >190 mg/dL Risk skoru-yüksek ⁴	Klinik KVH DM Tip 1 veya 2 ve >2 risk faktörü veya hedef organ hasarı var
İlaç tedavisi düşün	Non-HDL ve LDL >190 mg/dL >160 mg/dL	Non-HDL ve LDL >160 mg/dL >130 mg/dL	Non-HDL ve LDL >130 mg/dL >100 mg/dL	Non-HDL ve LDL >100 mg/dL > 70 mg/dL
Tedavi hedefleri	Non-HDL ve LDL <130 mg/dL <100 mg/dL	Non-HDL ve LDL <130 mg/dL <100 mg/dL	Non-HDL ve LDL <130 mg/dL <100 mg/dL	Non-HDL ve LDL <100 mg/dL < 70 mg/dL

¹Majör ASCVD risk faktörleri

- » Yaş: E >45, K >55;
- » KAH için erken aile öyküsü; 1 akrabada E <55, K<65;
- » Halen sigara kullanımı;
- » HT >140/>90 mmHg veya HT tedavisi;
- » Düşük HDL E <40 mg/dL, K <50 mg/dL

²Metabolik sendrom, subklinik koroner hastalık, hCRP > 2 mg/dL, İA/K >30 mg/g, majör ASCD risk faktörlerinin çok yoğun olması gibi

³KBH (Evre 3B: eGFR 30-44 mL/dk, Evre 4: eGFR 15-29 mL/dk)

⁴Framingham KVH skoru >%10, 2013 ACC/AHA (ASCVD) skoru >%15

Tablo 10.14. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ile antiretrovirallerin etkileşimi

Statinler		
Rosuvastatin 5-40 mg Atorvastatin 10-80 Pravastatin 20-80 Fluvastatin 20-80 Simvastatin 10-40 Pitavastatin 1-4	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim DRV ile etkileşim Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile etkileşim Bilinen ilaç etkileşimi yok	Düşük dozda başla Düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek doz DRV ile düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek PI ve NNRTI ile daha yüksek doz PI ile önerilmez Kısıtlama yok
Kolesterol emilim inhibitörü		
Ezetimib 10 mg	Bilinen ilaç etkileşimi yok	
PCSK9 inhibitörü		
Evolokumab 2 haftada bir 140 mg veya ayda bir 420 mg	Bilinen ilaç etkileşimi yok	
Antiplatelet ajanlar		
Klopidogrel Tikagrelor Prasugrel	EFV ve ETV ile etkileşim, PI veya COBI ile zayıf etkileşim PI ile etkileşim (kanama riski) PI ile zayıf etkileşim	EFV, ETV, PI veya COBI ile kullanma
Yeni oral antikoagülanlar	Dabigatran dışındakiler PI ile etkileşir	PI ile dabigatran muhtemelen kullanılabilir
Vit K antagonistleri	PI ile zayıf etkileşim	PI ile muhtemel kullanım, Warfarin etkisi azalır

KANSERLER

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, normal toplumdakine göre daha sık görülmektedir. AIDS epidemisinin başında Kaposi sarkomu olan pek çok olgu saptanmış ve Kaposi sarkomu, CDC tarafından AIDS tanımlayıcı hastalık olarak kabul edilmiştir. Daha sonra non-Hodgkin lenfoma ve servikal kanserler de bu hastalıklar arasında yer almıştır. Antiretroviral tedavilerin yaygın olarak kullanıma girmesiyle bu malinitelerin sıklığı azalırken, anal kanser, Hodgkin lenfoma gibi AIDS tanımlayıcı hastalık olmayan malinitelerin sıklığında artış olmuştur (Tablo 10.15).

HIV ile enfekte bireylerde kanserler, sıklıkla erken yaşta görülmeleri, atipik patoloji (yüksek grade) sergilemeleri, ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkmaları ve daha agresif seyretmeleri ile karakterizedirler. Bu özellikler, tarama programlarını ve tedavi sonuçlarını etkiler; kanserin hızlı ilerlemesine, relaps oranlarının yüksek olmasına ve tedaviye yanıtızlığa yol açabilir.

HIV ile enfekte bireyleri izleyen hekimler, hastalarına, genel topluma önerildiği şekilde, sık görülen kanserlerin taramalarını yaptırmalıdır. HIV pozitif olgularda önerilen kanser tarama testleri için bakınız [Bölüm III. HIV Pozitif Olgunun İzlemi -İzlem parametreleri ve sıklığı.](#)

Taramalara ek olarak;

- » Sigara ve alkol bırakma programları
- » HPV aşısı uygulamaları
- » Hepatit B virüsü aşısı programları ve hepatit B enfeksiyonunun tedavisi
- » Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi gibi kanser riskini azaltacak önlemler alınmalıdır.

