HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

EL KİTABI

KASIM 2024
SÜRÜM 3.1

EDİTÖRLER

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

NOBEL TIP KİTABEVLERİ

© 2024 Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

HIV/AIDS TANI İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI

Editörler:
Deniz Gökengin
Volkan Korten
Behice Kurtaran
Fehmi Tabak
Serhat Ünal

ISBN: 978-605-335-979-1

Bu kitabın, 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince editörün yazılı izni olmadan bir bölümünden alıntı yapılamaz; fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik vb.ler kopya edilemez. Her hakkı Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti'ne aittir.

NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ. www.nobeltip.com

Millet Cad. No: 111 Çapa-İstanbul
Tel : (0212) 632 83 33
E-posta : destek@nobeltip.com

DAĞITIM
Tel : (0212) 771 52 11 - (0212) 771 33 09
E-posta : hasannazli@nobeltip.com

Yayımcı	:	Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	:	50192
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	:	Can Dereli
E-kitap yayın tarihi	:	Kasım 2024 - İstanbul

ÖNSÖZ

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, hiçbir karşılık beklemeksizin kitabın tasarım ve dizgisini yapan Can Dereli'ye ve kitabın yayınını üstlenen Nobel Tıp Kitabevi'ne 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

Kitabımızın yazarları arasında bulunan ve geçen yıl aniden aramızdan ayrılan, sevgili Kenan Midilli arkadaşımızı sevgi, saygı ve rahmetle anıyoruz.

EDİTÖRLER

Deniz Gökengin
Volkan Korten
Behice Kurtaran
Fehmi Tabak
Serhat Ünal

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

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

Arda Karapınar
Kırmızı Kurdele İstanbul Derneği, İstanbul

Selçuk Kaya
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

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

Mehmet Serdar Kütük
İstinye Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, LİV Hospital Vadi, İstanbul

Ali Mert
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Bilgül Mete
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa 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

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

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

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

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

Serhat Ünal
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Figen Sarıgül Yıldırım
Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi, Antalya

KATKIDA BULUNAN DERNEKLER

HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı sürüm 3.0 içinde yapılan değişiklikler turuncu ile işaretlenmiştir.

HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı sürüm 3.1 içinde yapılan değişiklikler yeşil ile işaretlenmiştir.

Tablonun tamamı ya da bölümün tamamı değiştiğinde sadece başlık renklendirilmiştir.

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

KISALTMALAR

3TC: lamivudin

ABC: abakavir

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABH: Akut böbrek hasarı

ABVD: adriyamisin/bleomisin/vinblastin/dakarbazin

AC: akciğer

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

ACE: anjiyotensini dönüştüren enzim

ADA: adenozin deaminaz

ADA: American Diabetes Association

AFLD: alkolik yağlı karaciğer hastalığı

AHA: American Heart Association

AIDS: edinilmiş bağışık yetmezlik sendromu

AIN: akut interstisyel nefrit

Al: alüminyum

ALT: alanin aminotransferaz

ALP: alkalen fosfataz

APR: abdominoperineal rezeksiyon

APR: antiretroviral pregnancy registry

ARB: asidorezistan basil

ARBL: anjiyotensin reseptör blokerleri

ARV: antiretroviral

ART: antiretroviral tedavi

ASCVD: atheroscrelotic cardiovascular disease

AST: aspartam aminotransferaz

ATV: atazanavir

AZT: zidovudin

BAL: bronkoalveoler lavaj sıvısı

BAG: bozulmuş açlık glikozu

BGT: bozulmuş glikoz toleransı

BIC: biktegravir

BKE: beden kitle endeksi

BOS: beyin omurilik sıvısı

BT: bilgisayarlı tomografi

BYYS: bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu

c: kobisistat

Ca: kalsiyum

CAB: kabotegravir

CAB LA: uzun etkili kabotegravir

CAT: KOAH değerlendirme anketi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CFU: koloni oluşturan birim

CIN: servikal intraepitelyal neoplazi

COBI: kobisistat

CPK: kreatin fosfokinaz

d4T: stavudin

DCV: daklatasvir

ddI: didanozin

DEA: doğrudan etkili antiviral

DEXA: dual- energy x-ray absorptiometry

DFA: dolaylı floresan antikor testi

DHHS: Department of Human and Health Services

DKB: diyastolik kan basıncı

DM: diabetes mellitus

DMPA: depo medroksiprogesteron asetat

DNA: deoksiribonükleik asit

DOR: doravirin

DPP-4: dipeptidil peptidaz-4

DRV: darunavir

DRV/c: darunavir/kobisistat

DRV/r: darunavir/ritonavir

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSV: dasabuvir

DTG: dolutegravir

EAA: eğri altındaki alan

EBR: elbasvir

EFV: efavirenz

eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı

EIA: enzim immunoassay

EKG: elektrokardiyogram

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 kortikosteroitler (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

KIA: kemilüminesans immunoassay

KMD: kemik mineral dansitesi

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOK/Y/H: kombine oral kontraseptif/yakı/halka

KSHV: Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü

KVH: kardiyovasküler hastalık

KVY: kalıcı viral yanıt

LABA: uzun etkili beta 2- agonist

LAM: lipoarabinomannan

LAMA: uzun etkili muskarinik antikolinerjikler

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 innhibitörleri

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

SPİOK: sadece progesteron içeren oral kontraseptif

SQV: sakinavir

SSS: santral sinir sistemi

T20: enfuvirtit

TAF: tenofovir alafenamit

TAM: timidin ile ilişkili mutasyon

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

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

İ Ç İ N D E K İ L E R

ÖNSÖZ i
EDİTÖRLER ii
YAZAR LİSTESİ iii
KATKIDA BULUNAN DERNEKLER v
KISALTMALAR vi
İÇİNDEKİLER ix
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 HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri 7
Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri 9
HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri 9
Tarama ve tanı algoritmaları 11
HIV enfeksiyonun seyri – virolojik göstergeler ve test seçimi 11
HIV pozitif anneden doğan, yenidoğan 18 aylıktan küçük çocuklar için algoritma 17

Direnç testleri 17
HIV testinin endikasyonları ve test sıklığı 22
HIV testi yapılması önerilen bireyler 23
Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı 25
Partner tarama 25

BÖLÜM III. HIV pozitif olgunun izlemi 28
Tanı konduktan sonra yapılacak işlemler 28
Öykü ve fizik bakı 28
İlk görüşme 28
Öykü 29
Fizik bakı 29
Laboratuvar değerlendirmesi 30
Rutin laboratuvar testleri 30
HIV enfeksiyonuna özel laboratuvar testleri 30
Diğer enfeksiyonlar için tarama testleri 32
HIV ile yaşayan bireylerde aşılama 35
Tedaviye başlandıktan sonra yapılacak işlemler 36
Tedaviye uyum ve izlemde kalma 36
Uyumun ölçülmesi 36
Uyumu artıracak girişimler 37
Olgunun izlemde kalmasının sağlanması 38
İzlem parametreleri ve sıklığı 39
HIV enfeksiyonuna özel testler 39
Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi 40

BÖLÜM IV. Antiretroviral tedavi 48
Olgunun tedaviye hazır olma durumunun değerlendirilmesi ve tedaviye başlama kararı 48
Birinci basamak antiretroviral tedavi 49
İlk kez tedavi kullanacak olguda antiretroviral rejimin seçimi 49

Primer HIV enfeksiyonunda tedavi 59

Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması 59

Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı 59

Antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi 60

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi 60

Antiretroviral tedavi değişikliği 60

Tedavi değişikliğinin nedenleri 60

Virolojik baskılanma sağlanan olgularda tedavi değişikliğinin ilkeleri 61

Antiretroviral tedavi değişikliğinde başarılı stratejiler 62

Üçlü antiretroviral içeren tek tabletli rejimler 62

Antiretroviral tedavi başarısızlığı 63

Tedavi başarısızlığının tanımı 63

Virolojik başarısızlık 64

Virolojik başarısızlığın nedenleri 64

Virolojik başarısızlığın yönetimi 65

İmmünolojik başarısızlık 66

Çocuklarda antiretroviral tedavi ve izlem 67

Tedaviden önce değerlendirme 67

Antiretroviral tedaviye başlama kararının verilmesi ve antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi 68

