

ISBN 978-625-00-0448-7

HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

EL KİTABI

ARALIK 2021
SÜRÜM 2.0



EDİTÖRLER

DENİZ GÖKENGİN . VOLKAN KORTEN . BEHİCE KURTARAN .
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 yayınıdır. Platformun amacı, HIV/AIDS alanında bilimsel ve eğitsel çalışmalar yürütmektir.

İlk sürümü 2018 yılında çevrimiçi olarak yayımlanmış olan HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın bu ikinci sürümünün amacı, HIV ile enfekte bireylere sağlık hizmeti sunan hekimlere, kapsamlı, kolay ulaşılabilen ve güncel bilgi ve öneriler içeren, okuyucu dostu bir kaynak sağlamaktır.

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 beklemeksizin 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
Volkan Korten
Behice Kurtaran
Fehmi Tabak
Serhat Ünal

BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Özlem Altuntaş Aydın
Başak Dokuzoğuz
Nuriye Taşdelen Fışgın
Asuman İnan
İftihar Köksal
Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu
Bilgöl Mete
Ayper Somer
Dilek Yıldız

YAZAR LİSTESİ

Halis Akalın

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

Firdevs Aksoy

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

Sabri Atalay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma
Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Özlem Altuntaş Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, 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 Kliniği, İzmir

Başak Dokuzoğuz

Emekli uzman hekim

Nuriye Taşdelen Fışgın

İstinye 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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Ankara

Alper Gündüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Ufuk Hasdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

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

Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
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 Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Emre Kara

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

Manolya Kara

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

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Volkan Korten

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

İftihar Köksal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Atakent Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, İstanbul

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

Bilgöl Mete

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

Kenan Midilli

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

Arzu Nazlı

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

Murat Sayan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi PCR Ünitesi, Kocaeli

Hülya Özkan Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Hüsnü Pullukçu

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

Rüçhan Sertöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Dilek Yıldız Sevgi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Uluhan Sili

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 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 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

Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi, Antalya

KATKIDA BULUNAN DERNEKLER



HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı sürüm 2.0 içinde yapılan değişiklikler **turuncu ile işaretlenmiştir.**

Tablonun tamamı ya da bölümün tamamı değiştiğinde sadece başlık **turuncu ile işaretlenmiştir.**

Bu kitap Türk HIV/AIDS Platformu'nun bir yayınıdır.

KISALTMALAR

3TC: lamivudin	c: kobisistat
ABC: abakavir	Ca: kalsiyum
ABD: Amerika Birleşik Devletleri	CAB: kabotegravir
ABH: Akut böbrek hasarı	CAT: KOAH değerlendirme anketi
ABVD: adriyamisin/bleomisin/vinblastin/ dakarbazin	CDC: Centers for Disease Control and Prevention
AC: akciğer	CFU: koloni oluşturan birim
ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association	CIN: servikal intraepitelyal neoplazi
ACE: anjiyotensini dönüştüren enzim	COBI: kobisistat
ADA: adenozin deaminaz	CPK: kreatin fosfokinaz
ADA: American Diabetes Association	d4T: stavudin
AFLD: alkolik yağlı karaciğer hastalığı	DCV: daklatasvir
AHA: American Heart Association	ddl: didanozin
AIDS: edinilmiş bağışık yetmezlik sendromu	DEA: doğrudan etkili antiviral
AIN: akut interstisyel nefrit	DEXA: dual- energy x-ray absorptiometry
Al: alüminyum	DFA: dolaylı floresan antikor testi
ALT: alanin aminotransferaz	DHHS: Department of Human and Health Services
ALP: alkalen fosfataz	DKB: diyastolik kan basıncı
APR: abdominoperineal rezeksiyon	DM: diabetes mellitus
APR: antiretroviral pregnancy registry	DMPA: depo medroksiprogesteron asetat
ARB: asidorezistan basil	DNA: deoksiribonükleik asit
ARBL: anjiyotensin reseptör blokerleri	DOR: doravirin
ARV: antiretroviral	DPP-4: dipeptidil peptidaz-4
ART: antiretroviral tedavi	DRV: darunavir
AST: aspartam aminotransferaz	DRV/c: darunavir/kobisistat
ATV: atazanavir	DRV/r: darunavir/ritonavir
AZT: zidovudin	DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
BAL: bronkoalveoler lavaj sıvısı	DSV: dasabuvir
BAG: bozulmuş açlık glikozu	DTG: dolutegravir
BGT: bozulmuş glikoz toleransı	EAA: eğri altındaki alan
BIC: biktgravir	EBR: elbasvir
BKE: beden kitle endeksi	EFV: efavirenz
BOS: beyin omurilik sıvısı	eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı
BT: bilgisayarlı tomografi	EKG: elektrokardiyogram
BYYS: bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu	ELISA: enzim işaretli immün deney
	EMB: etambutol

ESC/EAS: European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society
ETV: etravirin
EVG: elvitegravir
EVG/c: elvitegravir/kobisistat
FB: femur boynu
FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
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
FTR: fostemsavir
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
HEV: Hepatit E virüsü
HHV: human herpes virüsü
HIV: insan bağışık yetmezlik virüsü
HIVAN: HIV ile ilişkili nefropati
HPV: insan papilloma virüsü
HSK: hepatoselüler karsinom
HT: hipertansiyon
IDV: indinavir
IBA: ibalizumab
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
KOA: 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
NFV: nelfinavir
NASH: nonalkolik steatohepatit
NHL: non-Hodgkin lenfoma
NLA: National Lipid Association
NNRTI: nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NRTI: nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NTD: nöral tüp defekti
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
PO: per oral
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
RT: revers transkriptaz
RTV: ritonavir
SABA: kısa etkili beta 2- agonist
SAMA: kısa etkili muskarinik antagonistler
SDK: sabit dozlu kombinasyon
SGLT: sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcıları
SKB: sistolik kan basıncı
SMP: simeprevir
SOF: sofosbuvir
SPiOK: sadece progesteron içeren oral kontraseptif
SQV: sakinavir
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
TPV: tipranavir
TSP: temas sonrası profilaksi
USG: ultrasonografi
ÜA/K: üriner albümin/kreatinin
ÜA/P: üriner protein/kreatinin
VEL: velpatasvir
VOX: voksilaprevir
VYA: vücut yüzey alanı
WB: Western Blot
ZDV: zidovudin

İÇİNDEKİLER

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
Kronik HIV enfeksiyonu	3
Uzun dönem ilerleme göstermeyenler	4
➤ BÖLÜM II. HIV enfeksiyonlarının taranması, tanısı ve direnç testleri	6
Tarama ve tanıda kullanılacak testler	6
HIV testleri	7
Tarama amaçlı kullanılan serolojik testler	7
Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri	8
Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri	8
Tarama ve tanı algoritmaları	10
HIV enfeksiyonun seyri - virolojik göstergeler ve test seçimi	10
HIV pozitif anneden doğan, yenidoğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma	14
Direnç testleri	16

HIV testinin endikasyonları ve test aralıkları	18
HIV testi yapılması önerilen bireyler	19
Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı	21
Partner tarama	22

➤ BÖLÜM III. HIV pozitif olgunun izlemi **24**

Tanı konduktan sonra yapılacak işlemler **24**

Öykü ve fizik bakı **24**

İlk görüşme **24**

Öykü **25**

Fizik bakı **25**

Laboratuvar değerlendirmesi **26**

Rutin laboratuvar testleri **26**

HIV enfeksiyonuna özel laboratuvar testleri **26**

Diğer enfeksiyonlar için tarama testleri **28**

HIV ile yaşayan bireylerde aşılama **31**

Tedaviye başlandıktan sonra yapılacak işlemler **32**

Tedaviye uyum ve izlemde kalma **32**

 Uyumun ölçülmesi **32**

 Uyumu artıracak girişimler **33**

 Olgunun izlemde kalmasının sağlanması **34**

İzlem parametreleri ve sıklığı **35**

 HIV enfeksiyonuna özel testler **35**

 Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi **36**

➤ BÖLÜM IV. Antiretroviral tedavi **44**

Olgunun tedaviye hazır olma durumunun değerlendirilmesi ve tedaviye başlama kararı **44**

Birinci basamak antiretroviral tedavi **45**

 İlk kez tedavi kullanacak olguda antiretroviral rejimin seçimi **45**

 Primer HIV enfeksiyonunda tedavi **50**

Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması	50
Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı	50
Antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi	51
Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	51
Antiretroviral tedavi değişikliği	51
Tedavi değişikliğinin nedenleri	51
Virolojik baskılanma sağlanan olgularda tedavi değişikliğinin ilkeleri	52
Antiretroviral tedavi değişikliğinde başarılı stratejiler	53
Antiretroviral tedavi başarısızlığı	54
Tedavi başarısızlığının tanımı	54
Virolojik başarısızlık	55
Virolojik başarısızlığın nedenleri	55
Virolojik başarısızlığın yönetimi	56
İmmünolojik başarısızlık	57
Çocuklarda antiretroviral tedavi ve izlem	58
Tedaviden önce değerlendirme	58
Antiretroviral tedaviye başlama kararının verilmesi ve antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi	59
Tedavi rejimleri	59
Tedavi başladıktan sonra izlem	62
Antiretroviral ilaçların diğer ilaçlar ile etkileşimleri	64
➤ BÖLÜM V. Gebelik ve HIV	72
HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon ve kontrasepsiyon	72
HIV ile enfekte bireylerde kontrasepsiyon	72
Kombine oral kontraseptifler, transdermal yamalar ve intravajinal halkalar dâhil olmak üzere etinil estradiol ve progestin içeren kombinasyon kontraseptifler	73
Sadece progestin hapları	73
Enjekte edilebilir kontraseptifler (depo-medroksiprogesteron)	73
Progestin salgılayan kontraseptif implantlar	73
HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon	77
Serolojik açıdan benzeşik olmayan çiftler	78
Her iki eşin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon	78

HIV pozitif partneri olan HIV negatif gebe kadınların izlenmesi	78
HIV pozitif partneri olan HIV negatif erkeklerin izlenmesi	79
Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisi	79
Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi	80
Anneden bebeğe bulaşın önlenmesi	85
Doğumun şekli	87
İntravenöz zidovudin uygulaması	88
Emzirme	89
HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi	89
➤ BÖLÜM VI. HIV ve tüberküloz koenfeksiyonu	96
Tüberküloz tanısında kullanılan testler	96
Latent tüberkülozun tanısı ve tedavisi	98
Tedaviye başlama zamanı	99
Tüberküloz tedavisi	100
Tedavinin izlemi	102
Tüberkülozda antiretroviral tedavi ile bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun tanımlanması ve yönetimi	103
Paradoksal TB-BYYS	103
Maskesi düşen TB-BYYS	104
➤ BÖLÜM VII. HIV ile Hepatit B ve Hepatit C koenfeksiyonu	106
HIV ile enfekte kişilerde B hepatiti	106
Epidemiyoloji	106
Klinik seyir	106
HIV'in HBV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi	106
HBV'nin HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi	106
Tanı	107
Korunma	107
Tedavi	107
HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar	108
Uluslararası Tedavi Rehberlerinin (DHHS, EACS) HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri	108

HIV ile enfekte kişilerde C hepatiti	109
Epidemiyoloji	109
Klinik	109
HIV'in HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi	109
HCV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi	110
Tanı	110
HIV/HCV koenfekte hastanın değerlendirilmesi	110
Tedavi	111
Akut Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi	111
Kronik Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi	113
HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi	113

BÖLÜM VIII. Tüberküloz ve hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi **117**

Viral enfeksiyonlar	117
Sitomegalovirüs enfeksiyonu	117
Klinik	117
Tanı	118
Tedavi	118
Tedavi başarısızlığı	120
Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu	121
Klinik	121
Tanı	121
Tedavi	121
Varisella zoster virüsü enfeksiyonu	122
Klinik	123
Tanı	123
Önleme	123
Tedavi	123
Human herpesvirüs-8 enfeksiyonu	124
Klinik	124
Tanı	124
Önleme	124

Tedavi	125
Human papilloma virüsü enfeksiyonu	125
Klinik	125
Tanı	126
Önleme	126
Tedavi	127
Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu	127
Klinik	128
Tanı	128
Tedavi	128
Bakteriyel enfeksiyonlar	128
Solunum sistemi enfeksiyonları	128
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	129
Sifiliz	129
Bartonelloz	130
Dissemine MAC enfeksiyonu	130
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar	130
Paraziter enfeksiyonlar	134
Serebral toksoplazmoz	134
Klinik	135
Tanı	135
Tedavi	136
Profilaksi	136
İzosporidoz (İzosporiyazis)	138
Klinik	139
Tanı	139
Korunma	139
Tedavi	139
Kriptosporidoz	139
Klinik	139
Tanı	140

Tedavi	140
Fungal enfeksiyonlar	140
<i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> pnömonisi	140
Klinik	140
Tanı	140
Tedavi	141
Profilaksi	141
Kandidiyaz	142
Klinik	142
Tanı	143
Tedavi	143
Profilaksi	143
Kriptokokkoz	143
Klinik	143
Tanı	144
Tedavi	144
Histoplazmoz	145
Koksidiyoidomikoz	145
Aspergilloz	145
Klinik	145
Tanı	146
Tedavi	146

➤ BÖLÜM IX. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi	148
Temas öncesi profilaksi	148
Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler	148
Klinik değerlendirme	149
Temas öncesi profilakside kullanılan ilaç rejimleri	150
Temas öncesi profilakside izlem ve öneriler	150
Temas sonrası profilaksi	151
Temastan sonra olgunun yönetimi	152

Hızlı dekontaminasyon	152
Temas sonrası profilaksi uygulaması	152
Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması	153
Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları	153
Temas sonrası profilakside izlem	155
TSP kullanırken emzirme	155
TSP sırasında doz atlanması	155
TSP sırasında daha fazla yüksek riske maruz kalma	155
TÖP'den TSP'ye geçiş	156

BÖLÜM X. HIV ve yandaş hastalıkların yönetimi 157

Metabolik hastalıklar 157

Diabetes mellitus 157

Tip 2 DM tanısı (Dünya Sağlık Örgütü ve American Diabetes Association) 157

Tedavinin hedefleri 158

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) 159

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanımı 159

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı 160

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi 161

HIV ile yaşayan bireylerde NAFLD değerlendirmesi (obezler, metabolik sendromu olanlar ve sürekli ALT yüksekliği olanlarda) 161

Solunum sistemi hastalıkları 161

HIV ile enfekte olan hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısı ve değerlendirilmesi 161

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için aşı önerileri 163

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sağkalımı artıran üç girişim 163

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatörler ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimler 163

Böbrek hastalıkları 163

Kas-iskelet sistemi hastalıkları 168

Osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz 168

HIV enfeksiyonu ve antiretrovirallerin kemik demineralizasyonu üzerindeki etkileri 169

Osteoporozun tanınması ve değerlendirilmesi 170

Osteoporozun tedavisi	170
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	172
Hipertansiyon	172
HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin değeriendirilmesi	174
HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi	175
Kanserler	176
Servikal kanser	178
Kaposi sarkomu	178
Non-Hodgkin lenfoma	179
Anal kanser	179
Akciğer kanseri	180
Hodgkin lenfoma	180

BÖLÜM I

HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

Bölüm Editörü

Başak Dokuzoğuz

Yazarlar

Ezgi Gülten

Arzu Nazlı

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, 2014		
Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfosit sayısı veya oranı
0*	-	-
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

*Evre 0: Son altı ay içinde gelişen erken dönem HIV enfeksiyonunu tanımlar. Bireyin son 180 gün içinde yapılan HIV testinin negatif/belirsiz ve tekrarlanan HIV testi sonucunun pozitif olmasını temsil eder.

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 <200 hücre/mm³ olması ve viral 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 kıllı lökoplaki » Orofaringiyal kandidoz » Kronik (>1 ay) veya tedavisi zor vulvovajinal kandidoz » Servikal displazi veya cinsinoma <i>in situ</i> » 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 retiniti » 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</i> sepsisi » 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.

Kronik HIV enfeksiyonu

Kronik HIV enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitlenme 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 Definition for HIV Infection. MMWR. 2014 63(RR03);1-10 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 18 Aralık 2021)
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

İlker Devrim

Ufuk Hasdemir

Kenan Midilli

Murat Sayan

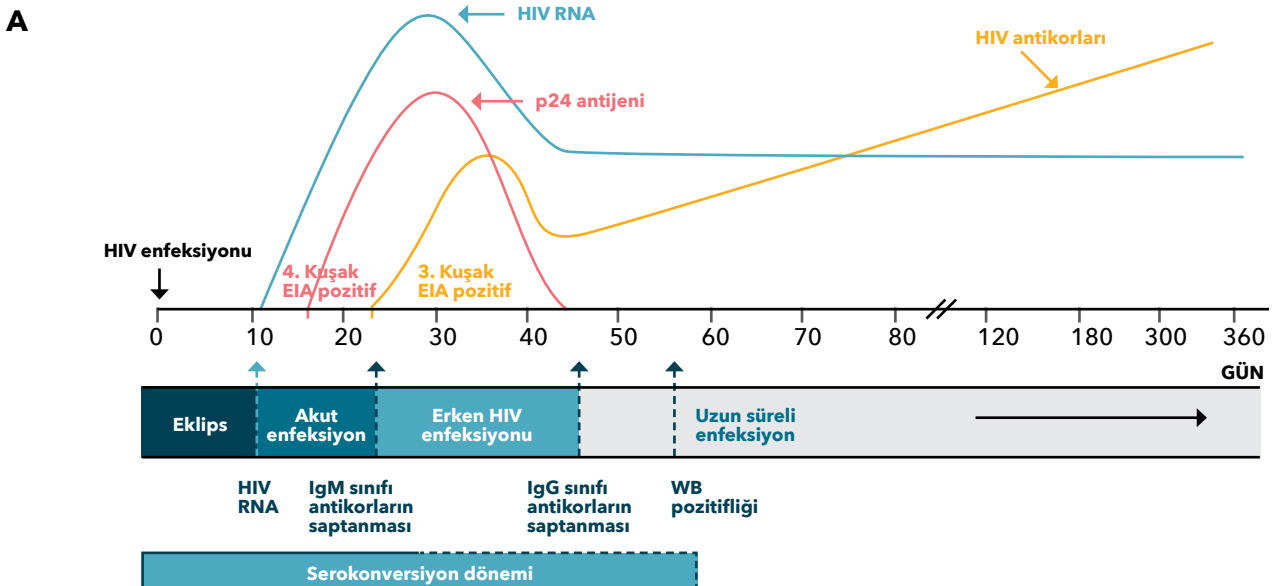
Rüçhan Sertöz

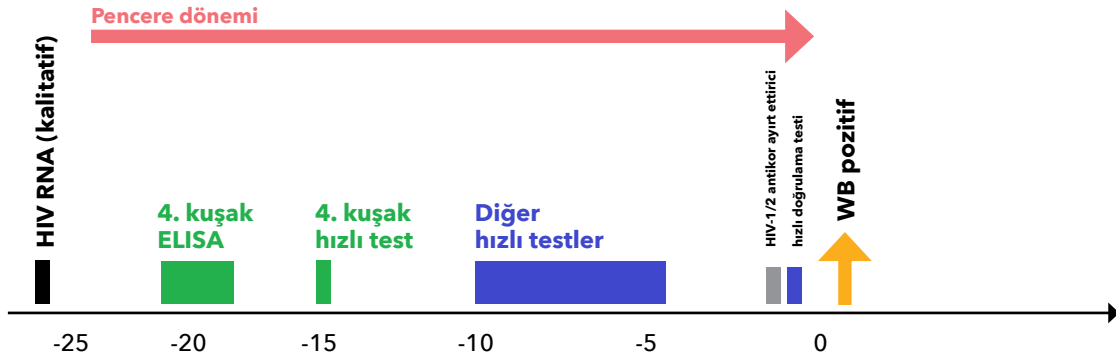
Uluhan Sili

TARAMA VE TANIDA KULLANILACAK TESTLER

İnsan bağışık yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus-HIV) enfeksiyonunun tanısını koymak amacıyla yapılan virüse özgü laboratuvar testleri, HIV testleri olarak adlandırılır. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)'in 2025 itibarıyla HIV pandemisinin sonlandırılmasını hedefleyen 95-95-95 stratejisi kapsamında HIV enfeksiyonlarının %95'ine tanı konulabilmesi hedeflenmektedir. Bu hedefe ulaşmak üzere HIV testlerinin, özellikle yüksek risk taşıyan toplumlarda (erkeklerle seks yapan erkekler, damar içi ilaç kullananlar, seks işçileri, hapishanedekiler, trans seksüeller) yaygınlaştırılması gerekmektedir.

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 göre pozitif saptanma zamanları **(B)**.



B**Western Blot testine göre diğer HIV testlerinin pozitifleşme zamanları
(%50 kümülatif sıklık)****HIV testleri**

Akut HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında, HIV antijeni, HIV'a özgü antikorlar ve HIV nükleik asidi gibi çeşitli belirteçlerin, farklı özellikteki testlerle kanda saptanabilir düzeye ulaştıkları zaman aralıkları Şekil 2.1.'de gösterilmektedir. Eklips dönemi, HIV ile enfeksiyonu takip eden ilk dönem olup yaklaşık 10 gün sürer. Bu dönemde enfeksiyonun varlığı, HIV'a özgü antijen, antikor ya da nükleik asiti saptamaya yönelik testlerle gösterilemez. Enfeksiyonun yaklaşık 12.-14. gününden itibaren viral nükleik asit, nükleik asit arama testleri (NAAT) ile saptanabilir düzeylere ulaşır. Viral nükleik asidin saptanmasından çok kısa bir süre sonra HIV-1 p24 antijeni, yeni nesil testlerle saptanabilir düzeye ulaşır. Adaptif immün yanıtın gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, HIV antijenlerini bağlamaya başlar ve kanda HIV antijeni miktarı giderek azalır. Böylece HIV antijeni arayan testler, enfeksiyonun ortalama 21. gününden itibaren tanındaki değerini kaybeder. HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, enfeksiyonun yaklaşık üçüncü haftasından itibaren serolojik yöntemlerle saptanabilir hale gelir.

HIV testleri, üreticileri tarafından kullanım yeri ve amacına göre tasarlanırlar. Buna göre başlıca tarama amaçlı serolojik testler, HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici testler ve HIV-1 NAAT'ler olarak sınıflanırlar.

Tarama amaçlı kullanılan serolojik testler

HIV enfeksiyonu tanısında 1985'ten bu yana, virüsle enfekte hücre lizatını antijen olarak kullanan, IgG antikorlarını saptayan 1. jenerasyon enzim immünoassay (EIA) testleri, enfekte hücre lizatı ile birlikte rekombinant HIV-1/HIV-2 antijenlerini kullanan, IgG antikorlarını saptayan 2. jenerasyon EIA testleri sentetik peptit/rekombinant antijenleri kullanan, IgM ve IgG tipi antikorları saptayan 3. jenerasyon EIA testleri ve sentetik peptit/rekombinant antijenleri kullanan ve IgM/IgG tipi antikorlarla eş zamanlı olarak p24 antijenini de saptayan 4. jenerasyon EIA testleri geliştirilmiştir. p24 antijenini saptayan, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayırt edebilen 5. jenerasyon testler de 2015'ten bu yana geliştirilmeye başlanmıştır. Testlerin duyarlılık ve özgüllükleri, jenerasyonun yenilenmesiyle birlikte giderek artırılmıştır.

Enzim immünoassay temelli testler: HIV enfeksiyonu taramasında başlangıç testi olarak Food and Drug Administration (FDA) onaylı, duyarlılığı çok yüksek, HIV-1 M/O grup ve HIV-2'ye özgü antikorları, HIV-1 p24 antijeni ile eş zamanlı olarak saptayabilen 4. jenerasyon EIA testlerinin kullanılması önerilmektedir

(Tablo 2.1.). Bu testler, laboratuvarlarda çalışılan, genellikle cihaza bağımlı testlerdir. IgM ve IgG tipi HIV antikorlarını saptamak üzere sentetik peptit veya rekombinant HIV antijenlerini, p24 antijenini saptamak üzere ise monoklonal antikorları içerirler. Testlerin duyarlılıkları >%99,7, özgüllükleri de >%99,5 düzeyindedir. Dördüncü jenerasyon testlerle pencere dönemi oldukça kısaltılarak enfeksiyonun yaklaşık 14. gününde, serokonversiyon gelişmeden enfeksiyonun varlığının ortaya konması mümkün olabilmektedir (Şekil 2.1).