HIV ile enfekte bireylerde kanser tedavisi genel prensipler açısından diğer hastalardaki aynıdır.

- » Tanı patolojik olarak doğrulanmalıdır.
- » Hastalığı erken evrede olanlarda şifa hedeflenmelidir. Ancak bu olgularda genellikle tedaviye geç başlanması, sağ kalım oranlarını etkilemektedir.
- » Sitotoksik kemoterapiler ile ART'nin birlikte kullanımı toksik etkileri artırabilmekte, ilaç-ilacı etkileşimine veya bağışıklıkta daha fazla azalmaya yol açabilmektedir.
- » HIV ile enfekte hastalarda yandaş hastalıklar, tedaviye yanıtı etkilemektedir.
- » Reaktif lenfadenopatiler ve görüntülemelerde saptanan diğer lezyonlar, malinitenin tanı ve evrelemesini zorlaştırmaktadır.
- » İleri evre HIV hastalığı olanlarda operasyonlardan sonra enfeksiyon gelişme oranları daha yüksektir. Erken evredeki HIV ile enfekte olgularda ise bu risk, HIV enfeksiyonu olmayanlardaki ile benzerdir.

HIV ile enfekte bireylerde kanser evresinden ve bireyin kanser tedavisi alıp almamasından bağımsız olarak, kolorektal kanser, akciğer kanseri, melanom ve göğüs kanseri gibi AIDS tanımlayıcı olmayan kanserlerde gözlenen mortalite oranları daha yüksektir.

Tablo 10.15. HIV ile enfekte bireylerde AIDS tanımlayıcı olan ve AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler*

AIDS tanımlayıcı maliniteler	Servikal kanser
	Kaposi sarkomu
	Non-Hodgkin lenfoma
AIDS tanımlayıcı olmayan maliniteler	Anal kanser
	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
	Hodgkin lenfoma
	Diğerleri

*30 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

Servikal kanser

- » HIV ile enfekte bireylerde servikal kanser riski, HIV enfeksiyonu olmayanlardakine göre 3-5 kat daha fazladır.
- » İnsan papilloma virüsü ile persistan enfeksiyon servikal kanser gelişmesine yol açmaktadır.
- » HIV ile enfekte kadınlarda premalin evredeki servikal lezyonlar sıktır ve HIV durumundan bağımsız olarak tedavi edilmelidir.
- » Servikal intraepitelyal neoplazi ve servikal kanser varsa, hasta HPV ile ilişkili diğer kanserler, anal kanser ve vulvar kanser açısından da değerlendirilmelidir.

- » Servikal kanser saptandığında güncel kılavuzlara uygun olarak kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmelidir.
- » Antiretroviral tedavi, hastanın HIV enfeksiyonu nedeniyle kanser tedavisine kötü yanıt verme olasılığını azaltabilir. Kanser tedavisi sırasında antineoplastik ilaçlar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaposi sarkomu

- » HIV ile enfekte olgularda Kaposi sarkomu görülme riski, genel toplum ile kıyaslandığında 3.640 kat fazla iken, ART kullanımı ile bu oran düşmüştür. Ancak halen HIV ile enfekte bireylerde 257 kez daha fazla görülmektedir.
- » HIV ile enfekte olgularda görülen kanserlerin yaklaşık %12'sini oluşturur.
- » Human herpesvirus-8 ile ilişkili, vasküler yapıdan kaynaklanan, düşük dereceli yumuşak doku sarkomudur.
- » Özellikle erkekler ile seks yapan erkeklerde görülür.
- » Cilt tutulumu en sık görülen formudur. Ancak başta oral kavite, akciğerler ve sindirim sistemi olmak üzere cilt dışı tutulumlar da sık görülür.
- » Tedavinin amacı semptomların düzeltilmesi, tümöre bağlı ödemin, organ fonksiyon kayıplarının ve psikolojik stresin azaltılmasıdır. Kozmetik amaçlı ve semptomların iyileştirilmesi amacıyla lokal tedaviler; yaygın veya hızlı ilerleyen hastalıkta ise sistemik kemoterapi tercih edilir.
- » HIV ile enfekte olan ve Kaposi sarkomu bulunan olgulara ART başlanması özellikle önerilir. İlaç etkileşimleri ve toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