Tedavi rejimleri 68

Tedavi başlandıktan sonra izlem 72

Antiretroviral ilaçların diğer ilaçlar ile etkileşimleri 73

BÖLÜM V. Gebelik ve HIV 82

HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon ve kontrasepsiyon 82

HIV ile enfekte bireylerde kontrasepsiyon 82

HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon 82

Serolojik açıdan benzeşik olmayan çiftlerde konsepsiyon 83

İki eşin de HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon 84

HIV pozitif partneri olan HIV negatif gebe kadınların izlenmesi 84

HIV pozitif partneri olan HIV negatif erkeklerin izlenmesi 85

Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisi 85
Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçilmesi 86
Gebelikte kullanılabilecek diğer ART rejimlerinde dikkat edilmesi gereken durumlar 89
Gebelerde kullanımı hakkında yeterli veri olmayan ve başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen antiretroviral ilaçlar ve rejimler 90
Gebelerde kullanımı başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen antiretroviral ilaçlar ve rejimler 90
Özel durumlar dışında gebelikte ilk kullanım için tavsiye edilmeyen antiretroviral ilaçlar 91
Özel durumlar dışında gebelikte ilk kullanım için tavsiye edilmeyen antiretroviral ilaçlar 91
Gebelerde ve gebe kalmak isteyen HIV ile yaşayan kadınlarda antiretroviral ilaç kullanımına ilişkin, duruma özel öneriler 91
İlk kez tedaviye başlayan gebe kadınlar için antiretroviral tedavi 91
Daha önce antiretroviral ilaç kullanmış ancak hâlihazırda kullanmayan gebe kadınlar için antiretroviral tedavi 92
Anneden bebeğe bulaşın önlenmesi 94
Doğumun şekli 96
İntravenöz zidovudin uygulaması 97
Emzirme 98
HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi 98

BÖLÜM VI. HIV ve tüberküloz koenfeksiyonu 105
Tüberküloz tanısında kullanılan testler 105
Latent tüberkülozun tanısı ve tedavisi 107
Tedaviye başlama zamanı 108
Tüberküloz tedavisi 109
Tedavinin izlemi 110
Tüberkülozda antiretroviral tedavi ile bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromunun tanımlanması ve yönetimi 111
Paradoksal TB-BYYS 112
Maskesi düşen TB-BYYS 112

BÖLÜM VII. HIV ile Hepatit B ve Hepatit C koenfeksiyonu 115
HIV ile enfekte kişilerde B hepatiti 115
Epidemiyoloji 115

Klinik seyir 115

HIV'in HBV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi 115

HBV'nin HIV enfeksiyonunun seyri üzerindeki etkisi 115

Tanı 116

Korunma 116

Tedavi 117

HIV/HBV koenfeksiyonunda kullanılabilecek antiviral ilaçlar 117

Uluslararası Tedavi Rehberlerinin (DHHS, EACS) HIV/HBV koenfekte hastalarda tedavi önerileri 117

HIV ile enfekte kişilerde C hepatiti 118

Epidemiyoloji 118

Klinik 119

HIV'in HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi 119

HCV'nin HIV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi 119

Tanı 119

HIV/HCV koenfekte hastanın değerlendirilmesi 120

Tedavi 120

Akut Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi 120

Kronik Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi 122

HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiviral rejim seçenekleri ve tedavi süresi 122

BÖLÜM VIII. Tüberküloz ve hepatit dışı eşlik eden enfeksiyonlar ve yönetimi 126

Viral enfeksiyonlar 126

Sitomegalovirüs enfeksiyonu 126

Klinik 126

Tanı 127

Tedavi 128

Tedavi başarısızlığı 130

Herpes simpleks virüsü enfeksiyonu 130

Klinik 130

Tanı 130

Tedavi 130

Varisella zoster virüsü enfeksiyonu 131
Klinik 132
Tanı 132
Önleme 132
Tedavi 132
Human herpesvirüs-8 enfeksiyonu 133
Klinik 133
Tanı 133
Önleme 133
Tedavi 134
Human papilloma virüsü enfeksiyonu 134
Klinik 134
Tanı 135
Önleme 135
Tedavi 136
Progresif multifokal lökoensefalopati/JC virüsü enfeksiyonu 136
Klinik 137
Tanı 137
Tedavi 137
Bakteriyel enfeksiyonlar 137
Solunum sistemi enfeksiyonları 137
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları 138
Sifiliz 138
Bartonelloz 139
Dissemine MAC enfeksiyonu 139
Diğer bakteriyel enfeksiyonlar 139
Paraziter enfeksiyonlar 143
Serebral toksoplazmoz 143
Klinik 144
Tanı 144
Tedavi 144
Profilaksi 145

İzosporoidoz (İzosporiyazis) 147
Klinik 147
Tanı 148
Korunma 148
Tedavi 148
Kriptosporoidoz 148
Klinik 148
Tanı 148
Tedavi 149
Fungal enfeksiyonlar 149
***Pneumocystis jirovecii (carinii)* pnömonisi (PCP)** 149
Klinik 149
Tanı 149
Tedavi 150
Profilaksi 150
Kandidiyaz 151
Klinik 151
Tanı 151
Tedavi 151
Profilaksi 152
Kriptokokkoz 152
Klinik 152
Tanı 153
Tedavi 153
Histoplazmoz 154
Koksidiyoidomikoz 154
Aspergilloz 154
Klinik 154
Tanı 154
Tedavi 155

BÖLÜM IX. Temas öncesi ve temas sonrası profilaksi 157

Temas öncesi profilaksi 157

Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler 157

Klinik değerlendirme 158

Temas öncesi profilakside kullanılan ilaç rejimleri 159

Temas öncesi profilakside izlem ve öneriler 159

Temas sonrası profilaksi 160

Temastan sonra olgunun yönetimi 161

Hızlı dekontaminasyon 161

Temas sonrası profilaksi uygulaması 161

Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması 162

Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları 162

Temas sonrası profilakside izlem 164

TSP kullanırken emzirme 164

TSP sırasında doz atlanması 164

TSP sırasında daha fazla yüksek riske maruz kalma 164

TÖP'den TSP'ye geçiş 165

BÖLÜM X. HIV ve yandaş hastalıkların yönetimi 166

Metabolik hastalıklar 166

Diabetes mellitus 166

Tip 2 diabetes mellitus tanısı (Dünya Sağlık Örgütü ve American Diabetes Association) 166

Tip 2 diabetes mellitus tedavisi 167

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) 169

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının sınıflaması 169

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı 169

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi 169

HIV ile yaşayan bireylerde NAFLD'nin değerlendirmesi ve hastanın yönetimi 170

HIV ile enfekte olan bireyde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı ve yönetimi 170

KOAH'da sağkalımı artıran üç girişim 171

Korunma 171

KOAH'da bronkodilatörler ile ARV ilaçlar arasındaki etkileşimler 171

Böbrek hastalıkları 172

Kas-iskelet sistemi hastalıkları 177

Osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz 177

HIV enfeksiyonu ve antiretrovirallerin kemik demineralizasyonu üzerindeki etkileri 178