Hızlı tanı testleri (HTT): Tarama amaçlı kullanılan bu testlerin duyarlılıkları, EIA temelli testlere benzer şekilde çok yüksektir. Genellikle immunokromatografi veya immunofiltrasyon prensibine dayanan HTT, 3-30 dakika gibi kısa zamanda sonuç vermeleri, venöz kan dışında, parmak ucundan alınan kandan çalışılabilir ve hasta başında uygulanabilir olmaları nedeniyle avantajlıdır. 'Determine HIV Early Detect, Abbott' gibi bazıları, HIV-1/HIV-2 antikorlarıyla birlikte p24 antijenini de saptar (Tablo 2.1.). Bir diğer örnek 'The OraQuick HIV1/2 Rapid In-home HIV', kişilerin kendi kendine test yapabilmelerine olanak veren ve ağız sıvısından da çalışılabilen bir testtir (Tablo 2.1.). Bu testle HIV-1 ve HIV-2'ye karşı IgM türü antikorlar araştırılmaktadır. Genel yaklaşım, HTT ile alınan pozitif bir sonucun, laboratuvar temelli 4. jenerasyon bir EIA testiyle tekrarlanması yönündedir. Ayrıca kuvvetli şüphe durumlarında, özellikle kan dışı örneklerin kullanıldığı HTT ile alınan negatif sonucun yine 4. jenerasyon bir EIA ile tekrar test edilmesi gerekmektedir.

On sekiz aylık veya daha küçük bebeklerin (veya hala emzirme döneminde olan 24 aylıktan küçük bebekler) HIV enfeksiyonu yönünden taranmasında serolojik yöntemlerin tek başına kullanılması yeterli değildir. Bu grupta NAAT'lerin uygulanması önerilmektedir.

Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri

Güncel HIV algoritmasına göre laboratuvarların, 4. jenerasyon EIA testiyle elde ettikleri reaktif sonucu, HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleriyle doğrulamaları gerekmektedir. Bu amaçla ilk olarak 'lateral-flow' prensipli Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test kullanıma girmiştir. Bu test, HIV-1'e özgü sentetik ve rekombinant gp41, HIV-2'ye özgü sentetik gp36 peptit antijenlerini içermektedir. Daha sonra geliştirilen GeeniusTM HIV 1/2 Supplemental System, 2014'te CDC'nin önerisiyle HIV tanı algoritmasına girmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.1.). Hızlı (yaklaşık 30 dakika) sonuç vermesi, sonuçların otomatize okuyucu tarafından okunması, belirsiz sonuçlarının azlığı avantajları arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü ve CDC, daha önceleri uzun süre kullanılan 'Western-Blot' ve 'Line Immunoassay' testlerinin doğrulama amacıyla kullanımını artık önermemektedir. GeeniusTM HIV 1/2 Supplemental System'de nitroselüloz şeritler, HIV-1'e özgü gp160, gp41, p31, p24, HIV-2'ye özgü gp36 ve gp140 peptitlerini içermektedir. gp41 ve gp160 bantlarının her ikisinde birlikte ya da birisi zarf glikopeptidi olmak kaydıyla HIV-1'e özgü iki bantta pozitiflik, HIV-1 enfeksiyonu pozitifliğini doğrular. HIV-2 pozitifliği için ise hem gp36 hem de gp140 bantlarında pozitiflik elde edilmesi gerekir.

Nükleik asit temelli testler

Güncel algoritmaya göre HIV tarama testinde pozitif bulunduğu halde HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı doğrulama testinde negatif veya belirsiz olarak tanımlanan sonuçların, FDA onaylı HIV-1 NAAT ile

doğrulanmaları gerekmektedir. Hasta takibinde kullanılan FDA onaylı bir çok kantitatif HIV-1 NAAT bulunmakla birlikte, in vitro tanı amaçlı sadece Aptima HIV-1 RNA Hologic Aptima HIV-1 Qualitative NAT, Gen-Probe testi FDA onayı almıştır. Bu testin HIV-1 RNA saptama alt limiti ≤ 50 kopya/mL olup, yaklaşık 30 kopya/mL civarındadır. HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı doğrulama testinde negatif veya belirsiz sonuç alındığı halde HIV-1 NAAT ile reaktif sonuç elde edilmesi, HIV-1 enfeksiyonu varlığını gösterir. Ama HIV-1 NAAT ile de negatif sonuç alındığında başlangıç tarama testinin yanlış pozitif olduğu sonucuna varılır. HIV-1 NAAT sonucu negatif olduğu halde HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı doğrulama testinde tekrar eden HIV-2 belirsiz ya da HIV belirsiz sonuç alınması durumunda ise, geçerliliği kanıtlanmış farklı bir HIV-2 doğrulama testiyle (antikor testi veya NAT) testin tekrarlanması veya 2-4 hafta sonra algoritmanın en baştan tekrarlanması önerilmektedir. Bunlara ek olarak HIV-1 NAAT, yukarıda da belirtildiği gibi, 18 aylık veya daha küçük bebeklerin HIV enfeksiyonu açısından incelenmesinde de kullanılmaktadır.

Tablo 2.1 HIV enfeksiyonu tanısında kullanılan testlere örnekler

Tarama amaçlı dördüncü jenerasyon HIV testleri

Enzim immunoassay temelli testler^a

Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay, Chemiluminescent microparticle immunoassay

Bio-Rad GS HIV Combo Ag/Ab Combo EIA, Enzyme immunoassay

ADVIA Centaur HIV Ag/Ab Combo, Chemiluminescent microparticle immunoassay

BioPlex 2200 HIV Ag-Ab Assay, Multiplex flow immunoassay^b

Ortho VITROS HIV Combo test, Immunometric 2-stage reaction

Roche Elecsys HIV Combi PT, Electro chemiluminescence immunoassay

Tarama amaçlı dördüncü jenerasyon hızlı tanı testleri^c

Determine HIV Early Detect, Abbott Diagnostic Medical Co. Ltd

The OraQuick HIV1/2 Rapid In-home HIV test, OraSure technologies

INSTI HIV-1/HIV-2 Rapid Antibody Test, Biolytical

Uni-Gold Recombigen HIV, Trinity Biotech

Destekleme/Doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikör testleri

Bio-Rad Geenius™ HIV1/2 Supplemental System

Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test, Bio-Rad Laboratories

Nükleik asit temelli testler

Aptima HIV-1 RNA 'Hologic Aptima HIV-1 Qualitative NAT, Gen-Probe, Inc^d

Artus HI Virus-1 QS-RGO, Qiagen

Xpert HIV-1 Qual, Cepheid

a Burada verilen EIA temelli testlerin hepsi FDA onaylı olup serum ve plazmadan çalışılmaktadır.

b Beşinci jenerasyon FDA onaylı test.

c Hızlı tanı testlerinde yer alan testler Dünya Sağlık Örgütü'nden ön yeterlilik alan testlerdir.

d HIV tanısında FDA onayı alan tek nükleik asit arama testi.

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 2.2 ve 2.3'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 2.2. 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.

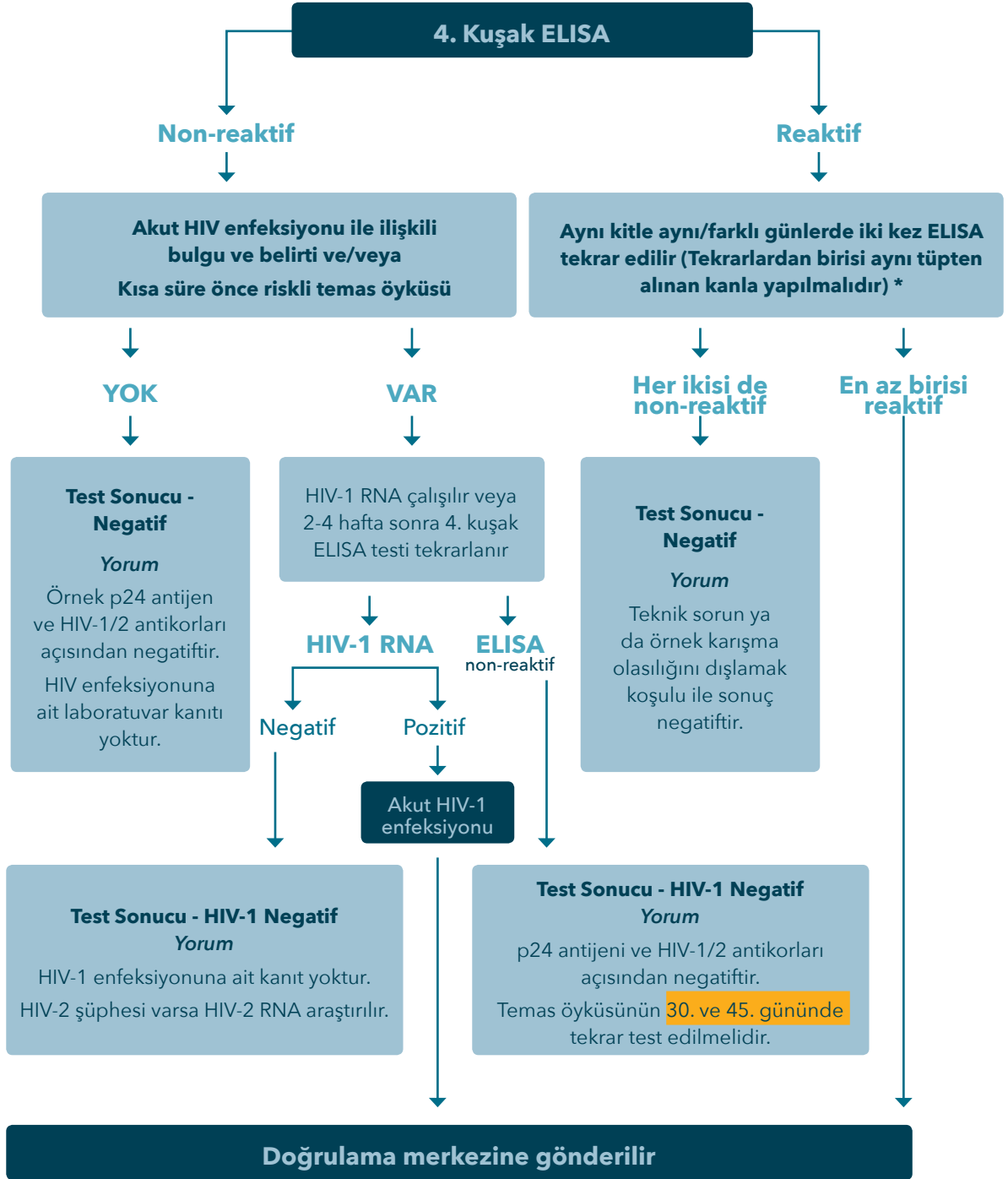
Tablo 2.3. Fiebig evrendirmesine göre primer HIV enfeksiyonunda 4. kuşak ELISA testi ile yapılan taramalarda ve doğrulama testlerinde elde edilecek olası test sonuçları

Fiebig evresi	Sonuç			Evrenin ortalama uzunluğu (gün)
	4. kuşak tarama testi (antikor +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 2.4 ve 2.5).

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)



*Gebelerde hatalı ELISA pozitifliğine sıklıkla rastlanmaktadır. Doğru tanıya daha hızlı ulaşabilmek için farklı bir test kiti ile ELISA'nın tekrarlanması ya da HIV-RNA'nın test edilmesi önerilmektedir.

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

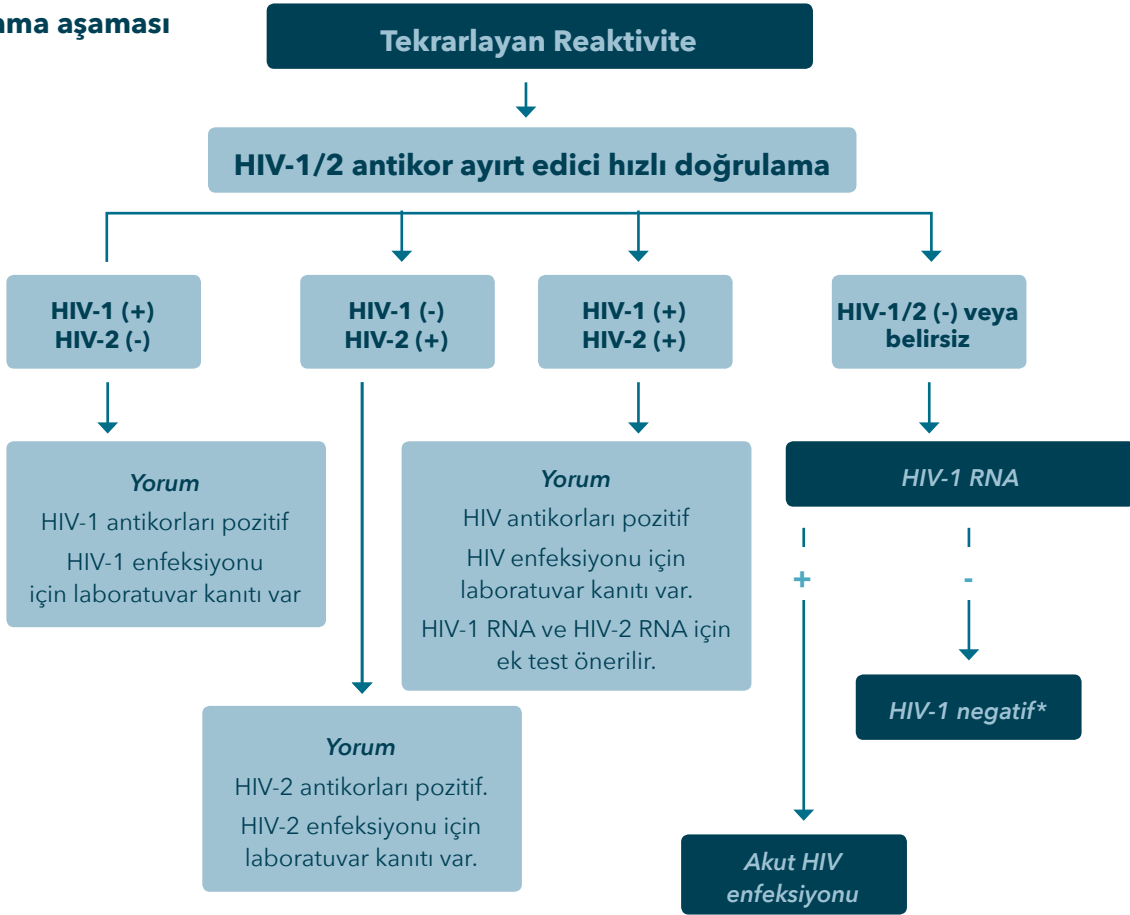
4. Kuşak ELISA tarama testi sonucu= REAKTİF DEĞİL	
DURUM	YORUM
» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti yok ya da » Yakın zamanda (son 6 hafta içinde) HIV'e maruz kalma öyküsü yok ya da » Riskli davranış yok	» HIV enfeksiyonuna ilişkin kanıt yok
» HIV enfeksiyonu ile ilgili bulgu ve belirti var » 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 2.5. 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



*HIV-2 enfeksiyonu varlığı yönünden araştırılmalıdır. Genellikle hatalı pozitif ELISA test sonucunu göstermektedir.

HIV pozitif anneden doğan, yenidoğan ve 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 yapılmalıdır. 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 antikor 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)



NAAT, nükleik asit arama testleri.

* Yüksek riskli bebekler için doğumda ve antiretroviral profilaksi kesildikten 2-4 hafta sonra (örneğin bebek 8-10 haftalık olunca).

DİRENÇ TESTLERİ

Genotipik ilaç direnci testinin ideal zamanlaması tanı aldıktan hemen sonradır. Eğer başlangıçta yapılmamışsa, antiretroviral tedavi başlamadan önce istenmelidir. Akut veya yakın zamanda (erken) HIV enfeksiyonu olan kişilerde, HIV ile yaşayan gebelerde veya HIV tanısı konulduğu gün ya da hemen sonrasında tedaviye başlanacak kişilerde direnç testi sonuçları beklenirken antiretroviral tedavinin başlanması geciktirilmemelidir. Tedavi rejimi gerekli olduğu takdirde, sonuçlar rapor edildikten sonra değiştirilebilir. 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. Bir hasta için yeni bir rejim oluşturulurken, varsa önceki tüm ilaç direnci testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Tablo 2.6'da HIV ilaç direnci testlerinde klinik tanımlar ve gereksinimler gösterilmektedir. Tablo 2.7'de HIV ilaç direnci testlerinin klinik kullanım önerileri bulunmaktadır.

Tablo 2.6. 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.
Tanımlar III	Genotipik direnç testi: Standart yaklaşım HIV proteaz, RT ve/veya entegraz gen bölgelerinin Sanger'in tanımladığı dideoksi zincir terminasyon tekniği ile dizinlenmesi şeklindedir. Yeni nesil dizinleme teknikleri ile analitik duyarlılık daha da gelişmiştir. HIV-1 proviral DNA'sını analiz eden yeni nesil dizileme genotipik testi, plazma HIV RNA düzeyleri düşük veya saptama sınırının altında olan hastalarda ilaç direnci hakkında bilgi sağlayabilir. Genotipik testler maliyetlerinin düşük, duyarlılıklarının yüksek olması ve daha hızlı sonuç vermeleri nedeniyle fenotipik testlere tercih edilir. Fenotipik direnç testi: Hücre kültürü ortamında antiretroviral ilaçlar karşısında HIV'in <i>in vitro</i> duyarlılığının ölçülmesi esasına dayanır. Duyarlılık, HIV replikasyonunun baskılandığı %50 ilaç konsantrasyonu (IC50) olarak rapor edilir. Karmaşık ilaç direnci mutasyonları olan hastalarda genotipik direnç testine ek olarak kullanılması yararlı bilgiler sağlayabilir.

Virolojik başarısızlığa yaklaşım	Tedavinin etkinliği gözden geçirilmelidir. Tedaviye uyum, bağlılık, tolerans, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-yiyecek etkileşimleri ve psikososyal durum sorgulanmalıdır. İlaç direnci düşünülmelidir (HIV RNA düzeyinin daha düşük olduğu durumda direnç 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, direnç testi hala tedaviye rehberlik etmek için yararlı bilgiler sağlayabilir; bununla birlikte, daha önce seçilen direnç mutasyonları gözden kaçırılabilir.
Tedavi başarısızlığında direncin yönetimi	HIV RNA düzeyi >50 - <200 kopya/mL ise tedaviye uyumu gözden geçirin; HIV RNA ölçümünü 1-2 ay arayla tekrar edin. HIV RNA düzeyi tekrarlanan ölçümlerde >200 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 2.7. 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, doğal 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. M184V/I mutasyonu NRTI grubundan 3TC ve FTC'ye karşı direnç oluştursa da tenofovire duyarlılığı artırdığından, TDF/TAF+3TC veya TDF/TAF+FTC omurgası tam etkili sayılır.

Virolojik başarısızlıkta	Virolojik başarısızlığı temsil eden numune elde edilmelidir. Genotipik ilaç direnci analizi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır. Olgu INSTI kullanırken virolojik başarısızlık geliştirse INSTI direnç 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 onaylanmış ise (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 -20 ile -80°C koşullarında 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 tedavi başarısızlığında 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 VE TEST SIKLIĞI

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.

2021 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, laboratuvarla 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.

Aşağıdaki durumları sağlayan bireylerin "reddetmedikçe test edilmeleri" önerilmiştir:

- » Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, genitoüriner veya dermatoveneroloji kliniklerine başvuran tüm bireyler
- » Akut retroviral sendrom ile ilişkili belirtisi olanlar
- » Geçirilmiş veya güncel CYBE öyküsü olanlar
- » Cinsel istismara uğramış olanlar
- » HIV ile enfekte olan bireyin cinsel eşleri
- » Erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, rastgele ilişkiye giren heteroseksüel erkek, kadın veya transeksüel kadınlar ve erkekler
- » Damar içi ilaç kullananlarda iğne paylaşımı öyküsü olanlar
- » Uyuşturucu etkisi altındayken cinsel ilişkiye girenler
- » Yeni cinsel eşi olanlar
- » Cinsel yolla bulaşan hastalığı olanların cinsel eşleri
- » HIV enfeksiyonu taşıyan bireylerin cinsel eşleri
- » Birden fazla cinsel eşi olanlar
- » Seks işçiliği öyküsü olanlar

- » Para veya madde karşılığı cinsel ilişkiye girenler
- » HIV prevelansının yüksek olduğu ülkede bulunmuş bireyler ve bu bireyle cinsel ilişki öyküsü olanlar
- » Rutin HIV taraması başlamadan önce kan veya kan ürünü alma öyküsü olanlar (çoğu Avrupa ülkesinde 1985 yılından önce)
- » HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullarından (Tablo 2.8, 2.9a, 2.9b ve 2.10) birine sahip olanlar ("HIV Indicator Diseases Across Europe Study" (HIDES) çalışması ile "HIV enfeksiyonu ile ilişkili gösterge koşullar" belirlenmiştir.)
- » Risk faktörüne bakılmaksızın tüm gebeler
- » İğne batması veya perkütan yaralanmaya maruz kalanlar (HIV pozitifliği bilinen veya HIV ile enfekte olma olasılığı yüksek olan kaynaktan)
- » Cinsel ilişkiden önce veya sonra profilaksi alan bireyler
- » Kendileri test olmak isteyen bireyler

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 enfeksiyon **kontrol önlemlerinin** 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.

Tablo 2.8. 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) <i>Salmonella septisemisi</i> , yineleyen
Viral enfeksiyonlar	Sitomegalovirüs retiniti 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 2.9a. 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 2.9b. 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 psoriyazis
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 2.10. HIV tanısının konulmamasının bireyin klinik yönetimini ciddi oranda zorlaştıracığı öngörülen koşullar (test önerilir).

Agresif immünoşüpresif tedavi gereken koşullar	Kanser Transplantasyon İmmünoşüpresif tedavi uygulanan otoimmün hastalık
Beinde yer kaplayan primer lezyon	
İdiyopatik/ trombotik trombositopenik purpura	

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

klinaler gibi kurum ve kuruluşlara başvuranlara HIV testinin yılda bir kez tekrarlanması önerilmektedir. Birey yüksek riskli olarak değerlendirildiyse (örneğin erkeklerle seks yapan erkek veya damar içi ilaç kullanıcıları gibi), HIV testi daha sık aralıklarla (3-6 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. 2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).
2. 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.
3. 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).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update on HIV-1/2 differentiation assays. 2016; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 16 Ekim 2018).
5. CDC Technical update : Use of the Determine HIV 1/2 Ag/Ab combo test with serum or plasma in the laboratory algorithm for HIV diagnosis, 2017. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).
6. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, Genetics and Evolution* 2016; 46: 292-307
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Demir T, Yıldırım D, Kılıç S. Yeni HIV Tanı Algoritmasına Geçiş Sürecinde Ulusal HIV-AIDS Referans Merkezi'nin Deneyimi: Line-Immunoassay Test ve Bio-Rad GeeniusTM HIV-1/2 Antikor Ayırt Edici Hızlı Doğrulama Testleri Karşılaştırılmalı Analizi. *Mikrobiyol Bul* 2021; 55: 17-29
11. 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.
12. European AIDS Clinical Society. EACS Treatment Guidelines 10.1. October 2017; Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 9 Ekim 2021).
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA - An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018
14. 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.
15. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal DB, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003 17(13):1871-1879.
16. Gokengin D, Wilson-Davies E, Nazlı Zeka A, Palfreeman A, Begovac J, Dedes N, Tarashenko O, Stevanovic M, Patel R (2021) 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35: 1043-1057.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2019
21. HIV Enfeksiyonlarının Taranması, Tanısı ve Direnç Testleri. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. Edt: D Gökengin, B Kurtaran, V Korten, F Tabak, S Ünal. Kasım 2018, Sürüm 1.0

22. HIV in Europe. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 9 Ekim 2021).

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. OptTEST. Optimising testing and linkage to care for HIV across Europe. Available from: <http://www.opttest.eu/planningguide> (Erişim: 9 Ekim 2021).

32. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).

33. 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.(DVG e. V.) und der Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV e. V.). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2015. 58(8): p. 877-886.

34. 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.

35. Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. Association of Public Health Laboratories, APHL, 2019 Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).

36. 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.

37. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Klavuzu. 2018; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 8 Ekim 2018).

38. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği. 2008; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 16 Ekim 2018).

39. The Global Fund. List of HIV Diagnostic test kits and equipments classified according to the Global Fund Quality Assurance Policy. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).

40. 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.

41. UNAIDS Global HIV&AIDS Statistics - Fact Sheet 2021. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 26 Aralık 2021).

42. UNAIDS 2025 AIDS Targets Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 26 Aralık 2021).

43. U.S. Food and Drug Administration. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 9 Ekim 2021).

44. 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.

45. 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.

46. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services. 2019 Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 9 Ekim 2021).

47. 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

Bilgöl Mete

Yazarlar

Aydın Deveci

Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Selda Sayın Kutlu

Hülya Özkan Özdemir

Dilek Yıldız Sevgi

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 aşılarda 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. ^a
	IGRA	Tarama testi olarak kullanımı önerilir. ^b
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. ^c
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. ^{d,e}
	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. ^f
Toksoplazmoz	Anti-Toxoplasma IgG	
Suçiçeği	Anti-VZV IgG	Negatif ise aşı önerilir. (bakınız HIV ile yaşayan bireyde aşılama)
CMV hastalığı	Anti-CMV IgG	

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

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

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

^dSifiliz 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.

^eTedavi tamamlandıktan 6-12 ay sonra VDRL/RPR titrelerinin dört kat azalması beklenir.

^fTarama 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 önerileri^a

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. ^b
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.