Non-Hodgkin lenfoma

- » HIV ile enfekte bireylerde görülme riski, enfekte olmayanlara göre 7-23 kat daha fazladır.
- » Primer santral sinir sistemi lenfomasında ise bu risk daha yüksektir.
- » ART ile NHL insidansı düşmüştür; ancak hala HIV ile enfekte bireylerde görülen kanserlerin %21'ini oluşturmaktadır.
- » Sıklıkla özefagus ve mide gibi ektranodal bölgelerde ortaya çıkar.
- » AIDS tanımlayan NHL'ler, diffüz geniş B hücreli lenfoma, immünoblastik lenfoma, plazmablastik lenfoma, primer efüzyon lenfoması ve primer beyin lenfomasıdır.
- » HIV seronegatif bireylerde olduğu gibi, tedavi hastalığın alt tiplerine ve evresine bağlı olarak planlanır; CD4 T lenfositisi sayısı ile belirlenen bağışık baskılanmanın derecesine göre modifiye edilir.
- » Eş zamanlı ART başlanması sağ kalımı artırmaktadır. İlaç etkileşimleri ve toksisite göz önünde bulundurulmalıdır.

Anal kanser

HIV ile enfekte bireylerde anal kanser riski 25-35 kat artmıştır ve bu olgularda görülen kanserlerin %10'unu oluşturur.

- » Çoğunlukla persistan HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir.
- » HPV'ye bağlı anal kanser sıklıkla multifokaldır ve kolposkopik muayene ile vulvar, vaginal, servikal kanser olup olmadığı da araştırılmalıdır.
- » Bölgesel lenfadenopati varsa malin olmayan nedenler göz önünde bulundurulmalı ve PET ile saptanan şüpheli lenfadenopatilerde anal kanser metastazı ile enfeksiyonun ayırt edilmesi açısından biyopsi alınmalıdır.
- » Anal kanserler güncel kılavuzlara uygun olarak tedavi edilmelidir; hastanın HIV durumuna göre tedavi değişikliği gerekmez.
- » Erken dönem kanserlerde cerrahi eksizyon etkili ve güvenlidir. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt oldukça iyidir; ancak yine de persistan veya tekrarlayıcı olguların %30'unda abdominoperineal rezeksiyon (APR) gerekir. HIV durumu APR'den sonra tekrarlamayı, rezidüel hastalığı ve sağ kalımı etkilemez.
- » HIV ile enfekte bireylerde anal kanser tedavisinden sonra daha sık takip önerilmektedir (3 yıl her 3-6 ayda bir).
- » Anal kanserli hastalarda ART başlanması HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir. İlaç etkileşimine dikkat edilmelidir.

Akciğer kanseri

- » Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, HIV ile enfekte bireylerde, enfekte olmayanlara göre 2-5 kat daha fazla görülür ve bu grupta saptanan kanserlerin %11'ini oluşturur.
- » HIV ile enfekte bireylerde akciğer kanserinin, genel toplumdakine benzer ölçütler ile taranması önerilmektedir.
- » Sigara kullanımının bırakılması mutlaka önerilmeli, hasta sigara bırakma programlarına yönlendirilmelidir.
- » HIV ile enfekte bireylerde benin akciğer nodülleri normal toplumdakine göre daha sıktır.
- » Pulmoner Kaposi sarkomu şüphesi varsa, biyopsiden önce kanama riskine karşı önlemler alınmalıdır.
- » Biyopsi alındığında bakteri, mantar ve tüberküloz gibi enfeksiyon etkenleri de araştırılmalıdır.
- » Beyin lezyonu bulunan ve HIV ile ilişkili bağışık yetmezliği ileri düzeyde olanlarda toksoplazma gibi enfeksiyonlar ve non-Hodgkin lenfoma gibi diğer maliniteler ayırıcı tanıda yer almalıdır.
- » Akciğer kanseri tedavisi kılavuzlara uygun olarak yapılmalıdır. Sadece HIV durumuna göre değişiklik önerilmez.
- » ART başlanması, HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir. İlaç etkileşimine dikkat edilmelidir.

Hodgkin lenfoma

- » HIV ile enfekte bireylerde Hodgkin lenfoma, enfekte olmayanlara göre 5-14 kez daha sık görülür ve bu grupta görülen kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur.
- » HIV ile enfekte, Hodgkin lenfomalı olguların %90'ı Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir ve sıklıkla kemik

iliği tutulumu ve ektranodal tutulum gibi ileri hastalık şeklinde ortaya çıkar.