Osteoporozun taranması ve değerlendirilmesi 179

Osteoporozun tedavisi 181

Kardiyovasküler sistem hastalıkları 181

Hipertansiyon 182

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesi 183

HIV ile enfekte hastada kardiyovasküler hastalık riskinin yönetimi 184

Kanserler 186

Servikal kanser 188

Kaposi sarkomu 188

Non-Hodgkin lenfoma 188

Anal kanser 189

Akciğer kanseri 189

Hodgkin lenfoma 190

BÖLÜM I

HIV ENFEKSİYONUNUN KLİNİĞİ

Bölüm Editörü

Selçuk Kaya

Yazarlar

Ezgi Gülten

Arzu Nazlı

HIV ENFEKSİYONUNUN EVRELERİ

HIV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde meydana gelen immün yetmezlik, yaşamı tehdit eden durumlarla sonuçlanır. HIV enfeksiyonunun evrelenmesinin klinik anlamı, güçlü ART'nin hâkim olduğu günümüz dünyasında azalmış ve daha çok epidemiyolojik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Enfeksiyonun evrelenmesinin temeli, hastanın ilk başvurusunda saptanan CD4+ T lenfositi 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 evrelenmesi, 2014

Evre	AIDS tanımlayıcı hastalık	CD4+ T lenfositi sayısı veya oranı
0*	-	-
1	Yok	≥500/mm^3 veya ≥%29
2	Yok	200-499/mm^3 veya %14-28
3 (AIDS)	Var	<200/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 lenfositi 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 lenfositi sayısının <200 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısının <50 hücre/mm^3 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 carsinoma *in situ* » Periferik nöropati
Kategori C AIDS tanımlayan hastalıklar	
» Bronş, trakea veya akciğerlerde kandidoz » Özefagal kandidoz » Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri dışındaki sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları » Görme kaybıyla seyreden CMV 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 *Mycobacterium avium complex* veya *Mycobacterium kansasii* enfeksiyonu » Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon » *Pneumocystis jirovecii pnömonisi* (PCP) » Tekrarlayan (yılda ikiden daha fazla) bakteriyel pnömoni » Progresif multifokal lökoansefalopati » Tekrarlayan *Salmonella 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 başvurmayabileceği 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 *Sınırları belirgin, kırmızı makül ya da makülopapüler lezyonlara özellikle üst gövde, boyun ve yüzde rastlanır*	Ağrılı oral, vajinal veya penil ülserasyonlar *Akut retroviral sendromun en ayırt edici belirtisidir*
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 lenfositi sayısı<200 hücre/mm^3 ve/ya AIDS tanımlayan hastalık)
4. İleri evre HIV enfeksiyonu (CD4 T lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3)

Enfeksiyonun alınmasından sonra CD4 T lenfositi sayısının 200 hücre/mm^3'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 lenfositi >200 hücre/mm^3) 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 lenfositi sayısının <200 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısının <50 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısı normal olan ve asemptomatik kalan kişiler uzun dönem ilerleme göstermeyenler şeklinde tanımlanmaktadır. Bu olguların çoğunda plazmada viral yük saptanabilir düzeydedir; ancak CD4 T lenfositi sayısı uzun süre fırsatçı enfeksiyonlardan koruyacak kadar yüksek kalır. Bu kişiler yavaş da olsa CD4 T lenfositi sayısının azalmasıyla AIDS aşamasına geçerler. Daha az sayıdaki bir grup birey ise elit kontrol sağlayanlar olarak adlandırılır; bunlar, CD4 T lenfositi 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 sytem for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMW 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. Lessonsfromacute HIV infection. CurrOpin HIV AIDS. 2016;11:555-560.

5. Rodger JA, MahunguWT, 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 ClinicalManifestations of Human Immunodeficiency VirusInfection. 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
Uluhan Sili

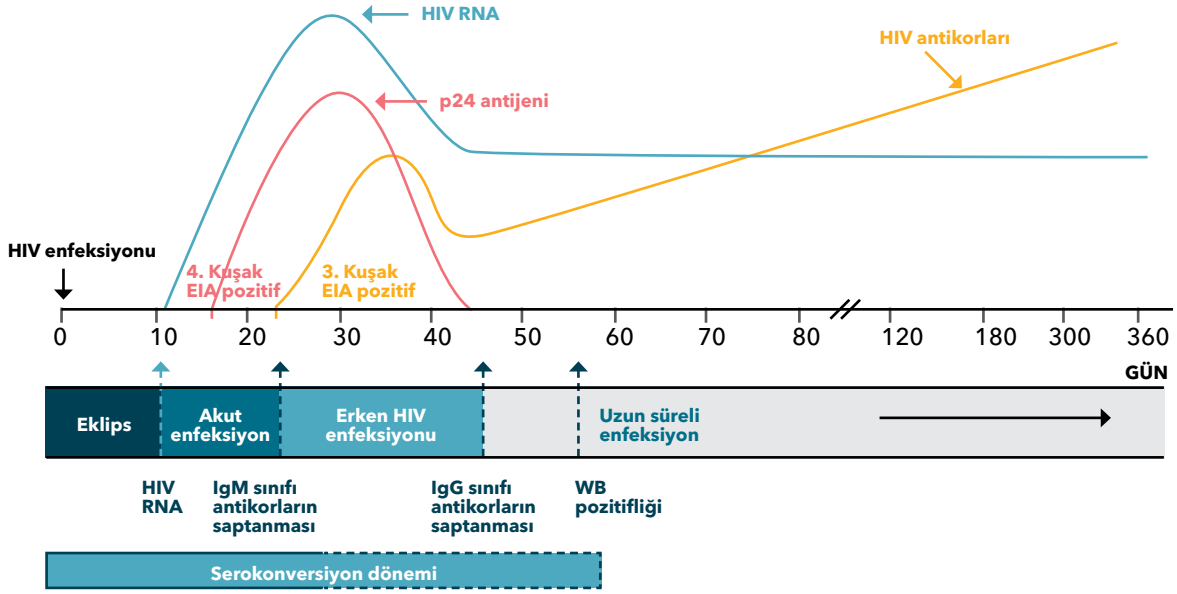
TARAMA VE TANIDA KULLANILACAK TESTLER

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 itibariyle HIV pandemisinin sonlandırılması amacını taşıyan 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. Ancak UNAIDS, 2021'deki tanı ve tedavi hedeflerine ulaşılamadığını, 2022'de HIV ile yaşayan kişilerin sadece %86'sının durumlarından haberdar olduğunu bildirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de 'Enzim Immunoassay' (EIA) temelli testler dışında immünokromatografi veya immünofiltrasyon prensibine dayanan hızlı tanı testleri (HTT) kullanımının yaygınlaştırılmasının, UNIAIDS hedeflerine ulaşmada çok önemli olduğunu açıklamıştır. On ikinci "International AIDS COference on IV Science"da DSÖ, ülkelere "kendin yap" HIV testi kullanımının yaygınlaştırılması ve sağlık kurumu temelli kendin yap HIV testi uygulamasına geçilmesi için çağrı yapmıştır.

Akut HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında, HIV antijeni, HIV'e özgü antikorlar ve HIV nükleik asidi gibi çeşitli göstergelerin, 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'e özgü antijen, antikor ya da nükleik asiti saptamaya yönelik testlerle gösterilemez. HIV-1 RNA, enfeksiyonun yaklaşık 10. gününden itibaren nükleik asit arama testleri (NAAT) aracılığıyla HIV-1 p24 antijeni de viral nükleik asidin saptanmasından çok kısa bir süre (4-10 gün) sonra 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 tanıdaki değerini kaybeder. HIV-1/HIV-2'ye özgü antikorlar, enfeksiyonun yaklaşık 2-3. haftasından itibaren serolojik yöntemlerle saptanabilir hale gelir.