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

^bKuşkulu 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	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm ³ ise 3 doz önerilir
Hepatit B	3	Bağışık 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	9 ve 45 yaş arasındaki HIV(+) tüm bireyler	4 veya 9 valanslı aşı önerilir. HPV enfeksiyonu gelişmişse, aşının etkinliği tartışmalıdır ^a
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	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm ³ olduğunda aşılamaya önerilir ^{b,c}
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK)	2	Bağışık 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.
COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu		HIV (+) tüm bireyler	CD4T lenfosit sayısı ve HIV RNA düzeyinden bağımsız olarak tüm bireylerin ulusal aşı rehberi önerilerine uygun doz ve şemada aşılanması önerilir.

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

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

^cZona 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 aşılama, 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, gereğinde 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 lenfosit 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 lenfosit 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 lenfosit sayısının 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 lenfosit sayısının 3-6 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir. Tedaviyle immünolojik düzelme sağlanan hastalarda ise CD4 T lenfosit sayısının sık aralıklarla yapılmasına gerek yoktur, çünkü viral baskılanma sağlanan hastalarda CD4 T lenfosit cevabının zayıf olması, ART rejiminde değişikliğe gidilmesi için bir endikasyon oluşturmaz. Viral baskılanma sağlanan hastalarda 48 haftadan sonra CD4 T lenfosit sayısının klinik bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir. İlerlemiş hastalık döneminde tanı alan, fırsatçı enfeksiyonların tedavisi veya profilaksisi için ilaç başlanan hastalarda, ART'nin başlanmasını 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 $>300/\text{mm}^3$ olan hastaların dört yıllık izlemlerinde, CD4 T lenfosit sayısının $200 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ 'ün altına düşme oranı %2,9 bulunmuştur. Benzer şekilde HIV RNA düzeyleri baskılanmış ve CD4 T lenfosit sayısı $>200 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ olan hastalarda CD4 T hücresi takibinin klinik yararı gösterilememiştir. HIV RNA düzeyi baskılanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfosit sayısı $300\text{-}500 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ 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 $>500 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ 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 Tablo 3.5'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 erken 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 ^{a,b,c}	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 ^d (mümkünse)	+/-		R5 antagonisti rejim düşünüldüğünde
İmmünolojik testler	- CD4 mutlak sayısı 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.

^aART 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.

^bİlaç 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.

^cART 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.

^dBir 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 ayda bir	
Vücut durumu	Beden kitle endeksi	12 ayda bir	
Basit biyokimyasal testler ^{a,b}	Serum Na, K, HCO ₃ , Cl, kan üre azotu ve kreatinin	3-6 ayda bir	ART başlandıktan veya değiştirildikten 2-8 hafta sonra istenir.
Diyabet	Serum glikozu (tercihen açlık)	12 ayda bir (son ölçüm normal ise) 3-6 ayda bir (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 ayda bir (son ölçüm anormal ise) 12 ayda bir (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 bilirübin	3-12 ayda bir	ART başlandıktan veya değiştirildikten 2-8 hafta sonra istenir. 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 ^c	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 ^d
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 ^e		Bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda istenmeli
	25 (OH) vitamin D	Gerektiğinde	Riskli hastalarda istenmeli
Kanser	Mamografi	1-3 yılda bir	50-70 yaş kadınlar
	Servikal PAP sürüntü testi	1-3 yılda bir	>21 yaş HIV pozitif kadınlarda veya ilk cinsel ilişkiden sonraki 1 yıl içinde yapılması önerilir.
	Rektal muayene ve anoskopi	1-3 yılda bir	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 ayda bir (endikasyon varsa)	Risk yüksek olduğunda daha sık tarama önerilir.
	CYBE tarama		Risk yüksek olduğunda ve hamilelik sırasında tarama önerilir.
Viral hepatitler	HAV	12 ayda bir/ endikasyon konulursa	Risk altında ise tarama (örn. erkeklerle seks yapan erkek), bağışıklığı olmayanlara aşılama önerilir
	HCV (Anti HCV, endikasyonu varsa HCV RNA [†])		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. ⁹
	HEV (Anti HEV IgM ve IgG ve kanda ve mümkünse dışkıda NAAT ile HEV RNA)	Endikasyon konulursa	Akut hepatit semptomları, aminotransferazlarda açıklanamayan dalgalanma veya karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, nevraljik amiyotrofi, Guillain-Barre, ansefalit tabloları veya proteinüri olan hastalarda tarama
Tüberküloz	AC grafisi	Temas durumunda tarama	TB prevalansı yüksek toplumda rutin AC grafisi çekilmelidir. Kullanılabilirlik ve imkânlarla bağlı olarak TDT/IGRA istenmelidir.
	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.
-----------	-------------------------------	--	---

^aTAF veya TDF içeren rejim alan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda serum fosforu da izlenmelidir.

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

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

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

^eDEXA aşağıdaki risk faktörlerinden en az bir tanesine sahip kişilerde yapılmalıdır:

1. Menopoz sonrası kadınlar
2. Erkekler ≥ 50 yaş
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)

^fHCV 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.

^gİnterferon 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 22 Ekim 2021)
4. British HIV Association guidelines for the sexual & reproductive health of people living with HIV. 2017 [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 22 Ekim 2021)
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.
11. 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.
12. 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.
13. Global Tuberculosis Report Geneva: World Health Organization;2015. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 22 Ekim 2021)
14. 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)
15. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 22 Ekim 2021)
16. EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. European AIDS Clinical Society [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 22 Ekim 2021)
17. 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
18. 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.
19. 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)
20. 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.
21. 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
22. Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(6):481-487.
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. Clin Infect Dis. 2014;59(9):e96-138.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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

29. 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.

30. 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

31. 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.

32. 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.

33. Sexual and Reproductive Health of HIV-positive Women and Men. EACS Guidelines 2017.

[Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Vaccination. EACS Guidelines 2017. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 14 Eylül 2018)

39. 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

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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, Manolya Kara, Ayper Somer, 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) ve sivil toplum örgütlerinin danışmanlarının rolü büyüktür. Yapılan çalışmalar HIV enfeksiyonunun yayılımının önlenmesinde 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.

Verilecek tedavinin ömür boyu süreceği ve ilaçların doz atlamadan her gün kullanılacağı hastaya iyice anlatılmalıdır.

Antiretroviral tedaviye uyumun ve tedavi başarısının artırılması için hızlı ve acil ART kavramları gündeme gelmiştir. Acil ART, teşhis konduktan sonra, diğer sonuçların çıkmasını beklemeden aynı gün, hatta aynı ziyaret içinde tedavinin başlanmasıdır. Tedavinin acil olarak başlanması hakkındaki çalışmalar çoğunlukla kaynakların kısıtlı olduğu, HIV enfeksiyonunun epidemik olduğu bölgelerde yürütülmüş randomize kontrollü çalışmalara dayanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde aynı gün tedavi başlama konusunda yapılmış değerlendirmeler de mevcuttur. Tedaviye uyumun ciddi düzeyde sorun yaratabileceği kişilerde virüs bulaşını engelleyebileceği için düşünülebilir. Ayrıca gebeliğin son döneminde başvuran tedavisiz kişilerde, anneden bebeğe HIV geçişini engellemek için de acil tedavi başlanması kuvvetle önerilir.

Hızlı ART başlangıcı ise, tanı anından itibaren iki hafta içerisinde ilaçlara başlanmasıdır. Her iki modalitenin de uzun vadede etkinliği ve faydaları hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır. Ayrıca bu tedavi yaklaşımlarının ülkemizdeki olası yararları hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. ART başlangıcında önemli olan tedaviye, tıbbi endikasyon ve kontrendikasyonlardan ödün vermeden, HIV ile yaşayan kişinin hazır olduğu mümkün olan en kısa zamanda başlamaktır.

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. Antiretroviral tedaviye, viral replikasyonun hızla baskılanmasını sağlamak, dolayısıyla bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak açısından, mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır. ART'nin erken başlanması özellikle AIDS tanımlayan hastalığı olan hastalar, HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN) tanısı almış olanlar, HBV veya HCV koenfeksiyonu olanlar, akut veya yeni edinilmiş HIV enfeksiyonu olanlar ve gebe olgular açısından daha önemlidir. Bu alt gruplarda tedavinin gecikmesi morbidite, mortalite ve HIV bulaşı açısından yüksek risk taşımaktadır.

Daha önce ART almamış bireylerde ART rejimi, iki NRTI ilaçtan (TDF veya TAF + FTC ya da ABC+3TC) oluşan omurgaya INSTI veya NNRTI grubundan bir ilacın eklenmesi ile üçlü ya da DTG + 3TC içeren ikili rejim şeklinde planlanabilir. Önerilen NRTI omurgası ABC/3TC veya tenofovir (TDF veya TAF) ile FTC'den oluşmaktadır. Önerilen rejimler Tablo 4.1'de, bu amaçla kullanılmak üzere Türkiye'de bulunan ARV ilaçlar ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Tüberküloz ve kriptokok menenjitli olan hastalarda ART'ye en uygun başlama zamanı için ilgili bölümlere bakılması önerilir.

Antiretroviral tedaviye gecikmeden başlanması, HIV ile ilişkili kronik yangının kontrol altına alınması açısından da önem taşımaktadır. Kronik yangının baskılanması yandaş hastalıkların gelişme riskini azaltmaktadır. Tedaviye erken başlanmasının önemli faydalarından bir diğeri de rezervuar boyutunun sınırlanmasıdır. Ayrıca, ileride daha yüksek HIV RNA düzeyi ile enfeksiyon gelişme riskini de azaltmaktadır.

Yeni tanı almış olan HIV ile yaşayan bireylere ARV ilaç direnci testinin başvuru sırasında, eğer bu aşamada yapılamamışsa ART'ye başlanması aşamasında yapılması önerilir. Antiretroviral tedaviye başlamak için genotipik direnç testinin sonucunu beklemeye gerek yoktur. Eğer genotipik direnç testi sonuçları beklenmeden ART başlanacaksa, birinci basamak ART rejiminin dirence karşı genetik bariyeri yüksek bir ilaç (DTG, BIC veya PI/r, PI/c,) içermesi önerilir.

Tedaviye başlamadan önce HIV RNA düzeyinin ölçülmesi, CD4 T lenfosit sayısının tespit edilmesi ve tedaviye yanıtın bu değerler göz önüne alınarak değerlendirilmesi önerilir.

Kadın hastalarda, tedaviye başlamadan önce gebelik planı konuşulmalı, gerekirse gebelik testi yapılmalıdır. Gebelik planlayan kişilerde, gebelikte kullanımına ilişkin yeterli veri bulunan ilaç rejimleri tercih edilmelidir.

Tablo 4.1. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi

A) Önerilen rejimler†‡

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
ABC/3TC/DTG ^{a,b}	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
DTG+3TC ^{a,b}	DTG+3TC 50+2x150 mg Günde 3 tablet	» HIV RNA >500.000 kopya/mL olanlarda ve HBV koenfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. » Genotipik direnç sonucu yoksa tercih edilmez. » Al/Ca/Mg içeren antasitler 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 ^c	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg Günde 1 tablet	Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.	Yok
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + 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

TDF/3TC/DOR ^c veya TDF/FTC + DOR ^c	TDF/FTC/DOR 300/200/100 mg Günde 1 tablet TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet + DOR 100 mg Günde 1 tablet	18 yaşından büyüklerde kullanılır, CYP3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlara dikkat	Yok
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + 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

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

Rejim	Doz	Uyarı	Gıda Gereksinimi
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + ATV/c ^{g,h} veya ATV/r ^{g,h}	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
TAF/FTC ^c veya TDF/FTC ^c + DRV/c ^e veya DRV/r ^e	TAF/FTC 10/200 mg Günde 1 tablet veya TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ve 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

TDF/FTC + EFV ^{c,f}	TDF/FTC 300/200 mg Günde 1 tablet ve EFV 600 mg Günde 1 tablet	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce	Aç karna
TAF/FTC/EVG/ ^c veya TDF/FTC/EVG/ ^{c,d}	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 antasitler ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).	Yemekle
TAF/FTC/RPV ^c veya TDF/FTC/RPV ^c	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg 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
RAL ^b + DRV/ ^c veya DRV/ ^e	RAL 400 mg, Günde iki defa 1 tablet DRV/ ^c 800/150 mg Günde 1 tablet veya DRV 400 mg Günde 2 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 önerilir. » Al veya Mg içeren antasitlerle birlikte kullanılması önerilmez.	Yemekle

[†]İlaçlar alfabetik olarak yer almaktadır.

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

^aABC, 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.

^bBu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir.

^cTDF 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.

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

^eBir çalışmada, birikimli DRV kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

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

^gPPI ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Eğer PPI kullanılması zorunlu ise alternatif bir rejim kullanılması düşünülebilir veya ATV dozu günde 400 mg olacak şekilde atırılabilir; 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.

^hATV/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
		Truvent film tablet
	ABC, 300 mg	Ziagen film tablet
	3TC, 150 mg	Epivir tablet
	ZDV, 250 mg	Retrovir 250 mg kapsül
	ZDV, 200 mg	Retrovir 200 mg flakon
NNRTI	ZDV, 50 mg / 200 ml	Retrovir süspansiyon
	EFV, 600 mg	Stocrin tablet
	RPV, 25 mg	Edurant tablet
PI	NVP, 200 mg	Viramune tablet
	DRV, 400 mg ve 600 mg	Prezista tablet
	LPV/r, 200/50 mg	Kaletra tablet
INSTI	RTV, 100 mg	Norvir tablet
	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 ve DTG, 25 mg	Tivicay tablet
	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg	Triumeq tablet
	TAF/FTC/BIC 25/200/500 mg	Biktarvy tablet
CCR5 antagonisti	Maraviroc 150/300mg tablet	Celsentri

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 sınıflandırması

- » Akut enfeksiyon: Serum veya plazmada HIV antikorı olmadan p24 antijeni ve/veya HIV-RNA saptanmasıdır.
- » Yeni enfeksiyon: HIV antikorı 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, virüsün 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 HIV'in başka kişilere bulaş riskini de azaltmaktadır. Ayrıca HIV ile yaşayan bireyde anksiyeteyi azaltarak temas ettiği kişilere HIV durumunu daha erken açıklamasını da sağlamaktadır.

HIV ile yaşayan bireyin tedavi başlama açısından istekli olduğundan emin olunmalı ve birey, erken tedavi başlanmasının yararları vurgulanarak tedaviye başlaması yönünde desteklenmelidir. HIV ile yaşayan bireylerin 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.

Antiretroviral tedavi rejiminin 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 ilaç rejiminde, direnç bariyeri yüksek ve HIV RNA düzeyini hızlı baskılayacak ilaçların seçilmesi önerilir. Bu açıdan ilk seçenek DTG veya BIC ile TDF veya TAF kombinasyonudur. DRV/r ve LPV/r de yüksek genetik bariyere sahip diğer alternatiflerdir. 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
3. Uzun süreli toksisiteden kaçınma (lipoatrofi, proksimal renal tübülöpati ve kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi)
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 (eşlik eden tüberküloz enfeksiyonu ve 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, direnç 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 güvenilirliği 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
7. TDF/3TC/DOR

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 **ya da bu rejimler seçilecekse HBV'ye etkili bir ilaç eklenmelidir.**
2. Rejimi oluşturan bileşenlere veya bileşen sınıflarına aktarılmış/kazanılmış direnç olmamalı
3. Nihai rejimin genetik bariyeri >2 hatta >3 olmalı; bu nedenle darunavir/r veya dolutegravirin, ikili rejimlerin omurgası olması tercih edilir.
4. 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. 3TC + DTG (Aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkilidir.)
2. DTG + RPV (Aktarılan mutasyonlar arasında NNRTI mutasyonları sıktır; RPV'ye dirençli olgularda bu rejim uygun değildir)
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 yaşayan kişiler, kullandıkları rejimlerle ortaya çıkabilecek olası yan etki veya tolere edilebilirlik sorunları açısından yakından izlenmelidir. 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 eşiğinin 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: Tam virolojik yanıt elde edildikten sonra plazma HIV RNA miktarının >200 kopya/mL olmasıdır.

Virolojik sıçrama: 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 yükte 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 entegraz 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 + DTG

NRTI/NRTI + PI/r (alternatif)

PI/r + INSTI

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise) (Ülkemizde tropizm testi Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda yapılmaktadır.)

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 kollarıdır.

19. Başarılı ART'ye rağmen santral sinir sisteminde HIV replikasyonu 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 önerilir.

20. Fostemsavir ve ibalizumab tedaviye yanıt vermeyen olgularda araştırılan ve denen moleküllerdir. Her iki ilaç da ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ilaçların optimize edilmiş bir omurga tedavisine eklenmesi çok ilaç sınıfına dirençli olgularda düşünülebilir.

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 ulaşır 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;
- İnterlökin 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 baskılayarak hastalığın kronik bir seyir izlemesini sağlamaktadır. Özgül ART, immün sistemdeki ilerleyici yetersizliği durdurarak 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.

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. Çok uluslu bir çalışma, ART'nin yaşamın ilk 7 günü içinde erken başlatılması halinde bebeklerde viral baskılanma süresinin, yaşamın 8 ila 28 günü arasındaki başlangıca kıyasla, dört kat daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur.

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. Adolesanlarda tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır. Çocuğa bakım veren ve

hastanın kendisinin uygulanacak tedaviye uyumu son derece önemlidir.

Önerilen tedavi rejimi 2 adet NRTI omurga tedavisine 1 adet entegraz inhibitörü veya NNRTI ya da proteaz inhibitörü eklenmesidir. Tüberküloz veya kriptokokal menenjitli olan ART almamış çocuk ve adolesanlarda öncelikle fırsatçı enfeksiyon için tedavi başladıktan sonraki 2 ila 8 hafta içinde ART eklenmesi önerilmektedir. Hastanın kullandığı başka ilaçlar varsa ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. HIV ve TB koenfeksiyonu olan <3 yaşındaki çocuklarda minimal ilaç etkileşimi olan birkaç ARV'den biri olan EFV tercih edilebilir.

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

Başlangıç tedavisi için, entegraz inhibitörü, NNRTI veya güçlendirilmiş PI temelli rejimler tercih edilebilir. Daha önce tedavi almamış 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.

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

Önerilen rejim		
Yaş	Kilo kısıtlaması	Rejim
0-14 gün arası bebekler ^{a,b}	Yok	2 NRTI + NVP
	≥2 kg	2 NRTI + RAL ^c
≥14 gün ile <4 hafta	Yok	2 NRTI + LPV/r ^b
	≥2 kg	2 NRTI + RAL ^c
≥4 hafta ile 6 yaş	≥3kg	2 NRTI+ DTG ^d

≥6 yaş	≥25kg	2 NRTI+BIC ^e ya da 2 NRTI+ DTG ^d
≥12 yaş ve Tanner evre 4-5	Erişkin hastalar için önerilen tedavi rejimi	
Alternatif rejim		
Yaş	Kilo kısıtlaması	Rejim
≥14 gün ile ≥3 yaş	Yok	2 NRTI + NVP ^f
≥4 hafta ile <3 ay	Yok	2 NRTI+ LPV/r ^b
	≥2 kg	2 NRTI + RAL ^c
≥3 ay ile <3 yaş	Yok	2NRTI + ATV/r veya
		2 NRTI+ LPV/r ^b veya
		2 NRTI + RAL ^c
≥ 3 yaş	Yok	2NRTI + ATV/r veya
		2NRTI + DRV/r ^h veya
		2NRTI+EFV ⁱ veya
		2 NRTI+ LPV/r ^b veya
		2 NRTI + RAL ^c
	≥25 kg	2 NRTI +EVG/c ^g
≥6 yaş ve Tanner evre 1-3	Yok	2NRTI + ATV/r veya
		2NRTI + DRV/r ^h veya
		2NRTI+EFV ⁱ veya
		2 NRTI+ LPV/r ^b veya
		2 NRTI + RAL ^c
	≥25 kg	2 NRTI +EVG/c ^g
	≥35 kg	2 NRTI +RPV ⁱ veya 2NRTI+ATV/c
	≥40 kg	2NRTI+ ATV/c
≥12 yaş ve Tanner evre 4-5	Erişkin hastalar için önerilen tedavi rejimi	

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

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

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

^c ≥2 kg ile 2 yaş arası bebeklerde verilebilir. Oral RAL granülleri 14 ila <20 kg ağırlık bandında 100 mg doza kadar kullanılabilir. RAL hapları veya çiğnenebilir tabletler ≥2 yaş çocuklarda kullanılabilir. Çiğnenebilir RAL tabletleri, en az 3 kg ağırlığındaki 4 haftalıktan küçük bebeklere sıvı içinde ezilerek verilebilir.

^d DTG, ≥4 haftalık ve ≥3 kg ağırlığındaki bebekler, çocuklar ve ergenler için tercih edilen bir ilaç olarak önerilir. DTG dağılılabilir tabletler, ≥4 haftalık ve ≥3 kg ağırlığındaki bebeklere ve çocuklara uygulanabilir. Film kaplı DTG tabletleri ≥14 kg olan çocuklarda kullanılabilir. ≥25 kg ağırlığındaki çocuklar için ABC/DTG/3TC içeren bir sabit dozlu kombinasyon tableti mevcuttur.

^eBIC, yalnızca BIC/FTC/TAF içeren bir sabit dozlu kombinasyon tabletinin parçası olarak mevcuttur; bu tablet, ≥ 25 kg ağırlığındaki çocuklar için tercih edilen rejim olarak önerilir.

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

^gEVG şu anda yalnızca bir sabit dozlu kombinasyon tabletinin bir bileşeni olarak önerilmektedir. EVG/c/FTC/TAF içeren tabletler, kobisistatin çok sayıda ilaç ile etkileşim potansiyeli taşıması ve elvitegravirin direnç gelişme bariyerinin düşük olması nedeniyle, <25 kg ağırlığındaki çocuklar ve ergenler için alternatif bir rejim olarak önerilmektedir.

^hDRV yalnızca ≥ 10 kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmalıdır. Günde bir kez DRV, <12 yaşında veya <40 kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

ⁱEFV, ≥ 3 aylık ve $\geq 3,5$ kg ağırlığındaki çocuklarda lisanslıdır; ancak ≥ 3 ay-3 yaş çocuklarda başlangıç tedavisi olarak kullanılması önerilmez.

^jRPV, ≥ 12 yaşında, ağırlığı ≥ 35 kg ve viral yükü ≤ 100.000 kopya/mL olan adolesanlara verilebilir.

Dağılabilir bir dolutegravir tablet formülasyonunun kullanıma sunulmasıyla, 2 NRTI + DTG kombinasyonu, ≥ 4 haftalık ve ≥ 3 kg ağırlığındaki çocuklarda tercih edilebilir bir kombinasyon olarak güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Benzer şekilde, sabit dozlu BIC/FTC/TAF kombinasyonunun bir bileşeni olan BIC, ≥ 6 yaşında ve ≥ 25 kg ağırlığındaki çocuklar için artık tercih edilen ARV rejimi olarak önerilmektedir. Pediatrik ART güncellemelerinden bir diğeri ABC'nin ≥ 3 aylık bebeklerde FDA tarafından kullanım onayı almasıdır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ABC kullanılabilmesi sebebi ile ZDV artık bu yaş grubundaki çocuklarda alternatif NRTI olarak önerilmektedir.

Daha önce tedavi kullanmamış çocuk hastalarda önerilen ikili NRTI omurga tedavi seçenekleri Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Diğer ilaçlarla kombinasyonda kullanım için tercih edilen ikili NRTI omurga tedavi seçenekleri

Yaş	ikili NRTI omurga tedavi seçenekleri
Doğumdan <3 aya kadar bebekler	ZDV + (3TC / FTC) ^a
Doğumdan <1 aya kadar bebekler	ZDV + (3TC / FTC) ^a
≥ 1 ay ile <6 yaş	ABC + (3TC / FTC) ^b
≥ 6 yaş ile Tanner 1-3	ABC + (3TC / FTC) ^b
	FTC/TAF ^c (≥ 25 kg ve INSTI ya da NNRTI alanlar için)
≥ 12 yaş ve Tanner 4-5	Erişkin hastalar için önerilen tedavi rejimi

^a3TC/ZDV içeren bir sabit dozlu kombinasyon tableti ≥ 30 kg çocuklarda kullanım için mevcuttur.

^bABC, yenidoğanlarda ve <3 aylık bebeklerde kullanım için FDA tarafından onaylanmamıştır.

^cFTC+TAF, ≥ 25 kg ağırlığındaki çocuklar ve ergenler için tercih edilen bir kombinasyondur. FTC/TAF içeren bir sabit dozlu kombinasyon tableti mevcuttur.

On iki yaş üzeri (Tanner evre 4-5) adolesan hastalara ARV başlanırken erişkin kılavuzları temel alınmalıdır. 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. Son yıllarda, adolesanlara günde bir kez uygulanan rejimler daha sık reçete edilir olmuştur. Bu durum, tedaviye uyumda anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu popülasyondaki viral baskılanma oranını artırmıştır.