- » Bazen sadece kemik iliği tutulumu görülür. Bu hastalarda ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıktır ve fırsatçı enfeksiyonlar da araştırılmalıdır.
- » Hodgkin lenfomalı olgularda, non-Hodgkin lenfoma ile kıyaslandığında merkezi sinir sistemi tutulumu daha nadir görülür.
- » Hodgkin lenfoma tedavileri arasında ABVD'nin HIV ile enfekte bireylerde daha az toksik olduğu gösterilmiştir ve HIV ile enfekte olmayan olgularda kullanılması önerilmeyen büyüme faktörü bu olgularda önerilmektedir.
- » PET/BT kılavuzluğunda tedavi önerilir; ancak malin olmayan lezyonların, görüntülemelerin yanlış yorumlanmasına yol açabileceği unutulmamalıdır.
- » ART başlanması, HIV ile ilişkili olumsuz sonuçları önleyeceği için önerilir.
- » İlaç etkileşimleri, RTV, COBI ve PI ile daha sık görüldüğü için bu antiretrovirallerin kullanımından kaçınılmalıdır.
- » Non-nukleozit revers transkriptaz inhibitörleri, kemoterapi ilaçlarının etkinliklerinde azalmaya yol açabilir, dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
2. Boccara F. Cardiovascular health in an aging HIV population. AIDS. 2017;31 Suppl 2:S157-S163.
3. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med 2005; 165:1179-84.
4. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. Clin Infect Dis. 2015 Apr 15;60(8):1242-51.
5. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clinical Kidney Journal, 2016; 9(6): 772-781
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management
7. of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
8. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, et al. Elevated cancer-specific mortality among HIV- infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015; 33:2376-83.
9. Dao CN, Patel P, Overton ET, et al. Low vitamin D among HIV- infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. Clin Infect Dis. 2011; 52(3): 396-405.
10. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 9.0 [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 20 Eylül 2018).
11. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. Am J Cardiol 2015;115:1760-6.
12. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease
13. in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects effects of anti-HIV drugs study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:491-501
14. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. Top Antivir Med 2016 Dec/ 2017;24:127-31.
15. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [Bağlantı için tıklayın](#).

16. Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011; 13(2): 109-18.
17. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015;9:129-69.
18. Korten V. [Prevalence of HIV infection in Turkey and importance of cardiovascular disease]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017;45(2):113-117.
19. Korten V, Yıldırım T, Gökengin D, et al. Prevalence of Age-associated Non-infectious Comorbidities among HIV-infected Patients in Turkey. 16th European AIDS Conference/EACS. 25-27 October 2017, Milan, Italy. PE11/19
20. Korten V, Gökengin D, Yıldırım T, et al. Comparison of Risk Category Predictions of Framingham Risk Score (FRS), Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) in HIV Infected Patients. IDWeek 2017, San Diego, CA, USA, 4-8 Oct, 2017. P576
21. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med* 2016;17:289-97.
22. Lin TC, Burton BN, Barleben A, Hoenigl M, Gabriel RA. Association of HIV infection with age and symptomatic carotid atherosclerotic disease at the time of carotid intervention in the United States. *Vasc Med.* 2018;23(5):467-475.
23. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *CID.* 2014; 59(9): e96-138
24. McComsey G, Tebas P, Shane S et al. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers *Clin Infect Dis.* 2010 October 15; 51(8): 937-946. doi:10.1086/656412.
25. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. 2018 UpToDate.(www.uptodate.com) Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. *HIV Med.* 2016 Aug 24.
26. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLoS Med.* 2015; 12(3): e1001809.
27. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann M. HIV: Inflammation and Bone. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2012 March; 9(1): 16-25.
28. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2012; 7:e44575. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary
29. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(6):e291-e300.
30. Reid E, Suneja G, Ambinder RF, et al. Cancer in People Living With HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Aug;16(8):986-1017. doi: 10.6004/jnccn.2018.0066.
31. Rubbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015 ;107:pii.dju503
32. Saag MS, Chambers HF, Eliopoulos GM, Gilbert DN, Black D, Freedman DO, Pavia AT, Schwartz BS. The Sanford Guide To HIV/AIDS Therapy 2015-2016, 23rd Edition. Sperryville: Antimicrobial therapy, Inc. June 2015: 23, 156, 163.
33. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between
34. abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med* 2016;14:61.
35. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-80.
36. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.

37. Thompson-Paul AM, Lichtenstein KA, Armon C, et al. Cardiovascular Disease Risk Prediction in the HIV Outpatient Study. Clin Infect Dis 2016;63:1508-16.
38. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):540-547.
39. Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. Circulation. 2018;137(21):2203-2214.
40. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı Yayın No 946, Ankara, 2014: 3.
41. Tyerman Z, Aboulafia DM. Review of screening guidelines for non-AIDS-defining malignancies: evolving in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Rev 2012;14:3-16.
42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., ESC Scientific Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.
43. Zanni MV, Fitch KV, Feldpausch M, et al. 2013 American College of Cardiology/American Heart Association and 2004 Adult Treatment Panel III cholesterol guidelines applied to HIV-infected patients with/without subclinical high-risk coronary plaque. AIDS 2014;28:2061-70.

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

TASARIM VE DİZGİ: CAN DERELİ