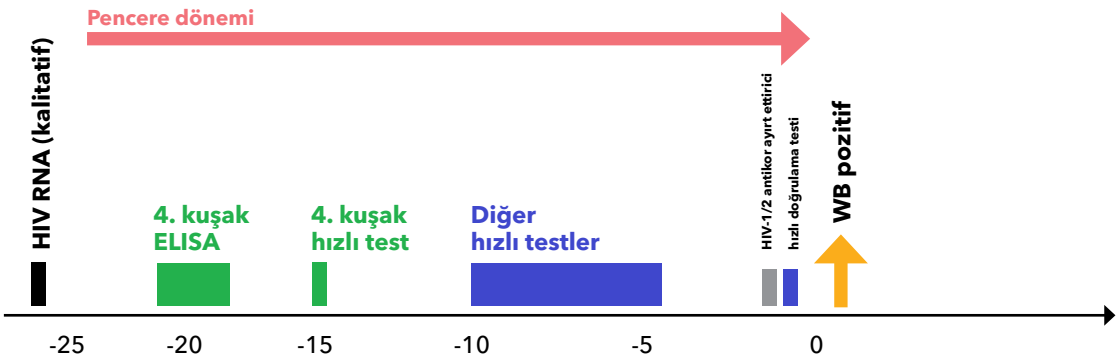
Şekil 2.1. HIV enfeksiyonunun seyri, enfeksiyonun farklı dönemlerinde saptanabilen virolojik göstergeler **(A)** ve HIV enfeksiyonunun tarama ve doğrulamasında kullanılan testlerin Western blot (WB) testine göreceli olarak pozitif saptanma zamanları **(B)**.

A



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

B



HIV testleri

Günümüzde HIV testleri, tanı algoritmalarındaki yerleri ve prensipleri dikkate alınarak başlıca aşağıdaki gibi gruplandırılır:

a- Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 testleri,

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

c- HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri

Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri: EIA, 'kemilüminesans immunoassay' (KIA) temelli testler başta olmak üzere immünokromatografi ve immünofiltrasyon prensibine dayanan testler bu grupta yer almaktadır. Günümüzde önerilen EIA ve KIA temelli testlerin hepsi HIV-1 ve HIV-2'ye özgü hem IgG hem de IgM tipi antikorları ve ayrıca p24 antijenini saptarken, diğer hızlı tarama testlerinin büyük bir kısmı sadece IgG tipi antikorları saptamaktadır.

Enzim 'immunoassay' ve KIA temelli testler: 1985'ten bu yana HIV enfeksiyonunun tanısı için aşağıdaki testler geliştirilmiştir.

» HIV-1 ile enfekte hücre lizatını antijen olarak kullanan, sadece IgG antikorlarını saptayan 1. jenerasyon EIA testleri;

» Enfekte hücre lizatı ile birlikte rekombinant HIV-1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan ve IgG antikorlarını saptayan 2. jenerasyon EIA testleri;

» Sentetik peptit veya rekombinant HIV1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan, hem IgM hem de IgG tipi antikorların saptanmasına imkan veren sandviç EIA prensibindeki 3. jenerasyon EIA testleri ve

» Sentetik peptit veya rekombinant HIV-1/HIV-2 protein antijenlerini kullanan, sandviç antijen formatında IgM ve IgG tipi antikorları saptayan, 3. jenerasyon testlere ek olarak p24 antijenini saptamak üzere monoklonal antikor içeren 4. jenerasyon EIA ve KIA testleri.

Beklendiği üzere, testlerin duyarlılık ve özgüllükleri, jenerasyonun yenilenmesiyle birlikte giderek artmıştır.

Günümüzde 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 ve KIA testlerinin kullanılması önerilmektedir (Tablo 2.1). Bu testler, laboratuvarda 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). Dördüncü jenerasyon testlerde sonuç 'reaktif' veya 'non-reaktif' olarak alınmakta olup, test edilen antijen ve antikorların ayrımları yapılamamaktadır. HIV-2 reaktif olan örnekler ancak doğrulama testiyle ayırt edilebilmektedir. 2015'ten bu yana HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını, p24 antijenini ayırt edebilen 5. jenerasyon testler geliştirilmeye başlanmıştır. Bio-Rad BioPlex 2200 HIV Ag-Ab testi, FDA onayı olan tek 5. jenerasyon testtir. Bu testin aynı zamanda p24 antijeni saptama sınırı 0.33 IU/mL düzeyine indirilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen yeni nesil EIA ve KIA prensipli tarama testleriyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuç elde etmek söz konusu olabilir. Yanlış pozitifliğin nedenleri arasında gebelik, aşılanma (kuduz, influenza), diğer enfeksiyonların (hepatit B, şistozomiyazis gibi) varlığı ve teknik hata, yanlış negatifliğin nedenleri arasında ise hastanın pencere döneminde olması, immün yetmezlik nedeniyle antikor miktarının azlığı (ileri AIDS vakalarında), alt tip B dışı enfeksiyonların varlığı, N grubu enfeksiyonun varlığı ve teknik hata yer alır.

Taramada Kullanılan HTT: Genellikle immünokromatografi (yanal akış) veya immünofiltrasyon (dikey akış) prensibine dayanan tarama amaçlı hızlı testlerin duyarlılıkları da oldukça yüksektir. Hızlı tanı testleri, 3-30 dakika gibi kısa zamanda sonuç vermeleri, venöz kan dışında, parmak ucundan alınan kandan, ağız sıvısından çalışılabilir olmaları, kendi kendine ya da hasta başında uygulanabilirlikleri nedeniyle avantajlıdır. Bu testlerin çoğunluğu, HIV-1 ve HIV-2'ye özgü IgG tipi antikorları saptar

(Tablo 2.1). IgM tipi antikorları ve p24 antijenini saptamaz. FDA onayı alan HTT'lerin arasında sadece 'Alere, Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Abbott', HIV-1/HIV-2 antikorlarıyla birlikte p24 antijenini de saptar (Tablo 2.1). Bir diğer örnek 'OraQuick ADVANCE Rapid HIV1/2 Antibody' testi, kişilerin kendi kendine test yapabilmelerine olanak veren ve ağız sıvısından çalışılabilen bir testtir (Tablo 2.1). Tarama amaçlı hızlı tanı testiyle alınan pozitif bir sonucun, laboratuvar temelli 4. jenerasyon bir EIA testiyle tekrarlanması önerilmektedir. 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 yatay akış 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.

HIV-1/HIV-2 nükleik asit arama testleri

Günümüzde hasta takibinde kullanılan FDA onaylı bir çok kantitatif HIV-1 NAAT bulunmakla birlikte, tanı amacı ile FDA'nın onayladığı HIV NAAT'nin sayısı sınırlıdır ve bunlar Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bu testler, yaklaşık ≤30 kopya/mL HIV-1 RNA'sını %100 duyarlılıkla saptayacak biçimde tasarlanmışlardır. HIV-1 RNA'ya ek olarak HIV enfeksiyonu tanısında HIV-1 proviral DNA ve HIV-2 RNA da araştırılabilmektedir. Bunlardan Cobas, HIV-1/HIV-2 Qualitative (Roche) testi 2020'de FDA onayı almıştır (Tablo 2.1) Nükleik asit arama testleri, güncel yetişkin HIV enfeksiyonu tanı algoritmasında da yer almakla birlikte, özellikle 18 aylık ve daha küçük bebeklerin HIV enfeksiyonu taramasında kullanılmaları önerilmektedir. Zira anneden geçen maternal antikorlar, küçük çocuklarda antikor saptama temelli testlerin kullanımını sınırlamaktadır. Yetişkinlerde HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testinde reaktif 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. HIV-1/HIV-2 ayırt

edici hızlı doğrulama testinde 'negatif' veya 'belirsiz' sonuç alınırken, HIV-1 NAAT ile 'pozitif' sonuç elde edilmesi, HIV-1 enfeksiyonu varlığını gösterir. Hem doğrulama testi sonucu, hem de HIV-1 NAAT sonucu 'negatif' ise başlangıç tarama testi sonucu yanlış pozitif olarak değerlendirilir. Doğrulama testi sonucu 'belirsiz', HIV-1 NAAT sonucu negatif ise, geçerliliği kanıtlanmış farklı bir HIV-2 doğrulama testiyle (antikor testi veya NAAT olabilir) testin tekrarlanması veya 2-4 hafta sonra algoritmanın en baştan tekrarlanması önerilmektedir.