Son kılavuzların yayımlanmasından bu yana, Botswana Tsepamo çalışmasından elde edilen güncellenmiş veriler, gebelikte DTG kullanımı ile ilişkili nöral tüp defekti prevalansının daha önce bildirilenden çok daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu yeni verilere dayanılarak çocuk doğurma potansiyeli olan HIV ile enfekte bireylerde de bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak DTG temelli bir rejimin tercih edilebileceği ileri sürülmektedir.

Yakın zamandaki yeniliklerden bir diğeri de adolesan ve erişkinlerin birinci tercih tedavisinde (HIV-RNA >500.000 kopya/ml, HBV pozitif, HIV direnci ya da HBV durumu bilinmeyenler hariç) 1 NRTI + 1INSTI (DTG/3TC) kombinasyonundan oluşan iki ilaç tedavisinin tercih edilebilir olmasıdır.

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/mm³ olan adolesan kız ve >400/mm³ olan adolesan erkeklerde başlangıç tedavisinde NVP kullanımı ölümcül olabilen hepatotoksisite riski sebebi ile önerilmemektedir.

Maravirok, zamanında doğan (≥2 kg ağırlığında) ve daha önce tedavi almış bebeklerde CCR5-tropik HIV enfeksiyonunun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış olsa da, ilaç etkileşimleri, günde iki kez uygulanma ihtiyacı ve kullanımdan önce tropizm tahlillerinin yapılması gerekliliği gibi çoklu tedaviyi içeren sınırlamalar nedeniyle birinci basamak tedavide önerilmez.

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.

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 4.5'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Antiretroviral tedavi değişikliği yapılması gereken durumlar^a	
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	• 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 ilerlemesi^b
----------------------	---

^aTedavide değişiklik yapılmadan önce ölçümler bir hafta ara ile en az iki kez tekrarlanmalıdır.

^bİmmünolojik 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.

Tedaviye ilk yanıt [viral yükte en az beş kat (0,7 log10) 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 lenfositleri 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 lenfositleri 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 ölçümleri ile 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 entegraz 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 4.6 - 4.10'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 almayor olması herhangi bir etkileşim olmadığı anlamına gelmemektedir.

Tablo işaretleri

▲	DEA düzeyinde yükselme	✖	Birlikte kullanım önerilmemektedir.	*	QT aralığında uzama
▼	DEA düzeyinde azalma	A	tenofovir alafenamit;	**	PR aralığında uzama
▲	ARV düzeyinde yükselme	D	tenofovir disoproksil fumarat.		
▼	ARV düzeyinde azalma				

Tablo 4.6a. Antiretroviral ilaçlar ve HBV/HCV ilaçları arasındaki etkileşimler

		NNRTI					INSTI				
		EFV	ETV	NVP	RPV	ISL	DTG	EVG/c	RAL	BIC	CBG
DEA	Sofosbuvir	%6▲▼	-	-	%9▲ %6▲	-	-	-	%5▼ %27▼	▲	-
	Sofosbuvir/ Ledipasvir	%6▼ %34▼ %4▼	-	-	-	-	-	%36▲ %78▲ ▲	%20▼	-	-
	Ombitasvir/ Paritaprevir/r	-	▼▲	▼▲	▲*	-	-	▲	%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 4.6b. Antiretroviral ilaçlar ve HBV/HCV ilaçları arasındaki etkileşimler (devamı)

		PI		NRTI					Diğer	
		DRV/r	LPV/r	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC	FTR
DEA	Sofosbuvir	%34▲	-	-	%6▼	-	%6▼	-	-	-
	Sofosbuvir/ Ledipasvir	%34▲ %39▲	-	-	-	-	▲ A, D	-	▲	▲
	Ombitasvir/ Paritaprevir/r	▲	%117 ▲	-	-	-	-	-	▲	▲
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 4.7. 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	ISL	DTG	EVG/c	RAL	BIC	CBG	ABC	FTC	3TC	TAF/ TDF	ZDV	MVC	FTR
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↘	↘↗	↘	↗	-	-	↗	-	↗	-	-	-	-	-	-	↗	↗
	Verapamil	↗	↗ *	↘	↘↗	↘	↗	-	-	↗	-	↗	-	-	-	-	↗A, D	-	↗	↗
Diüretikler	Furosemid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↗D	-	-	-
	İndapamid	↗	↗	↘	↘	↘	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer	Amiodaron	↗	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	↗	-	-	-	-	-	-	-	↗
	Propafenon	↗	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Digoksin	%36↗	↗	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	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 4.8. 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	ISL	DTG	EVG/c	RAL	BIC	CBG	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC	FTR
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 4.9. Antiretroviral ilaçlar ile santral sinir sistemi ilaçları arasındaki etkileşimler

		PI		NNRTI					INSTI					NRTI					Diğer	
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	ISL	DTG	EVG/c	RAL	BIC	CBG	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC	FTR
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, #QT aralığında uzama

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

Tablo 4.10. Antiretroviral ilaçlar ile immünomodülatör, glukokortikoid, antienfektif ve antikoagülan ilaçlar arasındaki etkileşimler																				
		PI		NNRTI					INSTI					NRTI					Diğer	
		DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	ISL	DTG	EVG/c	RAL	BIC	CBG	ABC	FTC	3TC	TAF/TDF	ZDV	MVC	FTR
İmmünomodülatörler	Mikofenolat	↓	↓	↓	-	↓ %13 ↑	-	-	-	↓	-	-	-	↓	-	-	↑D	↓	-	-
	Siklosporin	↑	↑	↓	↓	↓	↑	-	-	↑	-	↑	-	-	-	-	↑ADD	-	↑	-
	Takrolimus	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kolşisin	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukokortikoidler	Hidrokortizon																			
	Prednizolon																			
	Metilprednizolon	↑	↑	↓	↓	↓	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Triamsinolon																			
Antienfektifler	Deksameta-zon	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	-	-	↑↑	-	↓	-	-	-	-	-	-	↓	-
	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

1. 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.
2. Beer L, Mattson CL, Bradley H, Shouse RL, Medical Monitoring P. Trends in ART prescription and viral suppression among HIV-positive young adults in care in the United States, 2009-2013. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 ;76 (1): e1-e6.
3. Bwakura Dangarembizi M, Samson P, Capparelli EV, et al. Establishing dosing recommendations for efavirenz in HIV/TB-coinfected children younger than 3 years. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019; 81 (4): 473-480.
4. 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.
5. Cahn P, Madero JS, Arribas JR and GEMINI Study Team. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):143-155.
6. Counselling and HIV/AIDS. UNAIDS Technical update, 2011. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 6 Kasım 2018).
7. Cutrell J, Jodlowski T, Bedimo R. The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). Ther Adv Infect Dis. 2020 Jan 20;7:2049936120901395.
8. Database of Antiretroviral Drug Interactions. HIV InSite, UCSF Center for HIV Information. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 19 Aralık 2021)

9. 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
10. Dessie G, Mulugeta H, Wagnew F etal Immunological Treatment Failure Among Adult Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in East Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2021 Jan 5;94:100621.
11. Dominguez-Rodriguez S, Tagarro A, Palma P, et al. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days after birth. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 82 (5): 483-490.
12. 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
13. 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.
14. EACS Guidelines version 11.0, Ekim 2021. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 16 Aralık 2021).
15. 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.
16. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J etal Incomplete immune recovery in HIV infection: mechanisms, relevance for clinical care, and possible solutions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:670957.
17. 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.
18. Gathe JC, Hardwicke RL, Garcia F, etal. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety Over 48 Weeks With Ibalizumab-Based Therapy in Treatment-Experienced Adults Infected With HIV-1: A Phase 2a Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021 Apr 1;86(4):482-489.
19. Gianotti N, Galli L, Poli A etal Residual viremia in HIV-infected patients who continue a two-drug or switch to a three-drug integrase strand transfer inhibitor based regimen. *AIDS*. 2021 Jul 15;35(9):1513-1516.
20. Guo C, Wu Y, Zhang Y etal Transmitted Drug Resistance in Antiretroviral Therapy-Naive Persons With Acute/Early/ Primary HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 24;12:718763. doi: 10.3389/fphar.2021.718763
21. HIV Drug Interactions, University of Liverpool. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 19 Aralık 2021).
22. 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.
23. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, etal. 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.
24. Jacobson JM, Kuritzkes DR, Godofsky E, etal. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):450-7.
25. Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, & DRIVE-SHIFT Study Group. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Aug 1;81(4):463-472.
26. 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
27. Keys to counselling. *AIDS Action Newsletter*. Issue 24 London. AHRTAG, 1994. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 6 Kasım 218).
28. Kelly C, Gaskell KM, Richardson M, etal. Discordant Immune Response with Antiretroviral Therapy in HIV-1: A Systematic Review of Clinical Outcomes. *PLoS One*. 2016 Jun 10;11(6):e0156099.
29. 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.

30. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. Infect Dis Clin North Am. 2019 Sep;33(3):707-742.
31. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. Trends Pharmacol Sci. 2021 Nov 3;S0165-6147(21)00193-0.
32. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, & BRIGHT E Trial Team. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1232-1243.
33. Nyaku AN, Zheng L, Gulick RM & ACTG A5353 Study Team Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA <500 000 copies/mL: week 48 outcomes from ACTG 5353. J Antimicrob Chemother. 2019 May 1;74(5):1376-1380.
34. 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.
35. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. Clin Infect Dis. 2021 Jul 1;73(1):33-42.
36. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, et al ARIA study team. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. Lancet HIV. 2017 Dec;4(12):e536-e546.
37. 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. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 16 Aralık 2021).
38. 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 24 Eylül 2021)
39. 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
40. Raesima MM, Ogbuabo CM, Thomas V, et al. Dolutegravir use at conception - additional surveillance data from Botswana. N Engl J Med. 2019; 381 (9): 885-887.
41. 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
42. Rojas J, de Lazzari E, Negredo E, et al DOLAM study group. Efficacy and safety of switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple antiretroviral therapy in virologically suppressed adults with HIV at 48 weeks (DOLAM): a randomised non-inferiority trial. Lancet HIV. 2021 Aug;8(8):e463-e473.
43. 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.
44. 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.
45. Sax PE, De Jesus E, Crofoot G, et al. A randomized trial of bictegravir or dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide (F/TAF) followed by open label switch to bictegravir/F/TAF fixed dose combination. ID Week; October 4-8, 2017; San Diego, CA.
46. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082.
47. 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.
48. 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.

49. Somer A, Hatipoğlu N. HIV Enfeksiyonu ve Pediatrik AIDS. In: Somer A, Salman N, Yalçın I (eds). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları 2nd ed. İstanbul: Selen Yayıncılık, 2015: 527-550.

50. 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.

51. Tools for evaluating HIV voluntary counselling and testing. UNAIDS/02.39E, Mayıs, 2000;52-57.
[Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 6 Kasım 2018).

52. 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

53. Weichseldorfer M, Reitz M, Latinovic OS. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. Pharmaceutics. 2021 Oct 27;13(11):1798.

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

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

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

57. Zash R, Holmes L, Diseko M et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. N Engl J Med 2019; 381:827-840.

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.
- » **Konsepsiyon öncesinde her iki partner de mutlaka cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından taramalı ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir.**
- » 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.
- » **Gebelik planlayan kadınlarda ART seçenekleri için Tablo 5.2'ye bakınız.**
- » 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.

Antiretroviral ilaçlar ile hormonal kontraseptifler arasındaki etkileşimlere ilişkin klinik veriler sınırlıdır; ancak hormonal kontraseptifler ve ARV ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimler hakkındaki

endişeler, klinisyenlerin, kontraseptif kullanmak isteyen ve ART kullanmakta olan bireylere hormonal kontraseptif reçete etmelerini engellememelidir. Bununla birlikte, hormonal kontraseptifler ve ARV ilaçlar arasında önemli etkileşimler meydana geldiğinde, alternatif veya ek etkili bir doğum kontrol yöntemine başvurulması önerilir (bkz. Tablo 5.1). Hormonal kontraseptiflerle bilinen etkileşimleri olan ARV ilaçlar aşağıda özetlenmiştir:

Kombine oral kontraseptifler, transdermal yamalar ve intravajinal halkalar dâhil olmak üzere etinil estradiol ve progestin içeren kombinasyon kontraseptifler

EFV, hem oral kontraseptiflerden hem de intravajinal halkalardan progestin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır; bu da kontraseptif başarısızlık riskini artırabilir.

Kobisistat (EVG/c) ile güçlendirilmiş elvitegravir ve kobisistat veya ritonavir ile güçlendirilmiş PI'ler, özellikle ultra düşük ve düşük doz östrojen içeren doğum kontrol hapları ile birlikte kullanıldığında etinil östradiol düzeylerini düşürdüğünden ara kanama riskini artırabilir. Bununla birlikte, bu ART rejimleri, kontraseptif etkinliğini koruyan progestine daha fazla maruz kalmaya da neden olur.

Hiperkalemi riskinin artması nedeniyle drospirenon içeren ürünlerle kobisistat ve ritonavir içeren rejimlerin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Fostemsavir (FTR), etinil estradiol daha fazla maruz kalmaya neden olur; bu da tromboembolik olay riskini artırabilir.

Sadece progestin hapları

EFV, acil kontrasepsiyon da dâhil olmak üzere oral progestin haplarının konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır ve bu da kontraseptif başarısızlık riskini artırabilir.

Kobisistat veya ritonavir ile güçlendirilmiş ARV ilaçlar, progestine daha fazla maruz kalmaya neden olabilir. Bu ilaçları içeren kombinasyonlar için doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur; ancak, progestin ile ilgili olumsuz etkilerin yakından izlenmesi önerilir.

Enjekte edilebilir kontraseptifler (depo-medroksiprogesteron)

EFV temelli ART rejimlerinin kullanımında DMPA dozunda veya sıklığında değişiklik yapılması gerekli değildir.

Tüberküloz (TB) ve HIV tedavisi için hem rifampin hem de EFV alan kadınlar için, bazı uzmanlar DMPA'yı her 12 haftada bir yerine 8 ila 10 haftada bir uygulamayı önermektedir.

Progestin salgılayan kontraseptif implantlar

EFV, kontraseptif niteliği taşıyan bir implanttan salınan progestin konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır.

Kobisistat veya ritonavir ile güçlendirilmiş ARV ilaçlar progestine daha fazla maruz kalmaya neden olabilir de, bu ilaçları içeren kombinasyonlar, doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir.

Kullanılabilecek kontrasepsiyon yöntemleri aşağıda sıralanmıştır ve kontraseptif ilaçların antiretroviral ilaçlarla etkileşimleri Tablo 5.1'de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Kontraseptif ilaçların ARV ilaçlarla etkileşimleri

	Proteaz inhibitörleri	Etkileşim	Öneri
Enjekte edilebilir kontraseptif Depo MPA	LPV/r	MPA EAA ↑ %46	Doz ayarlamasına gerek yok
	Tüm diğer PI'lar	Veri yok	
Oral kontraseptifler	ATV (güçlendirilmemiş)	Etinil estradiol EAA ↑ %48 Noretindron EAA ↑ %110	>30 µg etinil östradiol içermeyen bir oral kontraseptif reçete edin veya alternatif ARV veya kontraseptif yöntemler kullanın. <25 µg etinil estradiol veya noretindron veya norgestimat dışında progestin içeren oral kontraseptifler çalışılmamıştır.
	ATV/c	Drospirenon EAA ↑ %130 Etinil estradiol EAA ↓ %22 ↔ Etinil estradiol EAA ve C_{min} ↓ %25 ↔ Levonorgestrel	Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle drospirenon içeren hormonal kontraseptif ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemleri kullanın. Doz ayarlamasına gerek yok
	ATV/r	Etinil estradiol EAA ↓ %19 ve C_{min} ↓ %37 Norgestimat EAA ↑ %85 Noretindron EAA ↑ %51 ve C_{min} ↑ %67	Oral kontraseptif en az 35 µg etinil estradiol içermelidir.
	DRV/c	Drospirenon EAA ↑ %58 Etinil estradiol EAA ↓ %30	Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izleme önerilir. Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemleri kullanın.
	DRV/r	Etinil estradiol EAA ↓ %44 ve C_{min} ↓ %62 Noretindron EAA ↓ %14 ve C_{min} ↓ %30	Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemlerini düşünün. Birleştirilirse, en az 35 µg etinil estradiol içeren bir oral kontraseptif kullanmayı düşünün.
	LPV/r	Etinil estradiol EAA ↓ %42 ve C_{min} ↓ %32-58 Noretindron EAA ↓ %17 ve C_{min} ↓ %32 ↔ C_{min} Etonogestrel (oral desogestrel metaboliti)	En az 35 µg etinil estradiol içeren bir oral kontraseptif kullanmayı düşünün.
	LPV/r	Etonogestrel EAA ↑ %52 ve C_{min} ↑ %34	Doz ayarlamasına gerek yok
Subdermal implant kontraseptifler Etonogestrel	Tüm diğer PI'lar	↑ Etonogestrel beklenir	

Subdermal implant kontraseptifler Levonorgestrel	Tüm PI'lar	↑ Levonorgestrel beklenir	Doz ayarlamasına gerek yok
Transdermal kontraseptifler Etinil Estradiol/ Norelgestromin	LPV/r	LPV Etinil estradiol EAA ↓ %45 Norelgestromin EAA ↑ %83	Doz ayarlamasına gerek yok
	Tüm diğer PI'lar	Veri yok	
Vajinal halka kontraseptif Etonogestrel/Etinil Estradiol	ATV/r	Etinil estradiol EAA ↓ %26 Etonogestrel EAA ↑ %79	Doz ayarlamasına gerek yok
	Tüm diğer PI'lar	Veri yok	
Vajinal halka kontraseptif Segesteron/Etinil Estradiol	Tüm PI'lar	Veri yok	Alternatif ARV veya kontraseptif kullanın
Acil kontrasepsiyon Levonorgestrel (oral)	Tüm PI'lar	↑ Levonorgestrel beklenir	Doz ayarlamasına gerek yok
<i>Entegraz inhibitörleri</i>			
Oral olmayan kontraseptifler	BIC, CAB (PO ve IM), DTG, RAL	Etonogestrel (subdermal implant) DTG ile ↑ %27 ↔ BIC, CAB, RAL	Doz ayarlamasına gerek yok
	EVG/c	Veri yok	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
Oral kontraseptifler	BIC, DTG, RAL	↔ Etinil estradiol ve norgestimat ↔ INSTI	Doz ayarlamasına gerek yok
	CAB (PO ve IM)	↔ Etinil estradiol ve levonorgestrel ile PO CAB	Doz ayarlamasına gerek yok
	EVG/c	Norgestimat EAA, C _{max} , ve C _{min} ↑ >2-kat Etinil estradiol EAA ↓ %25 ve C _{min} ↓ %44	Progestin (norgestimat) artışlarının etkileri tam olarak bilinmemektedir; insülin direnci, dislipidemi, akne ve venöz tromboza neden olabilir. Azalan etinil estradiol, daha fazla ara kanamaya neden olabilir. İlacın risklerini ve yararlarını tartın ve alternatif bir ARV veya doğum kontrol yöntemi kullanmayı düşünün.
		↑ Drospirenolone olası	Hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izlem önerilir. Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemi kullanmayı düşünün.

<i>NNRTI</i>			
Enjekte edilebilir kontraseptifler, Depo metil progesteron asetat (DMPA)	DOR, ETR, RPV IM, RPV PO	↔ MPA	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV, NVP	↔ MPA	Doz ayarlamasına gerek yok
Oral kontraseptifler	DOR	↔ Etinil estradiol ↔ Levonorgestrel	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	↔ Etinil estradiol Etonogestrel (oral desogestrel metaboliti) $C_{min} \downarrow \%61$ Levonorgestrel (oral norgestimat metaboliti) EAA $\downarrow \%83$ Norelgestromin (oral norgestimat metaboliti) EAA $\downarrow \%64$	Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemleri kullanın.
	ETR	Etinil estradiol EAA $\uparrow \%22$ ↔ Noretindron	Doz ayarlamasına gerek yok
	NVP	Etinil estradiol EAA $\downarrow \%29$ ve $C_{min} \downarrow \%58$ Noretindron EAA $\downarrow \%18$ Etonogestrel (oral desogestrel metaboliti) $C_{min} \downarrow \%22$	Etkinlikte herhangi bir değişiklik olmadığını gösteren klinik verilere dayalı olarak doz ayarlamasına gerek yoktur.
	RPV IM	↔ Etinil estradiol ↔ Noretindron	Doz ayarlamasına gerek yok
	RPV PO	↔ Etinil estradiol ↔ Noretindron	Doz ayarlamasına gerek yok
Subdermal kontraseptifler Etonogestrel Implant	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Etonogestrel	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	Etonogestrel EAA $\downarrow \%63 - 82$	Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemleri kullanın.
	ETR	$\downarrow$ Etonogestrel olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
	NVP	↔ Etonogestrel	Doz ayarlamasına gerek yok
Subdermal kontraseptifler Levonorgestrel Implant	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Levonorgestrel	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	Levonorgestrel EAA $\downarrow \%42 - 47$	Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemleri kullanın. EFV ve levonorgestrel implantı aynı anda kullanan kadınlarda istenmeyen gebelikler gözlenmiştir.
	ETR	$\downarrow$ Levonorgestrel olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
	NVP	Levonorgestrel EAA $\uparrow \%35$	Doz ayarlamasına gerek yok

Transdermal kontraseptifler Etinil Estradiol/ Norelgestromin Estradiol/ Norelgestromin	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Etinil estradiol veya norelgestromin	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	↓ Etinil estradiol veya norelgestromin	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
	ETR, NVP	↓ Etinil estradiol veya norelgestromin olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
Vajinal halka Etonogestrel/Etinil Estradiol	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Etonogestrel ve etinil estradiol	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	Etinil estradiol (intravajinal halka) EAA ↓ %56 Etonogestrel (intravajinal halka) EAA ↓ %81	Alternatif ARV veya doğum kontrol yöntemini düşünün.
	ETR, NVP	↓ Etonogestrel ve etinil estradiol olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
Vajinal halka Segesteron/Etinil Estradiol	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Segesteron ve etinil estradiol	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV, ETR, NVP	↓ Segesteron ve etinil estradiol olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok.
Acil kontraseptifler Levonorgestrel (oral)	DOR, RPV IM, RPV PO	↔ Levonorgestrel	Doz ayarlamasına gerek yok
	EFV	Levonorgestrel EAA ↓ %58	Acil postkoital kontrasepsiyonun etkinliği azalabilir.
	NVP, ETR	↓ Levonorgestrel olası	Doz önerisinde bulunmak için mevcut veri yok
CCR5 İnhibitörleri			
Hormonal kontraseptifler		↔ Etinil estradiol veya levonorgestrel	Doz ayarlamasına gerek yok

HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon

Çiftler ancak HIV pozitif bireyin ART'ye başlayıp HIV RNA ölçümü saptanamaz seviyeye ulaştığında hamile kalmayı denemelidir. ARV tedavilerini önerildiği şekilde alan ve virolojik baskılanma sağlamış kişilerin HIV'i cinsel ilişki yoluyla aktarmaları mümkün değildir. Bir veya her iki partnerin HIV pozitif olduğu durumlarda taraflara tedavi başlandığı ve viral baskılanmanın sürdürüldüğü durumlarda hamile kalmak için kondom kullanmadan yapılan seks ile HIV bulaş riskinin olmadığı anlatılmalıdır. Viral yükünün en az 3 ay arayla alınan iki plazma örneğinde saptanabilir düzeyin altında olduğu gösterilmiş kişilerde virolojik baskılanma sağlanmış kabul edilir. 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.

Konsepsiyon denemeleri ile 6 ay süreyle gebe kalınamaz ise hem erkekler hem de kadınların infertilite açısından incelenmesi önerilir. HIV enfeksiyonunda, muhtemelen antiretroviral ilaçların kullanımı ile sperm sayısında düşme, sperm hareketliliğinde azalma, anormal sperm formlarının artması ve semen

hacminin azlaması gibi olumsuzlukların daha sık görüldüğü belirtilmektedir.

Serolojik açıdan benzeşik olmayan çiftler

Gebelik girişiminde bulunmadan önce, HIV ile yaşayan eşin ART kullanıyor olması ve sürekli viral baskılanmanın sağlanmış olması önerilir. Konsepsiyondan önce tedaviye başlamanın etkileri, gebe kalmaya çalışan kadınlar için ART seçimi ve virolojik baskılanmayı elde etmek için tedaviye uyumun önemi, çiftle tartışılmalıdır.

Serolojik açıdan benzeşik olmayan ve HIV ile yaşayan partnerin virolojik açıdan baskılanmış olduğu çiftler

Serolojik açıdan benzeşik olmayan ve pozitif partnerin ART ile virolojik açıdan baskılandığı durumlarda kondomsuz cinsel ilişki, HIV negatif eşin cinsel yolla bulaşma riski olmadan gebe kalmasına olanak tanır. Bu bireylerde viral yük testinin ne sıklıkta yapılması gerektiği bilinmemekte, ancak bazı uzmanlar tarafından mevcut tedavi kılavuzlarının önerdiğinden daha sık izlenmesi önerilmektedir.

Kondomsuz seksin yumurtlama (doğurganlığın zirvesi) ile aynı zamana denk gelmesi, gebe kalma olasılığını optimize edebilir. Bir yumurtlama kitinin kullanılması, döngünün en verimli zamanını belirlemek için en uygun yöntemdir.

Serolojik açıdan benzeşik olmayan, virolojik baskılanma durumu tutarsız olan veya bilinmeyen çiftler

HIV ile yaşayan eşte viral baskılanmanın sağlanamadığı veya viral baskılanma durumunun bilinmediği durumlarda gebelik için virolojik baskılanmanın beklenmesi önerilir. Ancak virolojik baskılanmayı beklemeden kondomsuz cinsel ilişki yoluyla gebe kalma konusunda ısrarcı olan çiftlerde, HIV'in cinsel yolla bulaşma riski azaltmak için HIV negatif eşe TÖP uygulanması düşünülebilir ([Bölüm IX. Temas öncesi profilaksi başlığına bakınız](#)).

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.

HIV pozitif partneri olan HIV negatif gebe kadınların izlenmesi

Gebelik sırasında başvuran ve eşlerinin HIV taşıdığını belirten HIV negatif kadınlar, diğer tüm gebe kadınlar gibi, HIV taramasının önerildiği konusunda bilgilendirilmelidir ve reddetmedikçe rutin doğum öncesi test panelinin bir parçası olarak HIV testi yaptırılmalıdır. HIV testi her 3 aylık dönemde tekrar edilmelidir. Eşi viral olarak baskılanmamış kadınlarda düzenli kondom kullanılması önerilmeli, bunun yanında HIV pozitif eşin ART kullanımı ve uyumunun anneye ve bebeğe HIV geçişinin önlenmesinde ne kadar önemli olduğu anlatılmalıdır. Kadınlara ayrıca akut retroviral sendromun semptomları (yani ateş, farenjit, döküntü, miyalji, artralji, ishal ve baş ağrısı) ve bu semptomlarla karşılaşırlarsa tıbbi yardım almanın ve test yaptırmanın önemi de anlatılmalıdır.

HIV pozitif eşi gebe kalmaya çalışan HIV negatif erkeklere, eşi için baskılayıcı ART ve TÖP dâhil olmak üzere HIV bulaşmasını önleme yöntemleri konusunda düzenli olarak danışmanlık verilmeye devam edilmelidir. Çift kondomsuz gebe kalmaya çalışırken HIV negatif eş için her 3 ayda bir HIV testi yapılması önerilir.

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	Gebe olmayan yetişkinlerin tedavisi için önerilen rejimler, gebelikte kullanımının uygun olduğuna dair yeterince veri bulunması koşulu ile gebe kadınlarda kullanılabilir. 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 istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hafif yüksektir. Bu durum, gebe kalmak isteyen kadın ile konuşulmalı ve bilinçli karar vermesi sağlanmalıdır.
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 RAL veya DTG tercih edilebilir.
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. Ancak ART'ye 24. gebelik haftasında başlanmış olmalıdır. 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.
- » Gebelik ve gebe kalma potansiyeli, optimal ilaç rejimlerinin kullanımını engellememelidir. 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.
- » Botswana çalışmasından, Amerika Birleşik Devletleri Antiretroviral Gebelik Kayıtları'ndan (Antiretroviral Pregnancy Registry - APR) elde edilen veriler ve diğer ülkelerden gelen veriler, DTG'in nöral tüp defekti oluşturma riskinin önemli oranda azaldığını ortaya koymaktadır. Nöral tüp, son menstrüasyondan 6 hafta sonra veya gebe kaldıktan sonra 4 haftaya kadar kapanır; yani gebelik tespit edildiğinde nöral tüp genellikle kapanmış olacaktır. DSÖ ve DHHS, çocuk doğurma potansiyeli olan ve gebe kadınlar dâhil olmak üzere, HIV ile enfekte olan tüm gruplarda birinci basamak rejimin bir parçası olarak DTG'yi önermektedir. Dolutegravirin, virüsü daha hızlı ve daha güçlü baskılaması, yüksek direnç bariyeri ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle gebelerde kullanımı önerilmektedir. Hem DTG hem de gebelikte kullanım deneyiminin daha fazla olduğu RAL, doğum sırasında viral baskılanmanın daha hızlı ve daha güçlü olmasını sağlar.

- » EVG/c, ATV/c, DRV/c kullanmakta olan olgularda plazma düzeylerinin ikinci ve üçüncü trimesterlerde yetersiz kalması nedeniyle ideal olan bu ilaçların değiştirilmesidir. Ancak değiştirilemeyen olgularda viral yük (1-2 ayda bir) ve mümkünse ilaç düzeyleri sık aralıklarla takip edilmelidir.
- » Tek doz RAL, BIC ve DOR kullanımının gebelikte etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili veriler yetersizdir.
- » Daha önce ARV kullanmamış kadınlar için, iki NRTI ve RTV ile güçlendirilmiş bir PI veya bir INSTI içeren bir tedavi rejimi tercih edilir.
- » 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.
- » Klinisyenler, bu tedavi rejimlerinin kadınlar ve bebekler açısından yararları kadar olası zararları konusunda da bilinçli olmalıdır. Kadınlara, gebelikte hangi ARV ilaçlarının kullanılabilirdiği, kendisi ve fetüs için bilinen ve potansiyel yarar ve risklerin ne olduğu hakkında danışmanlık yapılması kritik önem taşımaktadır ve kadının bu konuda bilinçli bireysel karar vermesi teşvik edilmelidir.
- » Gebelikte tercih edilen ve alternatif ARV ilaçların gebelikten önce veya çok erken gebelikte kullanılmasıyla ilişkili risklere ait veriler son derece sınırlıdır; bu nedenle gebeler yakından izlenmelidir.
- » Virolojik baskılanma sağlanmamış ve halen ART almakta olan kadınlar, tedaviye uyum ve genotipik direnç açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Öte yandan, daha önce ART kullanmış, ancak şu anda kullanmayan kadınları tedavi ederken, klinisyenlerin önceki rejimleri ve genotipik direnç potansiyelini dikkate almaları gerekir.
- » Doğumdan sonra kadınlar ile tekrar gebe kalma istekleri olup olmadığı, mevcut ART rejiminde gebe kalmanın riskleri ve faydaları ve doğum kontrol seçenekleri tartışılmalıdır.
- » Tüm gebe kadınlar ve gebe kalma potansiyeli olan kadınlar, nöral tüp defekti riskini önlemek için günde en az 400 µg folik asit almalıdır.
- » Gebelikte ikili antiretroviral tedavi seçeneklerinin kullanılması önerilmez.

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. HBV koenfeksiyonu varsa HBV'ye etkili farklı bir antiviral ilaç tedaviye eklenmelidir.
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/ kern ikterus gözlenmemiştir; yine de yenidoğanın bilirubin seviyeleri 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

DTG/ABC/3TC (SDK) veya DTG + iki NRTI omurga	Günde bir kez uygulanır. HLA-B*5701 negatif bireylerde kullanılmalıdır. INSTI temelli rejimler, daha kolay tolere edilmeleri, ilaç etkileşimlerinin az olması, viral yükü hızlı baskılamaları ve PI temelli rejim kullananlarda erken doğum potansiyelinin bulunması nedeni ile tercih edilir. Özellikle akut HIV enfeksiyonu olan gebelerin tedavisinde ve gebeliğin geç döneminde tanı alan kadınlarda DTG tercih edilmektedir. Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, DTG'nin bu preparatlarla kullanımında zamanlamanın önemli olduğu kadına anlatılmalıdır. DTG'nin gebelikte ve çok erken gebelikte kullanımında NTD riski DTG içermeyen rejimlere göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ve NTD riskinin çok düşük olduğu kabul edilir. Bu, bilinçli karar vermeyi sağlamak için hastalara bilgi anlatılmalıdır. Gebelerin folik asit kullanması önerilir.
--	--

RAL + iki NRTI omurga	RAL günde iki kez kullanılmalıdır (2X400 mg); 1200 mg RAL içeren uzamış salınımlı formülasyonlarının gebelikte kullanımı ile ilişkili yeterli veri yoktur. Viral yükün hızlı düşmesini sağlar. Geç gebelik döneminde gelen gebelerde tercih edilir. Kalsiyum, demir veya vitaminlerle birlikte kullanıldığında zamanlamanın önemli olduğu kadına anlatılmalıdır.
Alternatif başlangıç rejimi	
<i>İki NRTI omurga</i>	
TAF/FTC	Konsepsiyon ve gebelik sırasında TAF kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.
ZDV/3TC	Tek tabletli formülasyonu mevcuttur ve günde iki kez kullanılır. Gebelikte kullanımına ilişkin deneyim fazladır. Hematolojik toksisite potansiyeli açısından dezavantajları vardır.
<i>PI temelli</i>	
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.
<i>INSTI temelli</i>	
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. Botswana çalışmasında elde edilen ilk verilerde %0,94 olan NTD riskinin ilerleyen dönemde %0,30 düzeyine inmesi nedeni ile DSÖ tarafından gebe kadınlar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar da dâhil olmak üzere, HIV ile enfekte olan tüm gruplarda birinci basamak rejimin bir parçası olarak DTG kullanımı önerilmektedir. Ancak, bu öneri yapılırken, özellikle gebe kalma potansiyeli bulunan ve DTG temelli rejim başlanacak veya bu rejimi hâlihazırda kullanmakta olan kadınlara bu konu hakkında bilgi verilmesi önerilir (bakınız Gebelerde Antiretroviral Rejiminin Seçilmesi). DTG antasitlerden ve divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ++, Fe ++) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır.
<i>NNRTI temelli</i>	
EFV + iki NRTI omurga (EFV/TDF/FTC veya EFV/TDF/3TC)	Gebelerde kullanım açısından deneyim çoktur. İlk trimesterden itibaren önerilir. Tercih edilen ilaçlar ile ilgili ilaç etkileşimi sorun olduğunda veya bu ilaçlar bulunmadığında kullanılabilir. Baş dönmesi, halsizlik, kâbuslar ve doğumdan önce ve sonra intihar girişimi gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle gebe kadının, doğumdan önce ve sonra depresyon açısından gözden geçirilmesi ve takip edilmesi önerilir.

RPV + iki NRTI omurga (RPV/TDF/FTC veya RPV/TAF/FTC)	RPV/TDF/FTC veya RPV/TAF/FTC tek tablet şeklinde üretilmiştir ve günde bir kez kullanılır. HIV RNA düzeyi >100 000 kopya /mL veya CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm ³ ise RPV kullanılması önerilmez. Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımına ilişkin deneyim azdır. İkinci ve üçüncü trimesterde plazma ilaç düzeylerinin düşmesine bağlı olarak viral geri tepme riski vardır; ancak daha yüksek doz verilmesi ile ilgili bir çalışma yoktur. Bu nedenle gebelikte kullanıldığı takdirde viral yük yakından (1-2 ayda bir) takip edilmelidir. Yemekle birlikte alınmalıdır.
Gebe olmayan ve ART deneyimsiz kadınlarda başlangıç tedavisinde önerilen ancak gebelerde kullanımı hakkında yeterli veri olmayan rejimler	
BIC/TAF/FTC	Gebelikte kullanım ile ilgili veri çok kısıtlıdır. Gebelikte farmakokinetik özelliklerine ait hiçbir veri bulunmamaktadır ve gebelikteki klinik sonuçlara ilişkin veriler de son derece sınırlıdır.
DOR	Gebelikte kullanımı ile ilgili veri yoktur.
IBA	Gebelikte kullanımı ile ilgili veri yoktur.
FTR	Bir bağlanma inhibitörüdür. Her iki ilaç da, herhangi bir terapötik alternatifin mevcut olmadığı, çok ilaca dirençli olgularda endikedir. Ancak gebelikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.
Gebelikte başlangıç tedavisinde önerilmeyen rejimler (Yan etki, toksisite, yetersiz farmakolojik veri, yetersiz serum ilaç düzeyi gibi nedenler ile)	
EVG/c/TDF/FTC EVG/c/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. Viral yükü tam olarak baskılanmış ve gebe kalmış kadınlarda devam edilecek ise sık viral yük takibi (1-2 ayda bir) gereklidir. EVG'nin plasentadan fötüsa geçişi yüksek COBI'nin ise düşüktür.
ATV/c ve DRV/c	Bu ilaçların COBI ile kombinasyonlarının gebelikte kullanımı önerilmez. ATV ve DRV'nin COBI ile birlikte gebelikte kullanımına ilişkin veriler oldukça kısıtlıdır. Her iki ilacın COBI ile birlikte kullanımı sırasında ikinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyeleri yetersiz kalmıştır. Bu preparatları kullanırken gebe kalan kadınlarda daha etkili rejimlere geçilmesi önerilir. Viral yük tam olarak baskılanmış ve gebe kalmış kadınlarda devam edilecek ise sık viral yük takibi (1-2 ayda bir) gereklidir.
ABC/3TC/ZDV	Viral etkinliği düşük olduğu için önerilmez.
Uzun etkili CAB + RPV	Bu kombinasyonun kullanımı gebelikte araştırılmamıştır; gebe kalmak isteyen veya gebe kadınlarda önerilmez.
COBI	Gebelerde kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Plasentadan fötüsa geçişi düşüktür. Üçüncü trimesterde plazma seviyesi düşüktür. Bu nedenle, kobisistat içeren tüm rejimlerin (örn. ATV/COBI, DRV/COBI ve EVG/COBI) değiştirilmesi, değiştirilemiyorsa HIV RNA düzeylerinin sık aralıklar ile (1-2 ayda bir) takip edilmesi gerekir.

Gebelikte başlangıç tedavisinde veya tedavi deneyimli gebe kadınlarda özel durumlar dışında önerilmeyen ilaçlar

ETR	ART deneyimi olmayan bireylerde kullanılması önerilmez. ETR'nin gebelikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.
LPV/r + iki NRTI omurga	Gebelerde deneyim çoktur. Erken doğum riskini artırdığı ve gestasyonel yaşı küçük bebek doğumuna neden olduğu bildirilmiştir. Mide bulantısı çok sıktır. Gebe kadınlarda günde bir kez kullanılması önerilmez. Üçüncü trimesterde dozunun artırılması önerilir.
MVC	ART deneyimi olmayan bireylerde kullanılması önerilmez. MVC, kullanılmadan önce tropizm testi yapılmalıdır. Gebelerde kullanımına ilişkin farmakokinetik veriler sınırlı olmasına rağmen, standart yetişkin dozunun kullanılmasının uygun olduğu belirtilir.
NVP	Yan etki potansiyeli ve düşük direnç bariyeri nedeniyle önerilmez. CD4 T lenfosit sayısı >250 hücre/mm ³ olan kadınlarda ART'ye başlanırken NVP dikkatli kullanılmalıdır. NVP ve ABC'nin beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır; her ikisi de başladıktan sonraki ilk birkaç hafta içinde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.
T-20	ART deneyimi olmayan bireylerde kullanılması önerilmez.

Aşağıdaki ilaçlar ve ilaç kombinasyonları gebelik sırasında kullanılmamalıdır; bu ilaçları alırken gebe kalan kadınlar önerilen rejimlerden birine geçmelidir:

d4T, ddI, FPV, FPV/r, IDV, IDV/r, NFV, RTV (tek PI olarak), SQV, SQV/r, TPV, TPV /r, iki ilaçlı ARV rejimleri veya üç NRTI içeren ARV rejimleri (örneğin, ABC/ZDV/3TC).

ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

Dünya Sağlık Örgütü anneden bebeğe HIV bulaşmasının önlenmesi programlarında aşağıdakileri içeren kapsamlı bir yaklaşımı desteklemektedir:

1. Üreme çağındaki kadınlar arasında yeni HIV enfeksiyonlarının önlenmesi
2. HIV ile yaşayan kadınlar arasında istenmeyen gebeliklerin önlenmesi
3. HIV ile yaşayan bir kadından bebeğine HIV bulaşının önlenmesi
4. HIV ile yaşayan annelere, çocuklarına ve ailelerine uygun tedavi, bakım ve desteğin sağlanması.

Antiretroviral tedavi olmaksızın yenidoğana kümülatif HIV bulaş riski **%15-45'dir**. Emzirme, bulaşı %5-20 arttırmaktadır. Perinatal 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 trimesterde 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 ^a
CD4 T lenfosit yüzdesi ve sayısı	İlk antenatal başvuruda ve gebelik sırasında her 3 ile 6 ayda bir ^b
Direnç testi	ARV rejimlerine başlamadan ya da değiştirmeden önce ^c

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

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

^cTest 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.

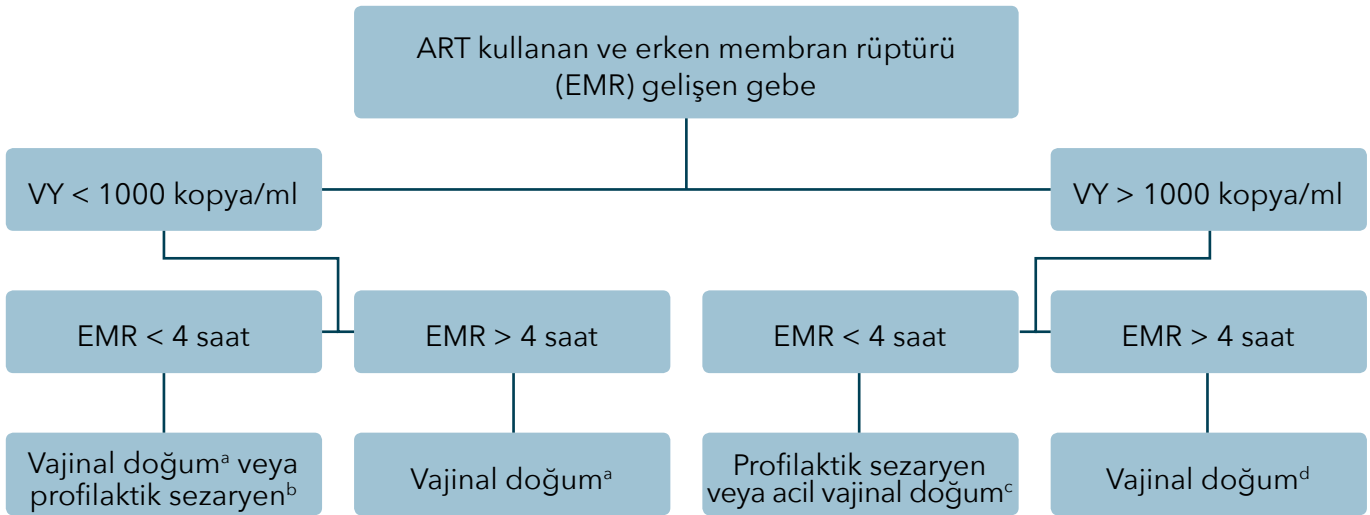
Amniyosentez, HIV ile yaşayan gebelerde ancak etkili bir ART rejiminin başlatılmasından sonra ve ideal olarak viral yük negatif saptandığında yapılmalıdır. HIV RNA ölçümü saptanabilir düzeyde olan ve amniyosentez yapılması gereken gebe kadınlarda bir uzmana danışılması önerilir.

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).

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



EMR, erken membran rüptürü, VY, viral yük.

^aViral yükün bu düzeyde olması durumunda membran rüptüründen itibaren geçen süre perinatal bulaşma riskini arttırmaz.

^bYararını gösteren çalışmalar da var.

^cVY 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.

^dBu süreden uzun membran rüptürlerinde sezaryenin vajinal doğuma üstünlüğü yoktur.

Hamilelik sırasında invaziv test yapılması için endikasyonları bulunan (örneğin ultrasonda normal dışı bulgular veya anöploidi taraması) HIV ile enfekte kişilere, test hakkında bilinçli bir karar verebilmeleri için perinatal HIV bulaşma riskinin yanı sıra prosedürün diğer riskleri hakkında da bilgi verilmelidir. Karma ART'den önceki dönemde amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi invaziv işlemlerin, HIV'in perinatal bulaşma riskini iki ile dört kat artırdığı bildirilmiştir. ART alan kadınlarla ilgili veriler hala sınırlı olmakla birlikte, ART ile virolojik baskılanma sağlanmış kadınlarda amniyosentez veya diğer invaziv tanı prosedürlerinin kullanımı ile perinatal HIV bulaşma riskinin önemli ölçüde artmadığı görülmektedir. Ancak yine de karma ART kullanan kadınlarda, amniyosentez veya diğer invaziv tanı işlemleri sırasında, bulaşma riskinde küçük de olsa bir artış olabileceği göz ardı edilemez. Hatta bazı uzmanlar, koryon villus örnekleme ve kordosentezin, HIV ile yaşayan bireylere teklif edilemeyecek kadar riskli olduğunu düşünmekte ve invaziv işlemleri amniyosentez ile sınırlandırmayı önermektedirler. HIV ile yaşayan gebe kadınların, herhangi bir invaziv prenatal teste girmeden önce karma ART alıyor ve virolojik açıdan baskılanmış olmaları önem taşımaktadır. Potansiyel olarak bulaşma riskini artırmaları nedeniyle net obstetrik endikasyonlar olmadıkça aşağıdaki işlemlerden 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

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) perinatal bulaşın azaltılması hakkındaki rehberinde, doğum sırasında HIV RNA düzeyi <1000 kopya/mL olan kadınlarda intravenöz ZDV kullanılmasına gerek olmadığını belirtmiştir. Ancak ülkemizde, EACS kılavuzundaki öneriye benzer şekilde, HIV RNA düzeyi >50 kopya/mL olan kadınlarda perinatal ZDV uygulanması önerisi benimsenmiştir. Gebeliğin geç döneminde ve doğuma yakın dönemde HIV RNA düzeyi ≤50 kopya/mL olan ve ART rejimine uyum endişesi bulunmayan tedavi altındaki gebeler için intravenöz ZDV kullanılması 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 verilmeye kadar bebeklerini emzirmemelidir.

Emzirme

Antiretroviral tedavi gören ve viral yükü tespit edilemeyen düzeyde olan kişilerden cinsel partnerlerine HIV bulaştırma riski yoktur. Ancak HIV ile yaşayan laktasyon dönemindeki kadınlarda viral yük verilerini içeren araştırmalar sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, virolojik baskılanmanın HIV bulaşmasına karşı önemli ölçüde koruma sağladığını gösterir. Bununla birlikte, viral yükleri saptanamaz düzeyde olan emziren kadınlardan bebeklerine HIV bulaştığı durumlar olmuştur.

Şu anda, çoğu yüksek gelirli ülke, HIV ile yaşayan kadınların, viral olarak baskılanmış olsalar da bebeklerini emzirmemelerini önermektedir. Bunun nedeni, mama ile beslemenin ve temiz, kaynamış suyun yaygın olarak erişilebilir olmasıdır. Böylece kirli su veya yetersiz beslenme ile ilgili riskler ortadan kaldırılmıştır. Ülkemiz için de bu öneri geçerlidir.

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 antikorları 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 düşünülen yenidoğanlara verilmesidir.
 - HIV tedavisi: HIV enfeksiyonu doğrulanmış olan yenidoğanlarda, gestasyonel yaşa uygun dozda ayarlanmış üç ilaçtan oluşan 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 aşağıdakilerden 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 seçenekleri 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 seçenekleri

Durum	Tanım	Neonatal Antiretroviral İlaç Tedavisi
Perinatal HIV geçişi: 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 ^a
Perinatal HIV geçişi: 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	Tedavi dozundan olmak üzere ZDV + 3TC + NVP ile ampirik HIV tedavisi ^b
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)

^aYenidoğanlarda 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.

^bPerinatal HIV bulaşma riski yüksek olan yenidoğanlarda HIV profilaksisinin optimal süresi bilinmemektedir. Mümkünse, HIV edinme riski yüksek olan yenidoğanlar 6 hafta boyunca ZDV almalıdır. 3TC, RAL veya NVP gibi ek ilaçların 2 ila 6 hafta süreyle uygulanması gerekebilir; bu ilaçlar için önerilen süre HIV RNA sonuçlarına, doğum sırasındaki maternal viral yüke ve HIV bulaşması için ek risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Tedavi süresi seçilirken bir pediatrik HIV uzmanına danışılması önerilir çünkü bu karar vakaya özgü risk faktörlerine ve HIV RNA sonuçlarına dayanmalıdır.