Tablo 2.1 Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından HIV enfeksiyonu tanısı için onaylanan, güncel algoritmada (tarama amaçlı hızlı testler hariç) yer alan HIV tanı testleri

Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri	**Testteki rekombinant/sentetik HIV peptitleri ve monoklonal antikorlar**	**Saptanan Ak alt grubu/Aj'ler**
Dördüncü jenerasyon cihaza bağımlı EIA testleri		
GS HIV Combo Ag/Ab Combo EIA, Bio-Rad	HIV-1; gp41, gp160, grup O peptid, P24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
Vidas HIV-1/2 Duo Ultra, Biomérieux [a]	HIV-1; gp160, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; peptid aj'leri	IgM, IgG ve p24 Aj.
Dördüncü jenerasyon cihaza bağımlı KIA testleri		
ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo Assay, Abbott	HIV-1; gp41, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
ADVIA Centaur HIV Ag/Ab Combo, Siemens	HIV-1; gp41, gp120, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
Elecsys HIV Combi PT, Roche	HIV-1; gp41, HIV-1 RT, p24 MAk., HIV-2; gp36, HIV-2 RT	IgM, IgG ve p24 Aj.
VITROS HIV Combo test, Ortho	HIV-1; gp41, gp120, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
Beşinci jenerasyon multipleks 'flow immunoassay' testi		
BioPlex 2200 HIV Ag-Ab Assay, Bio-Rad [b]	HIV-1; gp160, grup O peptid, p24 MAk., HIV-2; gp36	IgM, IgG ve p24 Aj.
İmmünokromatografi (Yatay akım)/ immünofiltrasyon (Dikey akım)/ 'Flow through' prensipli, hasta başı veya kendin yap hızlı tanı testleri		
Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo, Abbott [c]	HIV-1; gp41, gp120, p24 Ak. , HIV-2; gp36	IgG, IgM, p24 Aj.
DPP HIV-1/2 Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
HIV 1/2 STAT-PAK Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
INSTI HIV-1/HIV-2 Antibody Test, bioLytical	HIV-1; gp41, HIV-2; gp36	IgG
OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Ab. Test, OraSure	HIV-1; gp41, HIV-2; gp36	IgG
Reveal G4 Rapid HIV-1 Antibody Test, MedMira	HIV-1; gp41, gp120	IgG

SURE CHECK HIV 1/2 Assay, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
Uni-Gold Recombigen HIV-1/2, Trinity Biotech	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG, IgM
DPP HIV-Syphilis System, Chembio	HIV-1; gp41, gp120, HIV-2; gp36	IgG
Destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor testleri [d]	**Testin hedefi HIV-1 ve HIV-2 antijenleri**	**Saptanan Ak alt grubu**
Bio-Rad, Geenius HIV 1/2 Supplemental System	HIV-1; gp41, gp160, p24, p31, HIV-2; gp36, gp140	IgG
Tanı amaçlı nükleik asit temelli testler	**Testin hedefi olan genom bölgeleri**	
Cobas HIV-1/HIV-2 Qualitative, Roche	HIV-1 LTR/gag, HIV-2 LTR	
Aptima HIV-1 RNA Qualitative Assay, Hologic	HIV-1 LTR/pol	
Aptima HIV-1 RNA Quant Dx Assay, Hologic	HIV-1 LTR/pol	
Alinity m HIV-1 Assay, Abbott	HIV-1 LTR/pol	

Kısaltmalar: Aj, antijen; Ak, antikor; KIA, Kemilüminesans 'immunoassay', EIA, Enzim 'immunoassay'; MAk, monoklonal antikor.

a Vidas HIV-1/2 Duo Ultra testi FDA onayı almamıştır. Antijen, antikor sinyallerinin ayrımını yapan bir testtir.

b p24 antijenini ve HIV-1/HIV-2 antikorlarını ayrı ayrı raporlar.

c Alere Determine HIV 1/2 Ag/Ab Combo testi, p24 antijenini saptar, antijen ve antikor ayrımı yapar.

d Antikor ayrımı yapan hızlı testtir.

TARAMA VE TANI ALGORİTMALARI

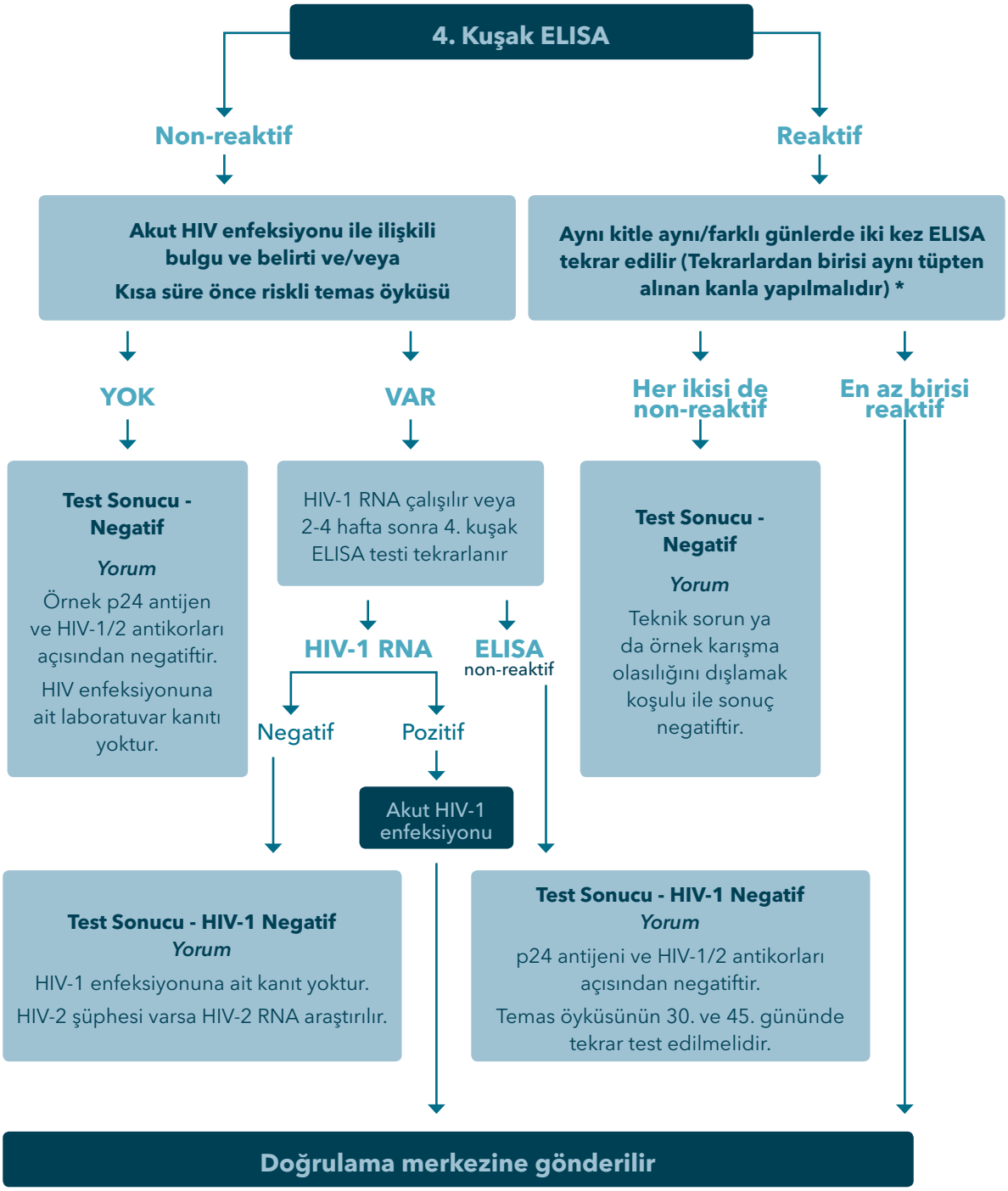
HIV enfeksiyonunun kesin tanısı serumda HIV'e ait antijen, nükleik asitler ya da HIV'e karşı gelişen antikorların gösterilmesine dayanmaktadır. Hatalı test sonuçları pek çok açıdan ciddi sorunlar doğurabileceğinden tolere edilemez ve bu nedenle baştan beri HIV tanısında iki aşamalı bir test algoritması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

On sekiz aylıktan küçük çocuklarda özellikle anneden geçen antikorların sorun oluşturmasından 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

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.