Tablo 5.6. Yenidoğanlarda kullanılan antiretroviral ilaçlar için doz önerileri

İlaç ismi	Doz
ZDV Oral ilacı tolere edemeyen yenidoğanlarda intravenöz doz: aynı doz aralığında olmak şartıyla oral dozun %75'i olacak şekilde hesaplanmalıdır.	≥ 35 haftalık Doğumdan 4 haftalığa kadar: 4 mg/kg X 2 PO 4 haftadan sonra: 12 mg/kg X 2 PO
	≥ 30 hafta ile < 35 haftalık Doğumdan 2 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 2 haftalıktan 6-8 haftalığa kadar: 3 mg/kg X 2 PO >6-8 haftalık: 12 mg/kg X 2 PO, bu doz HIV tanısı doğrulanmış vakalar için kullanılmalıdır.
	< 30 haftalık Doğumdan 4 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 4 haftalıktan 8-10 haftalığa kadar: 3 mg/kg X 2 PO >8-10 haftalık: 12 mg/kg X 2 PO bu doz HIV tanısı doğrulanmış vakalar için kullanılmalıdır.
3TC	≥32 hafta Doğumdan 4 haftalığa kadar: 2 mg/kg X 2 PO 4. haftadan sonra 4 mg/kg X 2 PO
NPV	≥37 hafta Doğumdan 4 haftalığa kadar: 6 mg/kg X 2 PO 4. haftadan sonra 200 mg/m ² VYA (vücut yüzey alanı) X 2 PO; bu doz HIV tanısı doğrulanmış vakalar için kullanılmalıdır. 34-37 hafta: Doğumdan 1 haftalığa kadar: 4 mg/kg X 2 PO 1 haftalıktan 4 haftalığa kadar: 6 mg/kg X 2 PO 4. haftadan sonra 200 mg/m ² VYA X 2 PO; bu doz HIV tanısı doğrulanmış vakalar için kullanılmalıdır.

RAL ^a	≥37 hafta ve vücut ağırlığı ≥ 2 kg^b Doğumdan 6 haftalığa kadar: Doğumdan bir haftalığa kadar: (yaklaşık olarak 1.5 mg/kg/doz) 2 ila < 3 kg: 4 mg tek doz 3 ila < 4 kg: 5 mg tek doz 4 ila < 5 kg: 7 mg tek doz 1 haftalıktan 4 haftalığa kadar: (yaklaşık olarak 3 mg/kg/doz) 2 ila < 3 kg: 8 mg X 2 PO 3 ila < 4 kg: 10 mg X 2 PO 4 ila < 5 kg: 15 mg X 2 PO 4 haftalıktan 6 haftalığa kadar: (yaklaşık olarak 6 mg/kg/doz) 3 ila < 4 kg: 25mg X 2 PO 4 ila 6 kg: 30 mg X 2 PO 6 ila <8 kg: 40 mg X 2 PO
------------------	--

^aAnne doğumdan 2 ila 24 saat önce RAL aldıysa, yenidoğanın ilk dozu doğumdan 24-48 saat sonra verilecek şekilde ertelenmeli, ancak diğer antiretroviral ilaçlar vakit kaybetmeden başlanmalıdır. Ayrıca RAL dozu, doğumda düşük olan metabolizmanın doğumdan sonraki birinci haftadan itibaren artışına bağlı olarak Tablo 5.6'da olduğu gibi artırılmalıdır

^bUGT1A1 metabolizması doğumda düşük olduğundan ve sonraki 4-6 hafta boyunca hızla arttığından RAL dozu 1 ve 4 haftalıkken artırılır. Prematüre bebekler veya doğumda <2 kg olan bebekler için herhangi bir doz bilgisi mevcut değildir.

Kaynaklar

1. 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
2. Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy Lancet HIV 2018 Vol 5 (8) : S2352-3018 (18) 300059-6
3. Baza MB, Jeronimo A, Rio I, et al. Natural conception is safe for HIV-serodiscordant couples with persistent suppressive antiretroviral therapy for the infected partner. J Womens Health. 2019;28(11):1555-1562.
4. Bhatt SJ, Douglas N. Undetectable equals untransmittable (U = U): implications for preconception counseling for human immunodeficiency virus serodiscordant couples. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(1):53 e51-53 e54.
5. 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
6. British HIV Association. British HIV association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 2 Ekim 2021)
7. 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)
8. Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV in the United States. 2017
9. 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.
10. Coll O, Suy A, Hernandez S, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(1):192-198. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 27 Ekim 2021)
11. 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.
12. de Melo MG, Varella I, Gorbach PM, et al. Antiretroviral adherence and virologic suppression in partnered and unpartnered HIV-positive individuals in southern Brazil. PLoS One. 2019;14(2):e0212744.
13. 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)

14. 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
15. 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)
16. Duloust E, Du AL, Costagliola D, et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002;17(8):2112-2118.
16. 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.
17. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(2):212-217
18. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 11.0 October 2021. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 21 Kasım 2021)
19. European Collaborative Study. Mother- to- child transmission of HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-65.
20. 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)
21. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG*. 2017;124(8):1218-1223
22. Gilbert EM, Darin KM, Scarsi KK, McLaughlin MM. Antiretroviral pharmacokinetics in pregnant women. *Pharmacotherapy* 2015;35: 838-55.
23. 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.
22. 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)
24. 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)
25. 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).
26. 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)
27. 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.
28. Matthews LT, Kiarie JN. Safer conception care to eliminate transmission of HIV. *Lancet HIV*. 2019;6(7):e413-e414.
29. 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)
30. 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)
31. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 2 Ekim 2021)
32. 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)
33. 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)
34. 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.
35. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Schwartz SR, Bassett J, Mutunga L, et al. HIV incidence, pregnancy, and implementation outcomes from the Sakh'umndeni safer conception project in South Africa: a prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2019;6(7):e438-e446.
38. 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.
39. 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)
40. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nebitt C et al. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral regimens: systematic review and network meta-analysis. *AIDS* 2020;34(11):1643-1656
41. UNAIDS (2018) Miles to go: Global AIDS update 2018. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Aralık 2021)
42. 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)
43. 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)
44. 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
45. 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.
46. World Health Organization (2010) PMTCT strategic vision 2010-2015: Preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 8 Aralık 2021)
47. Zash R, Holmes L, Diseko M, ve ark. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):827-840.

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 görünümler 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. Xpert MTB/RIF testine göre yeni sürümü olan Xpert MTB/RIF Ultra testi özellikle ARB negatif ve tüberküloz kültürü pozitif olgularda koloni oluşturan birimi (kob) algılama sınırının daha düşük olması nedeniyle daha üstün bulunmuştur. DSÖ'nün onayladığı bu testin şu anda FDA onayı yoktur. Çok ilaca dirençli (ÇİD) TB tespiti için 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 sayısı <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, leşmanyoz, vaskülitik sendromlar, otoimmün hastalıklar, bruselloz ve melioidoz araştırılmalıdır.

ADA, adenzin 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 başarıları artmaktadır.

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

- » CD4 T lenfosit sayı $<50/\text{mm}^3$ ise TB tedavisi başlandıktan sonra iki hafta içerisinde ve TB tedavisi tolere edilir edilmez ART başlanmalıdır. CD4 T lenfosit sayı düşük olan kişilerde erken başlandığında BYYS açısından dikkat edilmelidir. Özellikle CD4 T lenfosit sayı $<100/\text{mm}^3$ olan hastalarda ART başlangıcından itibaren 4 hafta boyunca prednizon (14 gün boyunca 40 mg/gün, ardından 14 gün boyunca 20 mg/gün) kullanımı, BYYS gelişmesini önleyebilir.
- » CD4 T lenfosit sayı $\geq 50/\text{mm}^3$ ise ve özellikle toksisite gibi ilaç etkileşimleri olması durumunda ART kullanımı, TB tedavisi başlandıktan sonra 8 haftaya kadar ertelenebilir. Bir randomize kontrollü çalışma, TB menenjitinde ART'nin 2 hafta içinde başlanmasının mortaliteyi azalttığını gösterse de, ART başlanırken CD T lenfosit sayı ile ilişkili temel tavsiyeler dikkate alınmalıdır.

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 değişikliklerine 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 veya TDF/3TC veya TDF/FTC + EFV (Yatarken veya akşam yemeğinden iki saat önce)
	ABC/3TC + EFV (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif, HIV-RNA < 100,000 kopya/mL) (Yatarken veya akşam yemeğinden iki saat önce)
Alternatif ART	
Rifampisin ile kullanılabilen	TDF/FTC veya TDF/3TC + DTG (günde iki kez) TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL (günde iki kez) ABC/3TC + RAL (günde iki kez) (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif)
Rifabutin ile kullanılabilen	TDF/FTC veya TDF/3TC + DRV/r, ATV/r veya LPV/r ABC/3TC + DRV/r, ATV/r veya LPV/r (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif, HIV-RNA < 100,000 kopya/mL)

Tablo 6.4. Rifampisin-rifabutinin antiretroviral tedavi ile kullanımı

	Rifampisin	Rifabutin
NRTI		
TDF	Her iki ilaç da standart dozda	Her iki ilaç da standart dozda
TAF ^a	TAF günde iki kez	TAF düzeyinin azalması beklenmektedir. TAF-rifampisin çalışmaları göz önüne alınarak TAF günde iki kez önerilebilir
NNRTI		
EFV	Her iki ilaç da standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün EFV standart dozda
PI		
LPV/r	Çift doz LPV/r ya da RTV 2 x 400 mg	Rifabutin 150 mg/gün
DRV/r	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün
ATV/R	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün
INSTI		
DTG	DTG 2 x 50 mg	Her iki ilaç da standart dozda
EVG/c	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün (haftada üç kez)
RAL	RAL 2 x 800 mg veya 2x400 mg	Her iki ilaç da standart dozda
BIC	Önerilmemekte	Önerilmemekte
CCR5 inhibitörü		
MVC	Çift doz MVC günde iki kez	Her iki ilaç da standart dozda
FI		
ENF (T20)	Her iki ilaç da standart dozda	Her iki ilaç da standart dozda

^aRifampisin varlığında TAF'ın günde bir kez kullanımı ile ilgili yeterli veri yok

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, bilirübin, 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, bilirübin 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 Bilirübin 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 YYS tanısı konulabilir.

Bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun iki türü tanımlanmıştır; bunlar, paradoksal TB-BYYS ve maskesi düşen TB-BYYS olarak sıralanabilir. Bu sendromlar için önerilen vaka tanımları aşağıdadır:

Paradoksal TB-BYYS

ART başlamadan önce aktif TB tanısı konulan hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalarda tipik olarak ART başlamadan önce TB tedavisine klinik iyileşme yanıtı oluşmuştur. ART başlandıktan 1 ila 4 hafta sonra (bazen daha geç) yeni veya tekrarlayan semptomlar gelişir. Bu semptomlar genellikle ısrar eden ateş, yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenfadenopati ve akciğerde yeni ortaya çıkan veya kötüleşen infiltrasyon bulguları olarak tanımlanmaktadır. Her ne kadar paradoksal TB-BYYS'de mortalite nadir de olsa, özellikle büyüyen serebral tüberkülomlar, perikardiyal efüzyonların artması sonucunda gelişebilecek kalp tamponadı, solunum yetmezliğine neden olabilen geniş akciğer tutulumları gibi

durumlarda mortalite görülebilir. Ayrıca dissemine TB enfeksiyonu seyrinde hepatit TB-BYYS sık olarak görülür. Bu hastalarda hepatik bozulmanın BYYS'ye mi yoksa kullanılan ilaçlara bağlı mı geliştiğini anlamak zor olabilir. TB-BYYS ortaya çıktıktan sonra ortalama iki ila üç ay devam edebilir. Bunun dışında özellikle süpüratif lenfadenit ve apse şeklinde aylarca devam edebileceği de bildirilmektedir.

Maskesi düşen TB-BYYS

Maskesi düşen TB-BYYS, TB'si olan ancak tanı almamış hastalarda ART başlanması sonucunda gelişen bir durumdur. Böyle bir durumda TB-BYYS'nin maskelenmesi söz konusudur. Bu hastalarda özellikle ART'nin ilk haftalarında TB'ye bağlı yangısal bulgulara hızlı ilerleme görülebilir. Genellikle akciğer tüberkülozu olan bu hastalarda, bakteriyel pnömoniye benzer yüksek ateş, konsolidasyon, solunum sıkıntısı ve septik bulgular gelişebilir. Bunun yanı sıra, fokal yangısal apse ve lenfadenit görülebilir. Bu durumda standart TB tedavisinin hızla başlanması önerilmektedir. Ek tedavi olarak seçili hastalarda kortikosteroid önerilemekle birlikte, bu görüşü destekleyen klinik çalışmalar yetersizdir.

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. Chen WL, Lin YF, Tsai WC, Tsao YT. Unveiling tuberculous pyomyositis: an emerging role of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Emerg Med.* 2009;27(2):251 e251-252
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 11.0 November, 2021. Bağlantı için tıklayın (Erişim 26 Aralık 2021).
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, 18/8/2021 Bağlantı için tıklayın (Erişim 26 Aralık 2021).
9. John L, Baalwa J, Kalimugogo P, et al. Response to 'Does immune reconstitution promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy?' *AIDS.* 2005;19(17):2049-2050
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.

29. 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):2852-6Walker NF, HIV/AIDS Research and Palliative Care, 2015

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, bilirübinler, 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 hastalığının 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 bağıışıklığın 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, bilirübin, 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.

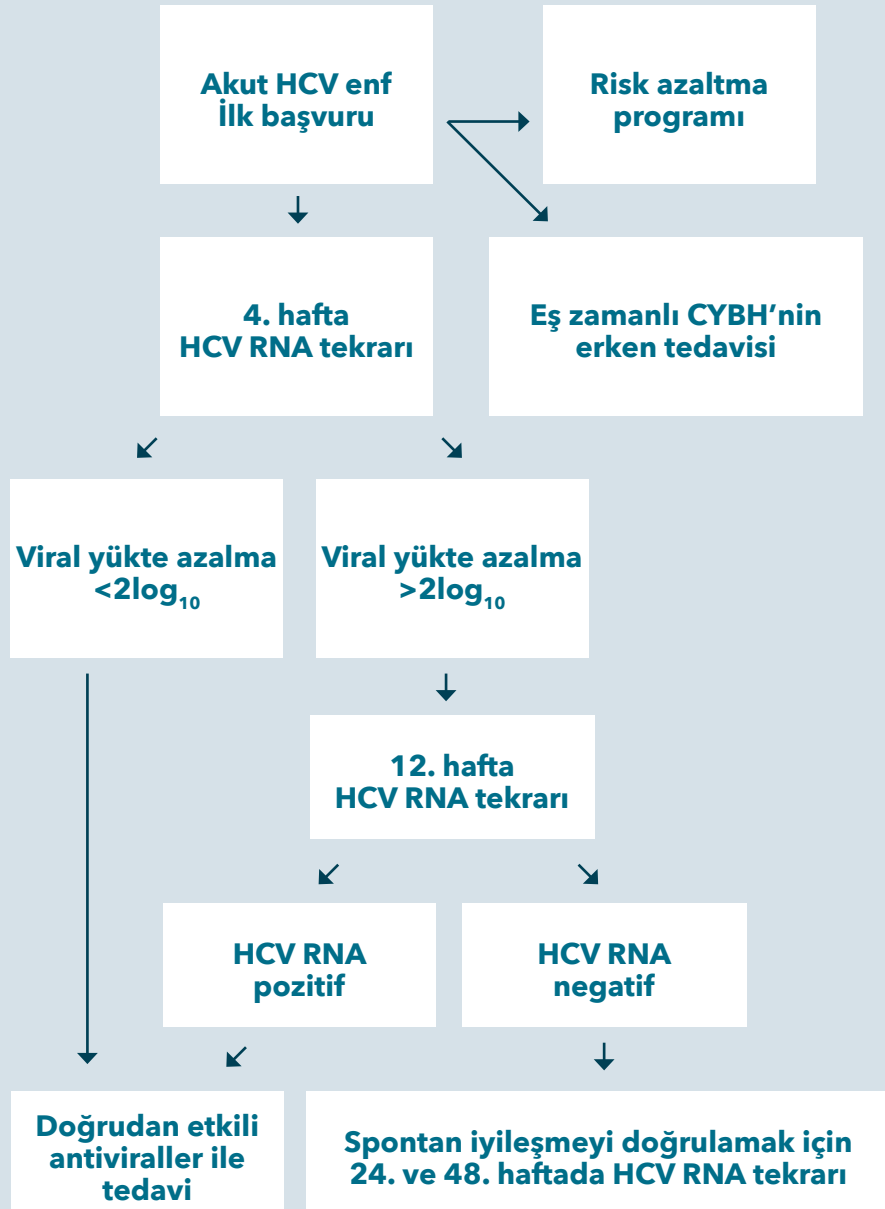
Kronik viral hepatit varlığında ART ile hepatotoksisite gelişme riski artmakta olup, ileri evre karaciğer hastalığı olanlarda buna daha sık rastlanmaktadır. Buna karşın ART'nin yararı, karaciğer hasarı riskinden daha ağır basmaktadır. Koenfekte hastalara ART başlandıktan sonra 4-8. haftalarda transaminaz 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 interferon bazlı tedaviler artık önerilmemektedir. 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, Hepatit C tedavisinde kullanılan doğrudan etkili antiviraller ile antiretroviraller arasındaki etkileşimler Tablo 7.2'de sunulmuştur.

Şekil 7.1 Akut Hepatit C enfeksiyonunda tedavi algoritması



DEA'lar	ATV/c	ATV/r	DRVc	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	TDF	TAF
DCV	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔
EBR/GZR	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔
GLE/PIB	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PTV/r/ OMB/ DSV	↗	↗	↗	↘	↗	↘	↘↗	↘↗	↗	↗	↗	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↗
SMP	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↔	↔	↗	↔	↔	↔	↔	↔
SOF/LDV	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔
SOF/VEL	↔	↗	↔	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔
SOF/ VEL/ VOX	↗	↗	↗	↗	↗	↘	↘	↘	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↗	↔
SOF	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tablo işaretleri

↗ DEA düzeyinde yükselme
↘ DEA düzeyinde azalma

↗ ARV düzeyinde yükselme
↘ ARV düzeyinde azalma

↔ Klinik olarak anlamlı etkileşim yok

ABC, abakavir; ARV, antiretroviral ATV/c, atazanavir/kobisistat; ATV/r, atazanavir/ritonavir; BIC, biktegravir; DCV, daklatasvir; DEA, doğrudan etkili antiviral; DRV/c, darunavir/kobisistat; DTG, dolutegravir; EBR/GZR, elbasvir/grazoprevir; EFV, efavirenz; ETV, etravirin; EVG/c, elvitegravir/kobisistat; FTC, emtrisitabin; GLE/PIB, glecaprevir/pibrentasvir; LPV/r, lopinavir ritonavir; MVC, maravirok; NVP, nevirapin, PTV/r/OMB/DSV, paritepravir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir; RPV, rilpivirin; RAL, raltegravir; SMP, simeprevir; SOF/sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir/ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir/velpatasvir; SOF/VEL/VOX, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir; TAF, tenofovir alafenamit; TDF, tenofovir disoproksil fumarat

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 önerilmektedir.

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.

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 11.0, October 2021) [Bağlantı için tıklayın](#). Erişim: 26 Aralık 2021.
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 sayı 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 sayısı 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 sayı <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 sayı ≥ 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 sıktır. 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 tutulumu)

- » 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 genotiplemesi 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 aşılar 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 enfeksiyondur. 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 pnömoniye en sık neden olan bakteriler *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus türleridir*; *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia* 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. Bakteriyel diyare riski klinik AIDS'li veya CD4T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan bireylerde en yüksektir. Bu hastalarda *Clostridium difficile* ve *Mycobacterium avium* complex de gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olabilir. *Clostridium difficile* ile ilişkili enfeksiyon (CDE), HIV ile enfekte hastalarda yaygındır; CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/mm³ olması, antibiyotik kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerine ek olarak bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Klinisyenler, toplumda CDE insidansının arttığını da göz önüne alarak, HIV ile enfekte bireylerde ishal değerlendirilmesinde CDE'yi öncelikli olarak dikkate almalıdır. HIV ile ilişkili mukozal immünite veya bağırsak bütünlüğünde meydana gelen değişiklikler ve antiasit tedaviler sindirim sistemi enfeksiyonu gelişme riskini artırabilir. Gram negatif enterik bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda üç klinik tablo görülebilir; bunları, kendi kendini sınırlayan gastroenterit, ateş, kanlı ishal ve kilo kaybı ile seyreden şiddetli ve uzun süreli ishal ve eşzamanlı veya öncesinde gastrointestinal hastalık olsun veya olmasın, ekstraintestinal tutulumun olduğu bakteriyemi şeklinde sıralamak mümkündür. 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, yolculuklar da dâhil olmak üzere genellikle önerilmez. Nadir durumlarda, immünosüpresyon düzeyi, yolculuk yapılan bölge ve yolculuğun süresine bağlı olarak, florokinolonlar veya rifaksimin ile antibakteriyel profilaksi düşünülebilir. HIV ile enfekte bireylerde uygun tedaviden sonra *Salmonella* ve diğer Gram-negatif enterik bakterilerle enfeksiyonda nöksler olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

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. Son yıllarda CDC tarafından geliştirilmiş bir dolaylı floresan antikor (DFA) testi ve biyopsi ya da rezeksiyon ile elde edilen doku örneklerinin histopatolojik incelemesi veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) amplifikasyon yöntemi ile incelenmesi giderek daha çok kullanılır olmuştur. HIV ile enfekte bireylerde *B. henselae* enfeksiyonlarını önlemek için en önemli ve kritik stratejiler kedi piresi istilasının kontrolü ve kedi tırmalamalarından kaçınmaktır. 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.

Shigella 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.
Campylobacter 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 saatte 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. Campylobacter 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 başladıktan 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
Clostridium difficile 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	<i>Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için ilk seçenek tedavi</i> • Doksisisilin 100 mg PO/IV 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg PO/IV 6 saatte bir <i>Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomyelit için alternatif tedavi</i> • Azitromisin 500 mg/gün PO • Klaritromisin 500 mg PO günde iki kez Doğrulanmış <i>Bartonella</i> endokarditi için ilk seçenek tedavi • Doksisisilin 100 mg IV + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir 6 hafta, ardından ≥ 3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisisiklin veya • Doksisisilin 100 mg IV + gentamisin 1mg/kg IV 8 saatte bir 2 hafta, ardından ≥ 3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisisiklin Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisi • Doksisisilin 100 mg IV/PO +/- rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir Diğer ağır enfeksiyonlar için (multifokal hastalık veya klinik dekompanseasyon) tedavi: • Doksisisiklin 100 mg IV/PO +/- rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg IV/PO 6 saatte bir + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir	İlk tedaviden sonra (>3 ay) relaps görülürse, CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ise doksisisiklin veya makrolit ile uzun süreli baskılayıcı tedavi önerilmektedir Uzun Süreli Baskılayıcı Tedaviyi Bırakma Endikasyonları • En az 3-4 ay tedavi görmüş ve • En az 6 ay boyunca CD4 sayısı >200 hücre/mm³ • Bazı uzmanlara göre, ancak <i>Bartonella</i> titrelerinde dört kat azalma varsa tedavi kesilebilir. Gebelikte bartonelloz tedavisinde ilk tercih, eritromisin veya alternatif bir makrolid, ikinci tercih ise üçüncü kuşak sefalosporinler olabilir.

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 nonsteroid 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 yaşayan 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 yaşayan bireylerde 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 yaşayan 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 ile 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 tanımı destekler. Eğer lomber ponksiyon (LP) yapılmasına engel bir durum yoksa LP yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde PZR ile *T. gondii* aranabilir. Beyin omurilik sıvısında bu testin duyarlılığı yüksek (%96-%100) ancak özgüllüğü düşüktür (50%). Eğer etkin bir tedavi başladı ise testin özgüllüğü daha da düşer.

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 hematoksilen-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 antikorları pozitifdir; 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 ART en kısa sürede 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

Temasın 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 /mm³ ya da >100 hücre/mm³ ve HIV RNA 3 aydan uzun süre saptanabilir düzeyin altında 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 tedavisi^a

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	Pirimetamin	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, kristalüri yapabilir, ürolitiyazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Sülfadiyazin	• ≥ 60 kg; 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg; 2 x 2000 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Pirimetamin	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. Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
	+ Klindamisin	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	veya TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin. » Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiyazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	veya Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün PO	
	+ Atovakon	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
	veya Sülfadiazin	• ≥ 60 kg; 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg; 2 x 2000 mg/gün PO/IV	
Alternatif tedavi	+ Atovakon	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.
	veya Pirimetamin	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün PO	
	+ Azitromisin	1 x 900-1200 mg/gün PO	
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	

^aAynı 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 (Tablo 8.15).

Tablo 8.15 HIV ile yaşayan olgularda primer ve sekonder toksoplazma profilaksisi

Primer profilaksi CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm ³ , CD4 T lenfosit yüzdesi $< \%14$ ise ve/veya tekrarlayan oral kandidoz varsa başlanır.			
CD4 T lenfosit sayısı > 100 hücre/mm ³ ve HIV RNA 3 aydan uzun süre saptanamaz düzeyde ise veya CD4 T lenfosit sayısı 3 ay süreyle ≥ 200 /mm ³ ise profilaksi kesilebilir.			
	İlaç	Doz	Öneri
İlk seçenek	Trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SMZ)	800/160 mg x 3/hafta oral veya 400/80 mg/gün veya 800/160 mg/gün oral	
Alternatif profilaksi seçenekleri	Atovakon süspansiyon	1500 mg /gün (gıdalar ile)	
	Dapson + pirimetamin + folinik asit	200/mg /hafta oral + 75/mg/hafta oral + 25-30/mg /hafta oral	G6PD-eksikliği açısından kontrol et
	Atovakon süspansiyon +pirimetamin + folinik asit	1500 mg /gün (gıdalar ile) + 75/mg/hafta oral + 25-30/mg /hafta oral	
Sekonder profilaksi / İdame tedavisi			
CD4 T lenfosit sayısı 6 aydan uzun süre boyunca > 200 hücre /mm ³ ve HIV RNA saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir.			
Kullanılabilecek rejimler	Sülfadiyazin + pirimetamin + folinik asit	2000-3000 mg / gün oral 25-50 mg / gün oral 10-15 mg / gün oral	
	veya Klindamisin + pirimetamin + folinik asit	600 mg X 3 oral 25-50 mg /gün oral 10-15 mg /gün oral	PCP'ye etkili bir ilaç eklenmelidir
	veya atovakon süspansiyon +pirimetamin + folinik asit	750-1500 mg X2 mg/gün 25-50 mg /gün 10-15 mg/gün	Gıdalarla tüketilmelidir
	veya atovakon süspansiyon veya TMP-SM	750-1500 mg X2 oral 800/160 mg X2 oral	Gıdalarla tüketilmelidir

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 mavisi 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.

Kriptosporidiyoz

Kriptosporidiyoz 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. Kriptosporidiyuma 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 jiroveci (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 nonproduktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. *Pneumocystis jiroveci* 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 8.16'da yer almaktadır. Hastaneye yatırılan hastalarda mortalite %15-20 düzeyinde bulunmaktadır. Tanının gecikme ihtimali bulunuyorsa tedaviye ampirik olarak başlanabilir.

Tablo 8.16. <i>Pneumocystis jirovecii</i> 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 PaO₂ düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla yangısal 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 8.17. *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 Aerolize 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 8.17'de 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 kandidiyazı 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 gözlemlenebilir. 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 8.18)

Tablo 8.18. Kandidiyaz tedavisi			
Klinik durum	İlk tercih	Alternatif	Diğer
Orofaringiyal kandidiyaz	Flukonazol 150-200 mg/gün	Itrakonazol günde 1-2 kez 100-200 mg	Nistatin gargara lokal olarak etkindir
Özefajit	Flukonazol (400 mg/gün)	Itrakonazol (200 mg/gün)	Dirençli olgularda vorikonazol ya da ekinokandin ^a
Vulvovaginal kandidiyaz	Flukonazol 300-400 mg/gün	Dirençli olgularda antifungal duyarlılık testine göre tercih yapılmalıdır	

^aDirençli 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. Kriptokokkal 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 8.19)

Tablo 8.19. 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.

Kafa içi basınç artışının anti ödem tedavi ile azaltılması mümkün olmadığı için boşaltıcı lomber ponksiyonlar planlanmalıdır.

Bağışıklığın 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 /mm³ 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. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 10.0 November 2019. [Bağlantı için tıklayın](#). (Erişim 21 Aralık 2020).
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 Adults and Adolescents with HIV. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 8 Aralık 2021).
- Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/16. Opportunistic Infections (OIs) Cerebral toxoplasmosis, 341-345. Medizin Fokus Verlag, Hamburg 2015. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 26 Aralık 2021).
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. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):987-994.
23. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
24. 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).
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. UCSF HIV/AIDS Division at SFGH. Positive Health Program and University of California, San Francisco. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 8 Kasım 2018)
30. 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)
31. Ünal S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 3. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014;115-137
32. 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.
33. 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.
34. Volberding Paul A., Sande Merle A., Lange Joep, Greene Warner C. Global HIV/AIDS Medicine, 2008; 309 ve 376.
35. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.
36. 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

Sabri Atalay

Deniz Gökengin

Figen Sarıgül Yıldırım

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ

Temas öncesi profilaksi (TÖP), HIV enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla ağızdan antiretroviral ilaç kullanılmasıdır. Food and Drug Administration tarafından 2012 yılında TDF+FTC karma preparatının TÖP amacıyla kullanımı onaylanmıştır. Ülkemizde TDF+FTC, TÖP'de kullanılmak üzere Kasım 2021 tarihinde ruhsat almıştır. Temas öncesi profilaksi HIV edinme riski olan bazı özel kişilere önerilmektedir. Bu kişiler aşağıda listelenmiştir.

Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler

HIV negatif ESE, erkeklerle seks yapan trans kadınlar ve erkekler* için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

Son 6 ay içinde rastgele veya HIV pozitif olduğu bilinen partner** ile kondomsuz anal veya vajinal*** seks veya

Son 12 ay içinde bir CYBH atağı

veya

Son 12 ay içinde korunmasız cinsel temas nedeniyle TSP kullanmış olma

veya

Son 6 ay içinde kimyasal seks amaçlı madde kullanmış olma

*Trans erkeklerde TÖP'nin etkinliğine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; ancak anal ilişkiye giren trans erkeklerde etkinliğin diğer ESE'lerdekine benzer olduğu varsayılmaktadır.

**HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.

***Trans kadınlarda vajinal seks durumunda TÖP'nin koruyuculuğu hakkındaki veriler yeterli değildir.

HIV negatif kadınlar ve heteroseksüel erkekler için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

HIV pozitif partner ile kondomsuz seks*

HIV edinme riskinin yüksek olması**

*HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.

**HIV edinme riski her olgu için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu amaç için Tablo 9.1'de sıralanan risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

Damar içi madde kullananlarda TÖP'nin etkinliği sadece bir çalışmada gösterilmiştir ve etkinlik diğer gruplarda olduğundan daha düşük bulunmuştur. Bu bireylerde günlük TÖP kullanılması mümkün olmakla birlikte, HIV edinme riskini azaltacak diğer önlemlerin uygulanmasını sağlamak, HIV edinme riskini daha güvenilir bir biçimde azaltacaktır.

Tablo 9.1. Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler

Toplum temelli göstergeler	Tıbbi göstergeler
Trans kadınlar Damar içi madde kullananlar Seks işçiliği yapanlar Göçmenler	Son bir yıl içinde rektal bakteriyel CHBH Son bir yıl içinde bakteriyel CYBH veya HCV Son bir yıl içinde riskli cinsel temas nedeniyle TSP kullanılmış olması
Cinsel davranışla/cinsel çevreyle ilgili göstergeler	Madde kullanımıyla ilgili göstergeler
Aşağıda tanımlanan yüksek riskli cinsel davranışlar: HIV durumu bilinmeyen veya HIV pozitif partner ile kondomsuz seks HIV prevalansı yüksek ülkelerden gelen partner ile kondomsuz seks HIV edinme riski yüksek partner (bu kılavuzda tanımlanan riskler) ile kondomsuz seks Kimyasal seks veya grup seks aktivitelerine katılma Gelecekte yüksek riskli cinsel davranışlarda bulunma niyeti	Enjektör ve ilgili gereçlerin paylaşımı Güvensiz ortamda enjeksiyon Enjektör değişim ve opiyoit yerine koyma programlarına erişimin olmaması
Cinsel sağlık konusunda otonom davranışı zorlaştıran durumlar	
Cinsel partner ile kondom kullanma veya kondom talep etme kapasitesinin olmaması İlişkide zorlayıcı veya şiddete dayalı dinamiklerin bulunması Yaşam koşullarının yetersiz olması veya evsizlik Cinsel istismara maruz kalma riski	

Klinik değerlendirme

1. HIV testi ile kişinin HIV pozitif olmadığı belgelenmelidir.
2. Akut HIV enfeksiyonunu düşündürecek öykü ve belirti/bulgu olmamalıdır. Akut HIV enfeksiyonu kuşkusu varsa HIV RNA testi yapılması önerilir.
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

- Heteroseksüel kadın ve erkeklerde, ESE'de ve trans kadın ve erkeklerde kullanılması önerilmektedir.
- HIV edinme riski vajinal seks ile olduğunda, temastan 7 gün önce başlanmalı ve son temastan 7 gün sonrasına kadar kullanılmalıdır. Ancak trans kadınlarda bu uygulamanın sonuçlarına ilişkin bir çalışma bulunmasa da aynı uygulama bu grup için de önerilmektedir.
- Cinsel aktivite devam ettiği müddetçe kullanılmalıdır.
- Kullanım şekli: Her gün ağızdan 1 tablet

2. Günlük TAF+FTC

- Sadece erkeklerle seks yapan erkeklerde ve trans bireylerde kullanımı araştırılmıştır. Etkinliği ve güvenilirliği TDF+FTC ile benzer bulunmuştur. Bu grupların dışındaki gruplarda çalışılmadığı için kullanılması önerilmez.
- Kullanım şekli: Her gün ağızdan 1 tablet

3. Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC

- Sadece ESE'de ve yalnız anal seks yapan trans kadınlarda kullanılması önerilir.
- Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanlar için uygun bir rejimdir.
- Kullanım şekli
 - i. Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce ağızdan 2 tablet
 - ii. Cinsel ilişkiden 24 saat sonra ağızdan 1 tablet
 - iii. İlk kullanımdan 48 saat sonra ağızdan 1 tablet
- Cinsel aktivitenin ardışık olarak devam etmesi durumunda, 48. saatten sonra alınan tabletin ardından, cinsel aktivite sonlanıncaya dek günde bir tablet alınmaya devam edilmesi önerilir.
- TÖP sonlandırıldıktan sonra, yeni bir cinsel eylem için yeniden başlanacağı zaman, son dozun üzerinden 7 günden az zaman geçmişse iki tabletlik yüklemeye gerek yoktur; tek doz ile devam edilebilir. Aradan 7 günden uzun zaman geçmişse yeniden iki tablet ile profilaksiye başlanmalıdır.

Temas öncesi profilakside izlem ve öneriler

1. İzlem mutlaka HIV alanında deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.
2. İlaçlar en fazla 3 aylık reçete edilmelidir.
3. Tedavinin birinci ayında ve daha sonra her 3 ayda bir aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilir
 - HIV testi
 - Akut enfeksiyon açısından değerlendirme ve risk varsa HIV RNA analizi
 - Yan etkilerin değerlendirilmesi
 - Gebelik testi

- CYBH taraması

- Tedaviye uyumun değerlendirilmesi
- İlaç reçete edilmesi

4. Ek olarak yapılması gereken değerlendirmeler

- 6. ve 12. aylarda böbrek işlevinin değerlendirilmesi
- 12. ayda TÖP'ye devam etme gereksiniminin değerlendirilmesi

5. Gebelik ve emzirme döneminde HIV edinme riskinin devam etmesi halinde TÖP kullanmaya devam edilmelidir. Ancak gebeliğin ilk 14. haftasında TAF kullanımı önerilmemektedir.

6. 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.

7. Birey, TÖP'nin diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları önlemediği, kemik ve böbrek sağlığını bozabileceği ve tam uyum ile kullanıldığı takdirde etkili olacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

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	HIV pozitif olduğu bilinmeyen kaynaktan
Kan içeren semen, vajinal ve rektal salgı, anne sütü, kanlı diğer vücut sıvılarının ve kanın,	Gözle görülür kan içermeyen idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının,
vajen	vajen
rektum	rektum
nazal sekresyon	nazal sekresyon
göz	göz
ağız	ağız
bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması	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 aminotransferaz 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 rejimler

RAL 400 mg x 2 (veya 1200 mg x 1) + TDF /FTC (veya TAF/FTC)

DRV/r + TDF + 3TC

Alternatif rejimler

EVG/COBI/TDF/FTC

EVG/COBI/TAF/FTC

DTG + TDF/FTC

BIC/TAF/FTC

Yalnızca uzman görüşü alınarak başlanabilecek alternatif antiretroviral ilaçlar

ABC (HLA-B5701 negatif olanlarda kullanılır)

EFV

T20 (ülkemizde yoktur)

fAMP (ülkemizde yoktur)

MRV

SQV (ülkemizde yoktur)

Kontrendike olan antiretroviral ilaç

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 ^a
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	

^aDarunavir 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 ve 3. ayda bakılmalıdır. Kaynak HCV yönünden yüksek risk taşıyorsa temastan sonraki 2. haftada HCV PZR veya antijen testi istenebilir. Ayrıca 3. ay ve 6. ayda HCV antikoruna bakılabilir.
- » 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 antikor 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 yapılmalı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı. Eğer INSTI temelli ART rejimi başlandıysa bu kontrollere gerek duyulmamaktadır. Ancak ART başlanmadan önce karaciğer ve böbrek testleri bozuksa 2. haftada bu testlerin tekrarlanması önerilir.
- » 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.

TSP kullanırken emzirme

HIV'e maruz kalmış olabilecek kişilerde akut HIV enfeksiyonu riski bulunmaktadır. Bu tür bir enfeksiyon geliştiği takdirde viral yük düzeyleri çok yükseleceğinden, emzirme yoluyla bebeğe bulaşma riski belirgin ölçüde artacaktır. Bu nedenle, temastan sonra 3 ay boyunca emzirmekten kaçınılması tavsiye edilmelidir.

TSP sırasında doz atlanması

Bir dozun atlanması halinde, o doz hatırlandığı anda alınır. Ancak, bir sonraki dozun zamanı geldiyse, kaçırılan doz atlanır ve normal programa geri dönülür.

Unutulan bir dozu telafi etmek için çift doz alınmaz.

Son dozun üzerinden 48 saatten fazla zaman geçmişse TSP bırakılır.

TSP sırasında daha fazla yüksek riske maruz kalma

TSP'nin son iki gününde daha yüksek riskli bir temas durumunda, TSP'ye, son yüksek riskli temastan 7 gün sonrasına kadar devam edilmelidir.

TÖP'den TSP'ye geçiş

Anal seks yapan,

- » günlük TÖP kullanmakta olan ve son 7 gün içinde <4 hap kullanmış olan kişilerin ve
- » cinsel eyleme bağlı TÖP kullanan ve TÖP'yi önerildiği şekilde kullanmamış olan kişilerin TSP kullanmaları önerilir.

Vajinal seks yapan,

- » TÖP'ye uyumun optimalin altında olduğu bireylerde, son dozun üzerinden 48 saatten fazla zaman geçmişse veya önceki 7 gün içinde altıdan az tablet alınmışsa, TSP düşünülmelidir.

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. [The British Association for Sexual Health and HIV Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 28 Ağustos 2021)
16. 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.
17. [UK Guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis 2021. Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim: 26 Aralık 2021).

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 (DM) 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 yaşayan bireylerde, 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 kriterleri^a

	Açlık plazma glikozu (mg/dL) ^b	OGTT 2. saat plazma glikozu (mg/dL) (75 g glikoz) ^c	HbA1c ^d 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

^a Tip 2 diabetes mellitus tanısı Dünya Sağlık Örgütü ve American Diabetes Association tanı kriterleri

^b Kesin tanı için patolojik değerler tekrarlanmalıdır.

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

^d Hemoglobinopati, hemolitik anemi, dekompanse siroz, ciddi akut hepatit veya kronik böbrek yetmezliği olanlarda HbA1c istenmemelidir. Demir, vitamin C veya E alanlarda ve yaşlılarda (yaş >70 ise HbA1c + %0,4) yalancı yüksek değerler ölçülebilir. ART (özellikle ABC) alan HIV ile yaşayan bireylerde 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 $\geq 6,5$

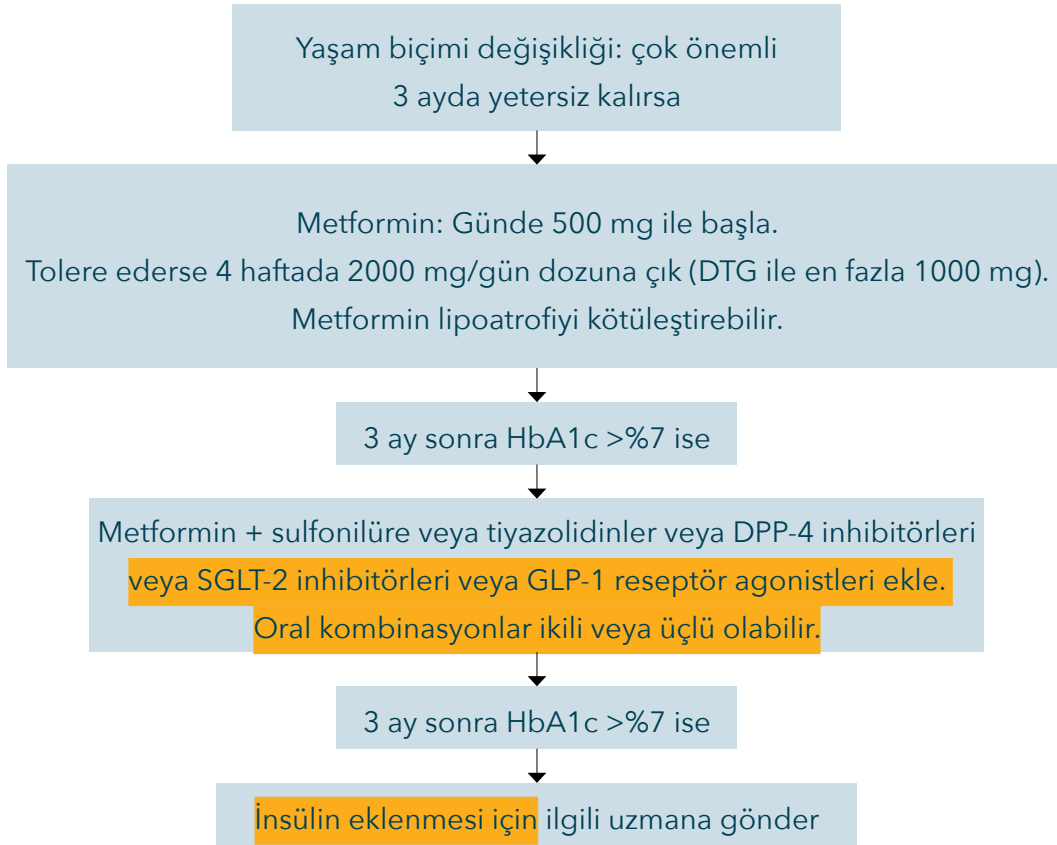
Tip 1 DM tanısında ölçüt alınan glikoz değerleri tip 2 DM tanısında kullanılan değerlerle aynıdır. Yalnız tip 1 DM tanısında OGTT kullanılmaz.

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 ≤ 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.
5. LDL kolesterol, bazal değerinin yarısına indirilmelidir.

6. Kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.

7. KAH açısından 10 yıllık riski yüksek olanlarda asetilsalisilik asit 100 mg/gün başlanmalıdır.

8. Nefropati, retinopati ve nöropati taramaları HIV ile enfekte olmayan diyabetliler gibi yapılmalıdır.

9. Tip 1 DM uluslararası rehberlere göre tedavi edilmelidir

Oral antidiyabetik ilaçların HIV ile yaşayan bireylerde KVH'leri önlediği yönünde veri yoktur. İncretinler (DDP-4 inhibitörleri; sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saksagliptin), GLP-1 reseptör agonistleri (eksenatid, liraglutid) ve SGLT-2 inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin)'nin HIV ile yaşayan bireylerde kullanımları henüz değerlendirilmemiştir. Fakat empagliflozin ve liraglutidinin KVH'ye bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçların ciddi ilaç-ilac etkileşimleri ve CD4 T lenfosit sayısı 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 (en fazla 1000 mg/gün).
- » eGFR <30 mL/dk ise kullanılmaz.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

HIV ile yaşayan 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 ≥ 20 g/gün ve erkeklerde ≥ 30 g/gün) dışlanmasıyla konulmaktadır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanımı

1. Hepatositlerin >%5'ini tutan hepatik steatoz
2. Sıklıkla metabolik sendromun komponentlerinin eşlik etmesi
3. Hem sekonder nedenler, hem de alkolik yağlı karaciğer hastalığı dışlanmalıdır (günlük alkol kullanımı kadınlarda ≥ 20 g/gün ve erkeklerde ≥ 30 g/gün)

Nonalkolik steatohepatit (NASH)

- a. Erken-NASH: Fibrozis F0-F1
- b. Fibrotik-NASH: Fibrozis F2-F3
- c. Sirotik-NASH: Fibrozis F4
- d. Hepatosellüler karsinom: NAFLD'li hastada siroz olmadan da hepatosellüler karsinom gelişebilir

Çoğunda eşlik eden hastalıklar

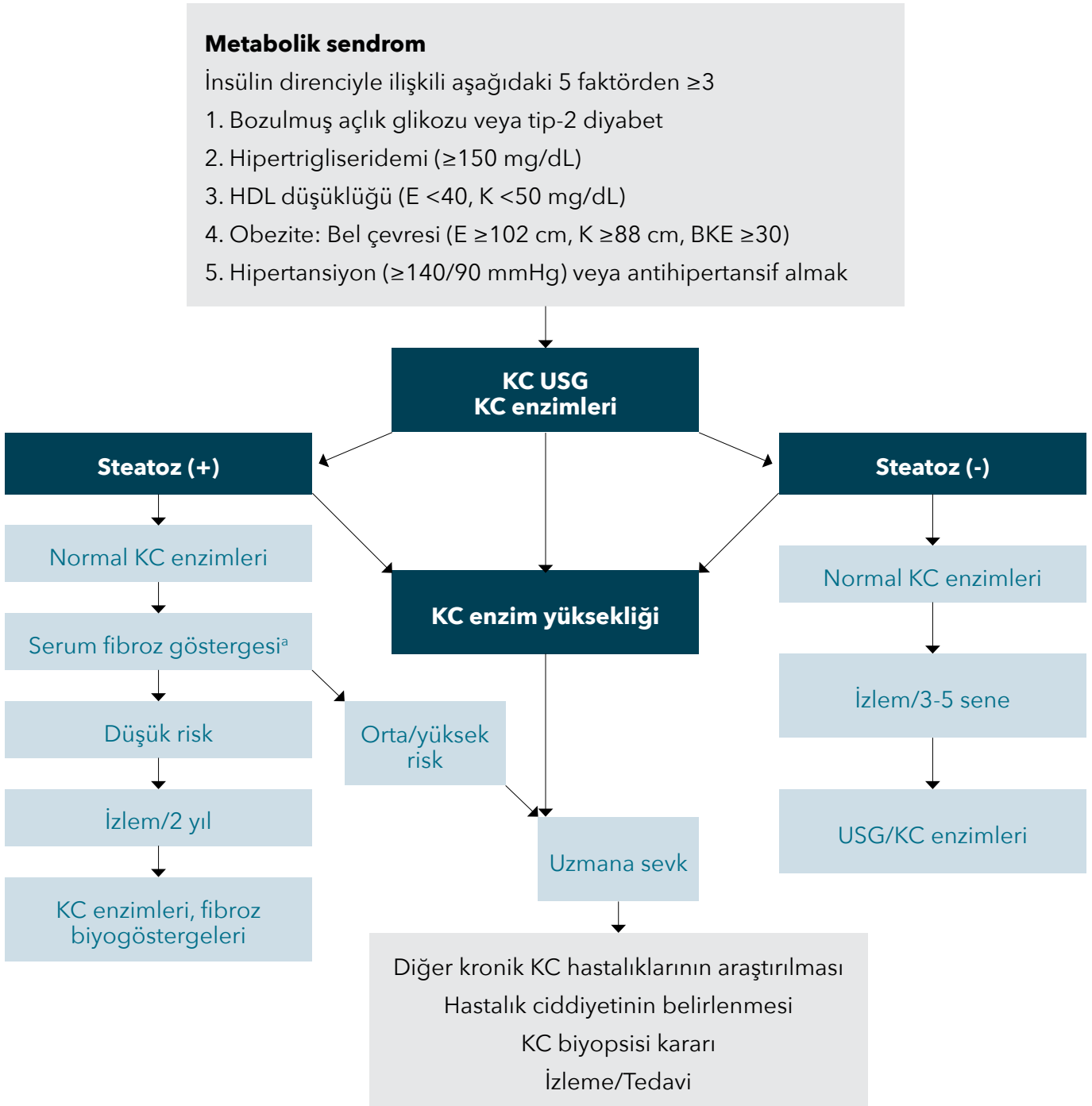
- Alkolik yağlı karaciğer hastalığı (AFLD)
- İlaca bağlı yağlı karaciğer hastalığı
- HCV ile ilişkili yağlı karaciğer (GT-3)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı

1. USG: NAFLD tanısında ilk tercih edilen yöntemdir.
2. USG yoksa, serum biyogöstergeleri ve skorları kullanılabilir. Fibroscan önerilmez.
3. "Transient elastografi" (Fibroscan): Deneyimli merkezlerde
4. Karaciğer biyopsisi: Steatoz, hepatosit balonlaşması, lobüler yangı

Olası nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik risk faktörleri olan hastada tanısal akış çizelgesi Şekil 10.2'de verilmiştir.

Şekil 10.2. Olası NAFLD ve metabolik risk faktörleri olan hastada tanısal akış çizelgesi



^aSerum fibroz göstergeleri: NAFLD-Fibrosis skoru, FIB-4 veya ticari testler (Fibro Test, FibroMeter, ELF)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi

1. Yaşam biçimi değişikliği: Tedavinin omurgasıdır ve vücut ağırlığının azaltılması (6 ayda vücut ağırlığının >%5'inin kaybı) son derece önemlidir.