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 2.2'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. Ayrıca başlangıç testleri değerlendirilirken, temas öncesi ve sonrası profilaksi alanlarda ve çok erken antiretroviral tedavi başlananlarda, enfeksiyonun ardından serokonversiyonun gerçekleşmesine kadar geçen sürenin uzayabileceği dikkate alınmalıdır. 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 destekleme/doğrulama amaçlı HIV-1/HIV-2 ayırt edici hızlı antikor 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 performansını etkiler.

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

'Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 2018'de güncellenen algoritmaya göre tarama ve doğrulama süreçleri aşağıda olduğu gibidir:

1- Laboratuvarlar başlangıç testi olarak FDA tarafından onaylanmış, HIV-1 ve HIV-2'ye karşı antikorları ve aynı zamanda HIV-1 p24 antijenini saptayan cihazla çalışılan tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri (4. ve 5. jenerasyon EIA, KIA bazlı testler) kullanmalıdır. CDC, tek kullanımlık hızlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testlerinin de başlangıç testi olarak serum veya plazma örnekleri için kullanılabileceklerini, ancak cihazla çalışılan EIA veya KIA temelli testler laboratuvarda mevcutsa bu testlerin duyarlılıklarının hızlı tarama testlerinden fazla olması nedeniyle tercih edilmeleri gerektiğini belirtmektedir. Başlangıç testiyle 'negatif' (non-reaktif) sonuç alındığında ileri testlere gerek yoktur. Ancak enfeksiyonun çok erken dönemi (HIV teması şüphesinde) olma olasılığı varsa NAAT testi ile HIV RNA araştırılması veya 2-4 hafta sonra yeniden alınan bir örnek ile CDC algoritmasının tekrar edilmesi önerilmektedir.

2- HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile 'reaktif' sonuç alınan örnekler, FDA tarafından onaylanmış, HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ayırteden destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor testine alınmalıdır. Başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama ve HIV-1/HIV-2 destekleyici antikor ayırtedici testlerin her ikisiyle birlikte alınan reaktif sonuç, 'HIV-1 antikorları pozitif' veya 'HIV-2 antikorları pozitif' veya antikorların ayırt edilemediği durumlarda 'HIV antikorları pozitif' olarak yorumlanmalıdır.

3- Başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri ile reaktif bulunduğu halde HIV-1/HIV-2 antikor ayırtedici test ile negatif (non-reaktif) veya belirsiz sonuç alınan örneklerde, FDA onaylı HIV-1 RNA testi ile virüsün nükleik asidi araştırılmalıdır.

» HIV-1 NAAT ile reaktif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırtedici test ile belirsiz sonuç alınması, akut HIV-1 enfeksiyonu varlığını gösterir.

» HIV-1 NAAT ile negatif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırtedici test ile non-reaktif veya 'HIV-1 belirsiz' sonuç alınması, başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile yanlış pozitif sonuç alındığını gösterir. HIV-1 NAAT ile negatif, destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırtedici test ile tekrarlayan 'HIV-

2 belirsiz' veya 'HIV belirsiz' sonuç alınması durumunda örnek, destekleyici, geçerliliği kanıtlanmış bir HIV-2 testine (antikor testi veya NAAT) alınmalı veya algoritma, 2-4 hafta sonra başlangıç HIV-1/HIV-2 Aj/Ak tarama testi ile başlamak kaydıyla tekrar edilmelidir.

4- Hızlı tarama testleriyle pozitif sonuç alınan durumlarda, algoritma 1. basamaktan itibaren uygulanmalıdır. CDC'nin ayrıca bu algoritmada yer alan testlerin kullanılamayacağı durumlar için önerdiği farklı algoritmalar da mevcuttur.

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).

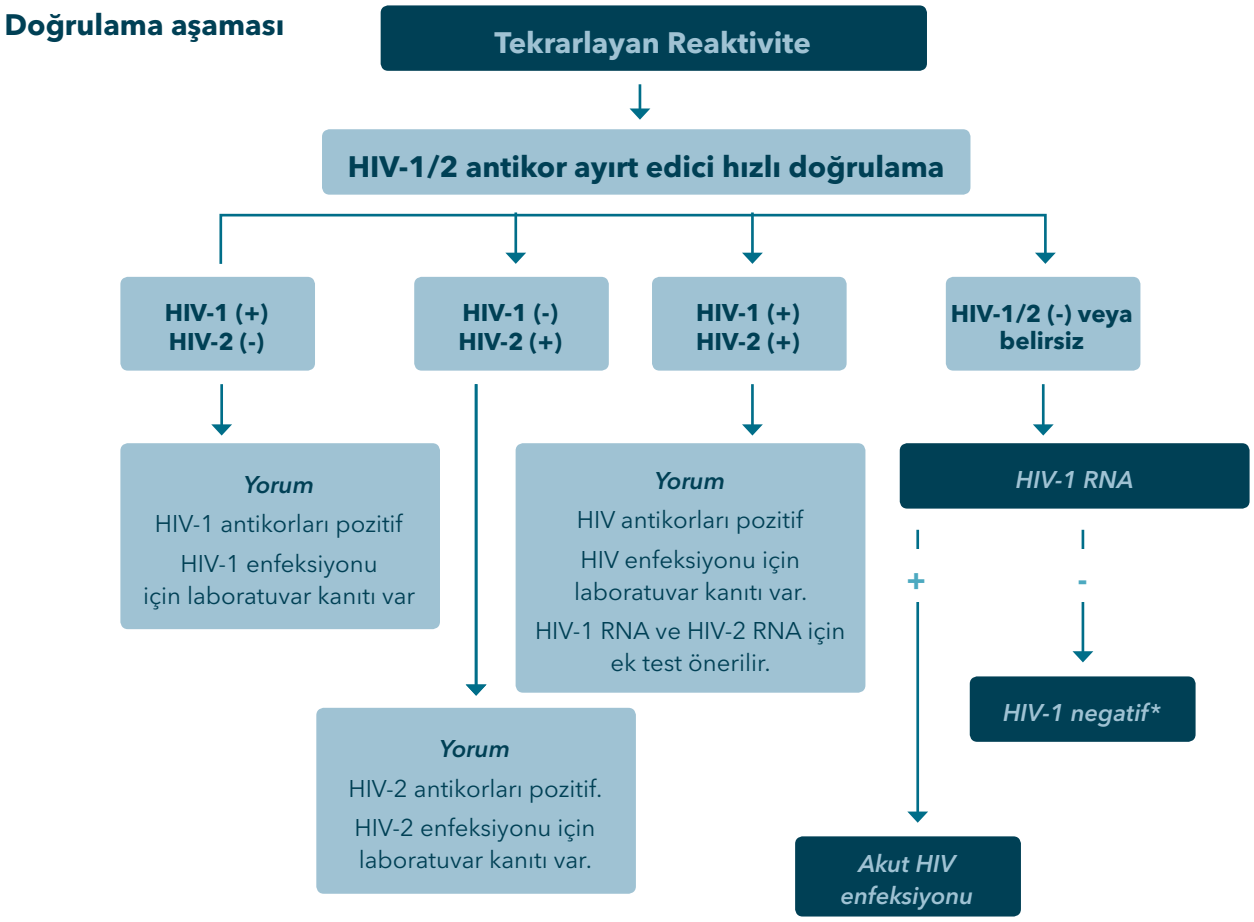
Ülkemizde tanı algoritması 2018 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda, özellikle erken dönem HIV enfeksiyonlarının tanısı ve doğrulama sürecinin kısaltılmasının gözetildiği değişiklikler yapılmıştır. Ulusal algoritmada da tarama için cihazla çalışılan HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testlerinin, destekleme/doğrulama içinse destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici testlerin kullanılması önerilmektedir (Şekil 2.2). Tarama amaçlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleriyle elde edilen non-reaktif ve reaktif sonuçların yorumları Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'te verilmiştir. Erken akut enfeksiyon döneminde zaman kaybını önlemek üzere ve/veya destekleyici HIV-1/HIV-2 antikor ayırtedici test ile negatif (non-reaktif) veya belirsiz sonuç alındığında, örneklerde FDA onaylı HIV-1 RNA testi ile virüsün nükleik asidinin araştırılması önerilmektedir (Tablo 2.1). Hasta takibinde yaygın olarak kullanılan kantitatif NAAT testlerinin viral RNA saptama limitleri değişkendir ve tanı amaçlı olarak kullanımları önerilmemektedir. Zorunlu durumlarda bunlarla elde edilen test sonuçlarının yorumlanmasında ve rapor düzenlenmesinde çok dikkatli olunmalıdır. Ülkemizde uygulanan HIV tanı algoritması ve algoritmanın ilgili bölümlerine ilişkin ayrıntılar ve açıklamalar Şekil 2.2 , Şekil 2.3, Tablo