2. Diyet + gittikçe artırılan aerobik ve direnç egzersizleri: Santral obezitesi olanlarda kalori kısıtlamasıyla (500-1000/gün) vücut ağırlığının %7-10'unun kaybı. Haftada 5 günde toplam 150-200 dakika aerobik fiziksel aktivite (orta tempolu yürüyüş).

3. Farmakoterapi: NASH olan hastalara sınırlandırılmalıdır (özellikle fibrozis $\geq$ F2, diyabetikler, metabolik sendromu olanlar, ALT yüksekliği devam edenler ve yüksek nekroenflamasyonu olanlar)

4. NASH tedavisi ve yönetimi: Piyoglitazon, E vitamini ve bariatrik cerrahi gibi seçenekler hepatologla tartışılmalıdır.

5. Statinler: Endikasyonu varsa güvenle kullanılabilir. Fakat statinlerin ve n-3 poliansatüre yağ asitlerinin NAFLD üzerinde olumlu etkisi yoktur.

HIV ile yaşayan bireylerde NAFLD değerlendirmesi (obezler, metabolik sendromu olanlar ve sürekli ALT yüksekliği olanlarda)

1. USG (en yaygın ve ilk başvuru yöntem)

2. FIB-4 (serumda biyokimyasal skorlamalarla): Fibroze ilerleme riskini periodik olarak (~3 yıl ara ile) FIB-4 ile değerlendir. FIB-4 $\geq$ 2,67 ise ileri fibrozis varlığını gösterir.

3. "Transient elastografi" (Fibroscan): FIB-4 $\geq$ 2,67 ise bu yöntemle değerlendirilir. >7,8 Kpa ileri fibrozis anlamına gelir ve bu hastalar hepatoloji kliniklerinde izlenmelidir.

FIB-4 hesabı: Yaş (yıl) x AST (U/L) / Trombosit (10⁹ /L) x ALT (U/L)

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. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) prevalansı ~%12 (aralık %8,5-15) civarındadır.

HIV ile enfekte olan bireyde KOAH tanısı ve değerlendirilmesi

» Kronik bronşit ve KOAH taraması

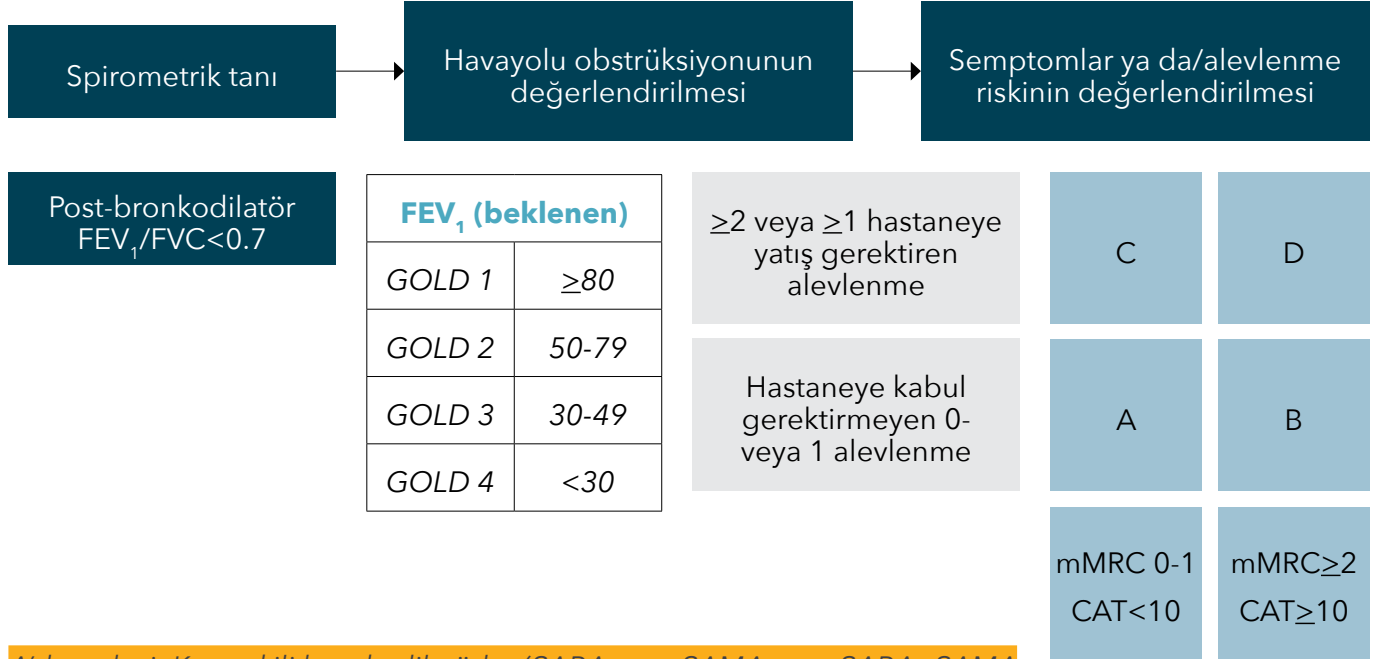
- $\geq$ 40 yaşında olanlarda ve $\geq$ 10 paket yılı sigara içenlerde yapılmalıdır.

» Kronik bronşit tanısı

- Anamnezde ardışık iki yıl içinde $\geq$ 3 ay boyunca başka bir nedene bağlı olmayan öksürük ve balgam çıkarma öyküsünün olması
- KOAH aşağıdaki 3 semptomun tümü veya dispne (hafif eforda veya istirahat halinde) varsa spirometri ile taranmalıdır.
 - * Kronik ve progresif dispne
 - * Kronik öksürük
 - * Kronik balgam

- Eğer bu yakınmalar yoksa yıllık sorgulanmalıdır. Vizing veya göğüste sıkışma hissi KOAH tanısını dışlamadığı gibi, varlığı da astım tanısını doğrulamaz.
- KOAH'ın kesin tanısı spirometri ile ve bronkodilatör alındıktan sonra FEV₁ /FVC değerinin <%70 olması ile konulur. KOAH'lı hastalar KVH ve pulmoner hipertansiyon yönünden iyi değerlendirilmelidir. KOAH tanısı konulan hastalar göğüs hastalıkları kliniklerinde izlenmelidir.

Şekil 10.3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) “ABCD” derecelendirmesi: KOAH tedavisi için semptomları ve alevlenmeleri değerlendirme şeması.



A'da tedavi: Kısa etkili bronkodilatörler (SABA veya SAMA veya SABA+SAMA)

B'de tedavi: Uzun etkili bronkodilatörler (LAMA veya LABA); gerekliyse SABA

C'de tedavi: Uzun etkili bronkodilatör (LAMA); gerekliyse SABA

D'de tedavi: Uzun etkili bronkodilatör (LAMA) veya dispne varsa LAMA+LABA; gerekliyse SABA.

LAMA veya LABA/LAMA'ya İKS ekleme endikasyonları: Sık alevlenme öyküsü olanlar ve/veya astma ve/veya eozinofili (>%3), veya LAMA/LABA kombinasyonu ile kontrol altına alınamıyanlar. Eozinofili <%1 olanlarda İKS kullanımından kaçınılmalıdır.

Uzun süre oral kortikosteroid kullanmanın KOAH'a faydası olmadığı gibi pnömoni riskini artırdığı belirtilmektedir.

Bu evrelemede spirometre tanı, nonfarmakolojik tedavi ve prognoz değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Tedavi kararında kullanımı çıkartılmıştır.

mMRC, Modifiye Medical Research Council; CAT, KOAH değerlendirme anketi.

mMRC (dispne değerlendirmesi): 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

KOAH, vücut ağırlığında azalma, sarkopeni ve osteoporoz gibi önemli ekstrapulmoner (sistemik) hastalıklara da yol açabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için aşı önerileri

1. Yıllık grip aşısı
2. Pnömonokok aşısı: Konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve 1 yıl sonra polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sağkalımı artıran üç girişim

- » Sigaranın bırakılması
- » Kronik (≥ 15 saat/gün) oksijen tedavisi:
 - Endikasyonları:
 - * İstirahat konumunda $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SpO_2 \leq 88$
 - * Hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve hipoksi 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalıdır
 - * $PaO_2 > 55$ ile < 60 mmHg arasında olanlarda pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği veya polisiteminin (hematokrit > 55) eşlik etmesi
- » Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV): Akut alevlenmeden sonra sürekli 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 başvurulabilir.

BÖBREK HASTALIKLARI

Kuzey Amerika ve Avrupa'da HIV ile enfekte hastalarda ABH oranı 2,7-6,9/1000 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 kadar çıkmaktadır. Yeni kronik böbrek hastalığı insidansı Avustralya kohortunda 6 yılda %5 bulunmuş olup, Amerika Birleşik Devletleri kohortunda 7,3/1000 insan yılı olarak saptanmıştır. Albüminüri 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 tanınması ve değerlendirilmesi

	Tanı anında/ ART öncesi	ART sonrası izlem sıklığı	Yorum
KBH ^a için risk faktörleri	+	Yıllık	HT, DM, HBV, HCV enfeksiyonu, CD4 T lenfositlerinin <200 hücre/mm ³ düzeyinde kalma süresi sigara kullanma, nefrotoksik ilaç kullanımı, KVH, aile öyküsü, ileri yaş, siyah ırk gibi risk faktörleri varsa daha sık izlem gerekir ^b . DM var ise takipte TİT'e ek olarak İA/K istenir.
eGFR (CKD - EPI kreatinin +/-sistatin) ^c	+	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 ^d ≥1+ ise İP/K istenir. Glikozüri varsa DM veya ART toksisitesi araştırılmalıdır.

^aKBH: ≥3 ay boyunca eGFR değerinin ≤60 ml/dk olması

^bHIV ile enfekte hastalar için geliştirilmiş risk skorlaması ile takip yapılabilir.

<https://chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

^cKreatinin değeri kas kütesinden 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.

^dProteinürinin ≥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 albüminin kreatinine oranı (İA/K) ise glomerüler hasara bağlı protein kaybının göstergesidir.

Tablo 10.3. Proteinüri ve albüminüri sınıflandırması

	İP/K (mg/g)	İP/K (mg/mmol)	İA/K (mg/g)	İA/K (mg/mmol)	PER ^a (mg/24 saatte)	İdrar çubuğu ^b
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	≥1+

^aProtein ekskresyon oranı.

^bİdrarda çubuk testi esas olarak glomerüler hasarın göstergesi olan albüminüriyi 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 $\leq$ 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 >60mL/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 yönlendirilir. Eşlik eden çok yüksek düzeyde proteinüri varsa nefrolojiye hızlıca yönlendirilmelidir.
eGFR >60mL/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 değerın hızlı 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 $\leq$ 60 mL/dk, A3 düzeyinde proteinüri, nefrotoksik ilaç kullanımı, daha önce PRTD ¹ 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.

¹Proksimal renal tübüler disfonksiyon: Proteinüri, hipofosfatemi ve fosfatüri, hipokalemi, hipourisemi, 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 10.6. Antiretroviral tedavi ile ilişkili böbrek hasarının mekanizması

ART	Böbrek hasarının mekanizması	Böbrekte ortaya çıkan bulgu
NRTI (ABC, ddi, 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, ABH
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

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 silendirleri	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.			
ddl ≥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.			
RPV	25 mg q24h	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.
Koreseptör inhibitörü		
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)	
Monoklonal antikor		
Ibalizumab	2000 mg yükleme, sonrasında her 2 haftada bir 800 mg. Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.	
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.
TAF/FTC/BIC	25/200/50 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 yaşayan bireylerde 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 ≥-2,0 olması anormal kabul edilmektedir.

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 10.9. Tanımlar	
Tanı	T-Skoru
Normal	+1 ve -1 arası
Osteopeni	-1 ve -2,5 arası
Osteoporoz	<-2,5

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 yapılanmasında 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 parathormon 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 $<10 \text{ ng/ml}$ (40 nmol/l) olması, D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Serum 25-hidroksi vitamin D'nin $<20 \text{ ng/ml}$ (50 nmol/l) olmasıysa D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır ve HIV ile enfekte hastaların %60-90'ında görülür.

NRTI'lar içerisinde TAF'nin kemik üzerindeki olumsuz etkisi TDF'ninkinden daha azdır. TDF içeren rejimlerden TAF temelli rejimlere geçişte kemik dokusu üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir.

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 ($\geq 5 \text{ mg}$ 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. Frajilite 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 ulaşılmıyorsa 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.

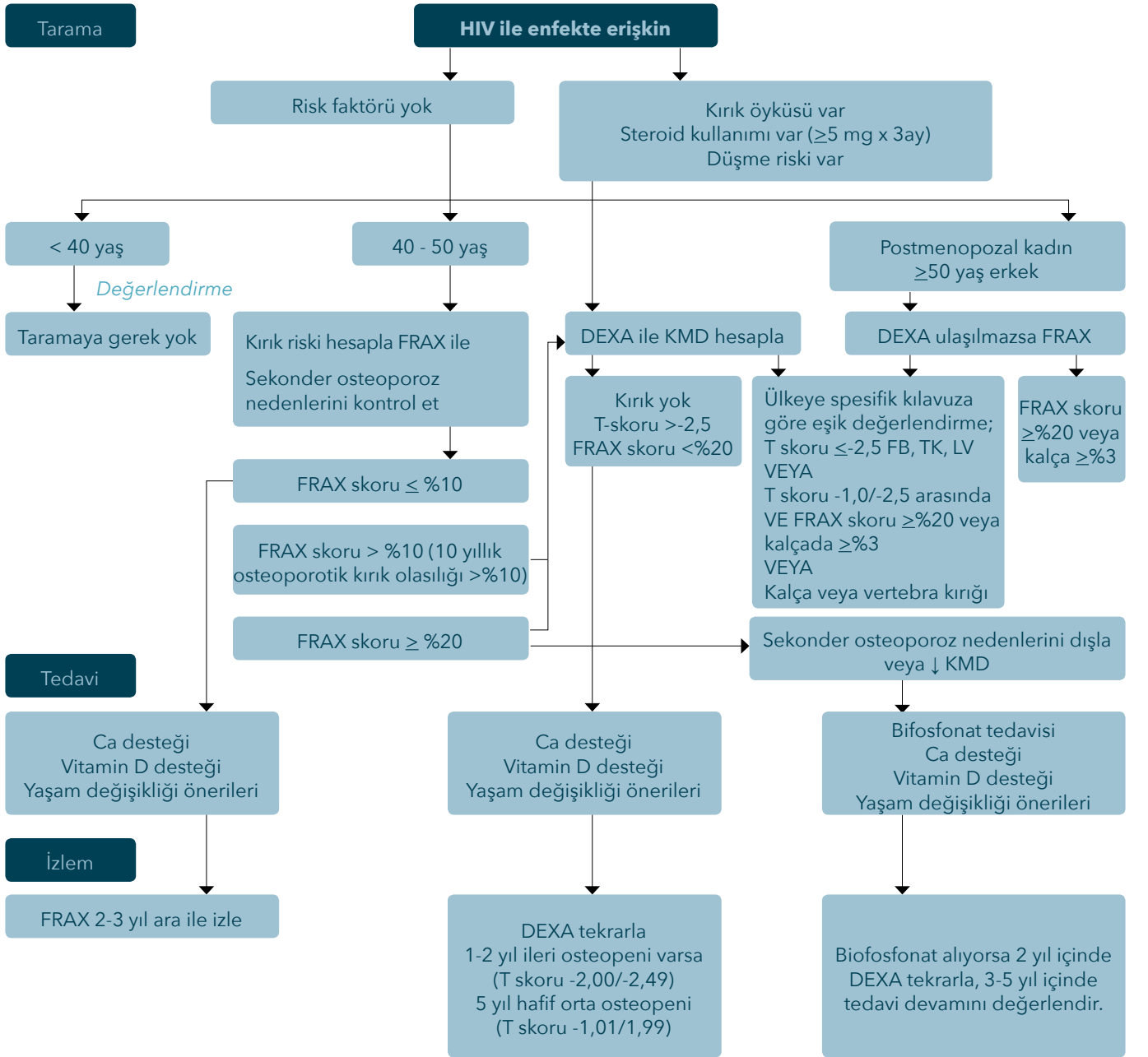
Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkekler için T skoru, <50 yaşındaki bireyler için Z skoru kullanılmalıdır. T skoru $<-2,5$ (total kalça, femur boynu veya lomber vertebrada) ise veya T skoru $-1/-2,5$ arasında ve FRAX skoru >20 veya kalça >3 ise veya kalça/vertebrada kırık öyküsü varsa sekonder 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 $-1,01/-1,99$) 5 yıl sonra tekrarlanmalıdır.

HIV ile enfekte hastalarda subklinik 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.

Şekil 10.4. HIV ile enfekte hastada osteoporoza yaklaşım



FB, femur boynu, LV, lomber vertebra; TK, total kalça.

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 yaşayan bireylerde osteoporoz için akış şeması Şekil 10.4'te verilmiştir.

KARDİYOVASKÜLER 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), **ani kardiyak ölüm**, periferik arter hastalığı ve inmenin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bunlar dışında, **kalp yetmezliği**, atriyal fibrilasyon/ flutter, pulmoner hipertansiyon ve diyastolik 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 **(en düşük değer veya güncel CD4 T lenfosit sayısı)**, başta MI ve inme olmak üzere KVH gelişme riskini artırmaktadır. **CD4/CD8 oranının düşük olmasının da koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu bulunmuştur.** 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 (Tablo 10.12). Evre 2 ve 3'deki hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinden sonra hemen tedavi başlanması önerilirken, 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 **tüm hastalarda** KB'yi $140/90$ mmHg değerinin altına indirmektir. Tedavi iyi tolere edilirse çoğu hastada $130/80$ mmHg ve daha aşağısı hedeflenebilir. **On sekiz ile altmış dokuz yaş** arasındaki hastalarda sistolik KB $120-130$ mmHg seviyelerine indirilmelidir. **Yetmiş yaş ve üzerindeki olgularda** ise sistolik hedef <140 mmHg, eğer kişi tolere edebilirse <130 mmHg olarak belirlenmiştir. **Tüm hastalarda** 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 ^a , 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

^aSCORE 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 (örn., prerindopril, lisinopril veya ramipril) veya ARBL mekanizmalı ilacın (örn., losartan, kandesartan) 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 KHV'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 KHV 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 KHV 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 ya da yerel ulusal rehberlerin önerdiği bir skorun 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 KVH'ye yaklaşım, düzenli egzersiz ve diyet önerilerini, sigaranın bırakılmasını, hiperlipidemi ve diyabetin yönetimini ve hipertansiyonun kontrolünü içermektedir. Alkol tüketimi haftada <100 g (< 7 kadeh) düzeyinde tutulmalıdır. Kişisel KVH 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 (atazanavir hariç) 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, KVH riski yüksek olanlarda ART seçiminin veya tedavi değişikliğinin yukarıda söz edilen riskleri dikkate alarak yapılmasını önermektedir.

Bu amaçla, KVH 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 risk hesaplayıcısının 10 yıllık risk kestirmesine bağlı olarak orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi kullanılabilir. Statinler genel toplumda kardiyovasküler olay riskini yaklaşık 1/3 oranında azaltmaktadır. Bazı uzmanlar, arteriyosklerotik kalp hastalıkları açısından majör risk faktörlerinin yanı sıra HIV'in risk artıran ek bir faktör olarak değerlendirilebileceğini belirtmektedir. 2018 AHA kolesterol rehberi, 3-6 ay süreyle yaşam tarzı değiştirildikten sonra, 10 yıllık arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalık risk kestirimi >%5 olan HIV ile yaşayan bireylerde orta yoğunluklu statin kullanımının mantıklı olabileceğini belirtmektedir. Risk skoru %7,5-20 arasında olan orta riskli hastalarda başlangıç LDL düzeyinde %30-49, risk skoru >%20 olan yüksek riskli hastalarda ise LDL'de >%50 azalma hedefleyecek yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. HIV enfeksiyonunun yanı sıra KBH, metabolik sendrom, aile öyküsü ve LDL >160 mg/dL gibi, risk artıran diğer faktörler de göz önüne alınmalı ve orta veya yüksek yoğunluklu statin tercihi yapılmalıdır. EACS rehberinde de bu konuda bir algoritma bulunmaktadır. Özellikle KVH, tip 2 DM ve yüksek KVH risk skoru bulunan kişilerde LDL kolesterolde %50 azalma hedeflenmektedir. European Society for Cardiology (ESC) de 2021 yılında kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasını ve lipid hedeflerini genel toplum için güncellemiştir. Statinlerin yanı sıra 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 10.13). 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 2019 rehberi bir uzman görüşü olarak HIV ile enfekte olan ve yüksek risk taşıyan bireylerde LDL düzeyleri hedef alınarak lipid 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.

Bu sorulara cevap olabilecek bir çalışma halen devam etmektedir. REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV) çalışması (<https://clinicaltrials.gov>, NCT02344290), KVH öyküsü olmayan asemptomatik HIV ile enfekte hastalarda, özellikle de güncel rehberler ile statin önerilmeyelerde, pitavastatinin kardiyovasküler olayları önlemedeki etkisini araştırmaktadır. Bu çalışmada, antiretroviral ilaçlarla etkileşimi bulunmayan ve diyabet riskini artırmadığı düşünülen pitavastatin kullanılmaktadır. Çalışmanın 2023 yılında sonuçlanması beklenmektedir.

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. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ile antiretrovirallerin etkileşimi

Statinler		
Rosuvastatin 5-40 mg Atorvastatin 10-80	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim	Düşük dozda başla Düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek doz
Pravastatin 20-80	DRV ile etkileşim	DRV ile düşük dozda başla, NNRTI ile daha yüksek
Fluvastatin 20-80 Simvastatin 10-40 Pitavastatin 1-4	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim Sitokrom 3A4 ile etkileşim Bilinen ilaç etkileşimi yok	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 yanıtınlığa 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 ile 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-ilaç etkileşimine veya bağıışıklıkta 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.
- » Gözlemsel veriler ve randomize olmayan faz 2 açık etiketli bir çalışmanın sonuçları, HIV ile enfekte bireylerde kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi tedavileri uygulandığında ortaya çıkan güvenlik profili ve tedaviye yanıt oranlarının, HIV ile enfekte olmayan bireylerdekine benzer olduğunu göstermektedir.

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

*34 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 498 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 erkeklerde görülür. Pandeminin başlarında erkekle seks yapan erkeklerin %20-30'unda Kaposi sarkomu saptanır iken, ART'nin yaygın kullanımı ile bu oran dramatik olarak düşmüştür.
- » 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 lenfosit 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. Boccard 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. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clinical Kidney Journal, 2016; 9(6): 772-781
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
6. 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.
7. 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.
8. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines 11.0 Bağlantı için tıklayın. (Erişim 26 Aralık 2021).
9. 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.
10. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e98-e124.
11. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease 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
12. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. Top Antivir Med 2016 Dec/ 2017;24:127-31.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [Bağlantı için tıklayın.](#)
14. Gonzalez-Cao M, Morán T, Dalmau J, et al. Assessment of the Feasibility and Safety of Durvalumab for Treatment of Solid Tumors in Patients With HIV-1 Infection: The Phase 2 DURVAST Study. JAMA Oncol 2020; 6:1063-67
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209.
16. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 26 Aralık 2021).
17. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol. 2019 Dec;16(12):745-759.17. 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. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
25. 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.
26. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. 2018 UpToDate [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 26 Aralık 2021).
27. McCulloch DK, Hayward RA. Screening for type 2 diabetes mellitus. 2018 UpToDate [Bağlantı için tıklayın.](#) (Erişim 26 Aralık 2021).
28. Mills AM, Schulman KL, Fusco JS, et al. Validation of the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) chronic kidney disease risk score in HIV-infected patients in the USA. HIV Med. 2020 May;21(5):299-308.
29. 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.
30. Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. HIV Med. 2016 Aug 24.
31. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann M. HIV: Inflammation and Bone. Curr HIV/AIDS Rep. 2012 March; 9(1): 16-25.
32. 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
33. Reid E, Gita Suneja G, Richard F. Ambinder RF, et al. AIDS-Related Kaposi Sarcoma, Version 2. 2019 J Natl Compr Canc Netw. 2019 Feb;17(2):171-189.
34. 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.
35. 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:p11.dju503
36. Ryom L, Lundgren JD, Reiss P, et al. The Impact of Immunosuppression on Chronic Kidney Disease in People Living With Human Immunodeficiency Virus: The D:A:D Study. J Infect Dis. 2021 Feb 24;223(4):632-637.
37. 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.
38. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. BMC Med 2016;14:61.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):540-547.

43. Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation*. 2018;137(21):2203-2214.
44. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı Yayın No 946, Ankara, 2014: 3.
45. 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.
46. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
47. 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.
48. Woolnough EL, Hoy JF, Cheng AC, et al. Predictors of chronic kidney disease and utility of risk prediction scores in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2018 Aug 24;32(13):1829-1835.
49. 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