2.4 ve Tablo 2.5'te verilmiştir. Görüleceği üzere, ulusal algoritmada tarama amaçlı hızlı HIV-1/HIV-2 Aj/Ak testleri yer almamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü hızlı tanı testlerinin kullanımının, HIV enfeksiyonu tanı kapsayıcılığını arttıracağını ve 95-95-95 hedeflerine ulaşmak için bunun gerekli olduğunu önemle vurgulamaktadır.

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)



*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 antikoru 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, 18 aylıktan küçük çocuklarda HIV RNA veya çift hedefli total DNA/RNA testlerinin 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 2-6 hafta sonra kontrol amacıyla virolojik tanı testleri uygulanmalıdır (Şekil 2.4).

» Eğer ilk virolojik test pozitif olarak sonuçlandıysa, en kısa sürede test için yeni örnek alınarak ilk testin doğrulanması önerilir.

» Anne sütü almayan bebeklerde HIV enfeksiyonunun kesin olarak dışlanması için, biri çocuk 1 aylık veya daha büyükken ve biri de çocuk 4 aylık ve daha büyükken alınmak şartıyla iki veya daha fazla örnekte virolojik testin negatif olması veya 6 aylık ve daha büyük çocuklarda farklı iki örnekten alınan HIV antikorlarının negatif olması gerekmektedir.

» Perinatal HIV teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde 18-24. aya kadar anneden kaynaklanan HIV antikorları tespit edilebileceğinden, bu yaş grubunda HIV antikoru pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için HIV nükleik asit arama testleri kullanılmalıdır. Eğer akut HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa, tanı için HIV nükleik asit arama testlerinin kullanılması gerekebilir.

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

tedavi rejiminin 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.

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 2-6 hafta sonra (örneğin çocuk 8 ila 10 haftalık olunca)

NAAT, nükleik asit arama testleri.
* Yüksek riskli bebekler için doğumda ve antiretroviral profilaksi kesildikten 2-6 hafta sonra (örneğin bebek 8-10 haftalık olunca).

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:*** İlaca 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 ve genel olarak, en az 500-1.000 kopya/mL arasında bir plazma HIV-1 yükü gerektirir. 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 *in vitro* 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, antiretroviral ilaçlarla diğer ilaçların ve yiyeceklerin 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. Önceki tedavi başarısızlıklarında ortaya çıkan veya aktarılan dirençle ilişkili olan mutasyonlar, latent olarak enfekte olmuş periferik kan mononükleer hücrelerinde proviral HIV-1 DNA'sında barınabilir ve bu tür arşivlenmiş varyantlar, ilaç baskısı altında yeniden ortaya çıkabilir. Hastada, tedaviye başlanmadan 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. HIV-1 proviral DNA'sını analiz eden yeni nesil genotipik dizileme testi, plazma HIV-1 RNA seviyeleri düşük olan hastalarda veya seviyeleri saptama sınırının altında olan hastalarda ilaç direnci konusunda yararlı olabilir.
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 ya da ilaç direnci testleri HIV-1 RNA seviyeleri çok düşük olduğu için güvenilir bir şekilde ölçülememişse 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 geliştiyse 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 başlandıktan 6 ay sonra tam virolojik baskılanma elde edilmeyenlerde; 3.Uzun yarı ömürlü bir NNRTI içeren rejimde (örn; EFV) 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 $\log_{10}$ 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 endeks 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	Mevcut antiretroviral ilaçlar özellikle HIV-1 için tasarlanmıştır. Tedaviden önce ilaç direnci analizi gerekli değildir. Tedavi başarısızlığında, tedavi değişikliğini planlamak için direnç testi düşünülmelidir. HIV-1'den farklı olarak HIV-2, NRTI'lere karşı nadiren TAM'a bağlı direnç geliştirir. Çünkü HIV-2'ye ait RT'nin 73. pozisyonunda HIV-1'de bulunan lizin yerine bir metioninin bulunması, direnç gelişmesini engeller. HIV-2'de bu mekanizma yerine M184I/V, K65R ve Q151M gibi ana direnç mutasyonları etkili olabilir. HIV-1'in aksine, direnç mutasyonlarının HIV-2 PR'deki rolü ve bunların viral replikasyon üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Öte yandan, HIV-2 direncine karşı genetik bariyer düşüktür, direnç yolakları yeterince anlaşılamamıştır ve aynı sınıftan ilaçlar arasında sık sık çapraz direnç söz konusudur. Bu INSTI grubu ilaçlar için de geçerlidir.

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/mm^3 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, laboratuvarda 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 durumlardan herhangi birine sahip bireylerin "reddetmedikçe test edilmeleri" önerilmiştir:

» Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon, genitoüriner veya dermatovenereloji 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 durumlar (test kesinlikle önerilir).	
Neoplazmlar	Servikal kanser Non-Hodgkin lenfoma Kaposi sarkomu
Bakteriyel enfeksiyonlar	*Mycobacterium tuberculosis*, pulmoner veya ekstrapulmoner *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) veya *Mycobacterium kansasii*, dissemine veya ekstrapulmoner *Mycobacterium*, diğer veya tanımlanmamış türleri, dissemine veya ekstrapulmoner Pnömoni, yineleyen (12 ayda 2 veya daha fazla atak) *Salmonella* septisemisi, 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	*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi Kandidiyaz, özofageal Kandidiyaz, bronşiyal/ trakeal/ akciğerler Kriptokokkoz, ekstrapulmoner Histoplazmoz, dissemine/ ekstrapulmoner Koksidiyoidomikoz, dissemine/ ekstrapulmoner Penisilliyoz, dissemine

Tablo 2.9a. Tanısı konulmamış HIV prevalansı ≥%0,1 olan durumlar (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
Gebelik (yenidoğan için doğuracağı sonuçlar düşünülerek)

Tablo 2.9b. Tanısı konulmamış HIV prevalansının olasılıkla ≥%0,1 olarak öngörüldüğü diğer durumlar (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 zorlaştıracağı öngörülen durumlar (test önerilir).	
Agresif immünosüpresif tedavi gereken durumlar	Kanser Transplantasyon İmmünosüpresif tedavi uygulanan otoimmün hastalık
Beyinde yer kaplayan primer lezyon	
İdiyopatik/ trombotik trombositopenik purpura	

Negatif bulunan HIV testinin tekrarlanma sıklığı

HIV seroprevalansının yüksek (≥%1) olduğu, CYBE klinikleri, uyuşturucu bağımlılığı klinikleri, cezaevleri, evsiz barınakları, tüberküloz klinikleri ve erkeklerle seks yapan erkeklere hizmet veren klinikler 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 kullanıcısı 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 7 Ekim 2023).

2. Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds by Inês Moranguinho Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

3. 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.

4. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, Pentella MA. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.);Association of Public Health Laboratories.;National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, and TB Prevention (U.S.). Division of HIV/AIDS Prevention. June 27, 2014. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection : updated recommendations. June 2014; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

6. Centers for Disease Control and Prevention. Technical update on HIV-1/2 differentiation assays. 2016; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

7. 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 7 Ekim 2023).

8. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. Infection, Genetics and Evolution 2016; 46: 292-307

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Demir T, Yıldıran 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 Karşılaştırmalı Analizi. Mikrobiyol Bul 2021; 55: 17-29

13. 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.

14. el Rio C, Curran JW, Baden LR, Barouch DH, Counseling and HIV Antigen/Antibody Testing, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, J.E. Bennett, R. Dolin, and M.J. Blaser, Editors. 2021, Elsevier. p. 1613.

15. European AIDS Clinical Society. EACS Treatment Guidelines 11.1. October 2022; Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 7 Ekim 2023).

16. 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

17. 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.

18. 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.

19. Gokengin D, Wilson-Davies E, Nazli 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.

20. 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.

21. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2023 Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

22. 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.

23. 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.

24. HIV-1 DNA Testing in Viremic Patients Identifies More Drug Resistance Than HIV-1 RNA Testing" by Dusica Curanovic Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

25. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara, 2019 Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

26. 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

27. 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.

28. Integration of HIV Testing and Linkage in Family Planning and Contraception Services: Implementation Brief. Geneva: World Health Organization; 2021

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. EuroTEST. Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 9 Ekim 2021).

37. 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 7 Ekim 2023).

38. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, et al., Nachweis einer Infektion mit Humanem Immundefizienzvirus (HIV): Serologisches Screening mit nachfolgender Bestatigungsdiagnostik durch Antikorper-basierte Testsysteme und/oder durch HIV-Nukleinsaure-Nachweis : Stellungnahme der Gemeinsamen Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekampfung von Viruskrankheiten e. V.(DVV e. V.) und der Gesellschaft fur Virologie e. V. (GfV e. V.). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2015. 58(8): p. 877-886.

39. 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.

40. Recent HIV RDT Market Landscape Report Aims for Healthier, More Sustainable Markets. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 7 Ekim 2023).

41. Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. Association of Public Health Laboratories, APHL, 2019 Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

42. 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.

43. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Klavuzu. 2018; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

44. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği. 2008; Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

45. Technical Update for HIV Nucleic Acid Tests Approved for Diagnostic Purposes. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

46. The Global Fund. List of HIV Diagnostic test kits and equipments classified according to the Global Fund Quality Assurance Policy. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

47. 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.

48. UNAIDS Global HIV&AIDS Statistics - Fact Sheet 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 7 Ekim 2023).

49. UNAIDS 2025 AIDS Targets Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 7 Ekim 2023).

50. U.S. Food and Drug Administration. Complete List of Donor Screening Assays for Infectious Agents and HIV Diagnostic Assays. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 7 Ekim 2023).

51 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.

52. 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.

53. WHO Recommends Optimizing HIV Testing Services. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 7 Ekim 2023).

54. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV testing services. 2019 Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 24 Eylül 2023).

55. 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 7 Ekim 2023).

BÖLÜM III

HIV POZİTİF OLGUNUN İZLEMİ

Bölüm Editörü

Bilgül 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 sakin bir ortamda yeterli zaman ayırılması gerekir; bu yaklaşık 20 dakika gerektirmektedir. Hastayı takip edecek olan uzman bu görüşmede kısaca kendisini tanıtır ve hastayı tanımaya çalışır.

» Damgalanma ve ayırımcılık riski konusunda hasta bilgilendirilir; bu anlamda hastalık tanısının sağlık sistemi içinde görünürlüğünü azaltmak için sosyal güvenlik kurumuna kişisel başvuru yolu gösterilir.

» Kendi açısından olumlu destek verebilecek güvenebileceği 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 belirtlerin 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 değerlendirmesi

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 lenfositi ve CD8 T lenfositi 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 lenfositi sayıları tam kan sayımında belirlenen lenfosit sayılarının oranı olarak hesaplanır. Bu nedenle CD4 T lenfositi sayımı yapılacak bütün hastaların tam kan sayımlarının da yapılması gerekmektedir. Ayrıca eşlik eden hastalıklar varsa mevcut durumu tespit etmek ve ART başlandıktan 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 lenfositi sayımı, HIV enfeksiyonunun oluşturduğu immün baskılamayı ve tedaviye olan cevabı gösteren önemli bir belirteçtir. CD4 T lenfositi 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 lenfositi sayımının yapılması gerekmektedir. İlk başvuru sırasında CD4 T lenfositi sayısı ≤350/mm^3 olan hastalar geç başvuru yapanlar ve CD4 T lenfositi sayısı ≤200/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 başlandıktan 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 lenfositi sayısı 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 rejimin oluşturulması açısından son derece önemlidir.

» HLA-B*5701 allel tespiti

Antretroviral 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 oligonükleotit 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 kulanımda 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 lenfositi 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 aşılanması önerilir. HIV pozitif bireye uygulanması önerilen aşılar Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.2. HIV ile yaşayan bireylerde eşlik eden diğer enfeksiyonlar için tarama önerileri		
Hastalık	**Tanı testleri**	**Öneriler**
Tüberküloz	Akciğer grafisi	Komplikasyonların ve tüberkülozun araştırılması için her hastada yapılmalıdır.
	Tüberkülin deri testi (TDT)	CD4 T hücresi sayısı >200 hücre/mm^3 olan kişilerde endürasyon ≥5mm 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	

[a]İleri düzeyde HIV hastalığı olanlarda (CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3) ve tüberkülin deri testi negatif olanlarda CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olunca testi tekrar etmek gereklidir.

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

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

[d]Sifiliz 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.

[e]Tedavi tamamlandıktan 6-12 ay sonra VDRL/RPR titrelerinin dört kat azalması beklenir.

[f]Tarama 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.

[a]Cinsel aktivite gösteren tüm bireyler, HIV tanısı sırasında ve her görüşmede CYBE açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca bu bireylerin eşlerinde de CYBE'lerin araştırılması önerilmelidir.
[b]Kuşkulu sitolojik bulgular saptanması halinde (rektal palpasyon veya dıştan inceleme yeterli değildir) anoskopi yapılması önerilir.

Tablo 3.4. HIV ile yaşayan erişkin bireylere önerilen aşılar

Enfeksiyon	Doz sayısı	Endikasyon	Öneriler
Hepatit A	2	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfositi sayısı <350 hücre/mm^3 ise 3 doz önerilir
Hepatit B	3	Bağışık olmayan kişiler	Aşıya yanıt vermeyenlerde, özellikle CD4 T lenfositi düzeyi düşük, viremisi yüksek olanlarda çift doz (40 µg) aşılama 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	9 valanslı aşı önerilir. HPV enfeksiyonu gelişmişse, aşının etkinliği tartışmalıdır[a]
İnfluenza	Yıllık	HIV (+) tüm bireyler	İnaktif aşı kullanılır; intranazal canlı atenüe aşı kontraendikedir. 4 valanslı aşı önerilir.
Meningokok	2	Genel toplum ile aynı	Mümkünse konjuge aşı kullanılmalıdır; polisakkarit aşı önerilmemektedir. Temas devam ediyorsa her beş yılda bir rapel uygulanabilir.
Pnömokok	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 lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olduğunda aşılama önerilir[b,c]
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK)	2	Bağışık olmayan kişiler	CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olduğunda aşılama 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 lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olduğunda aşılama önerilir. Geçirilmiş hematolojik neoplazi veya timüsün etkilendiği durumlarda (timoma, rezeksiyon/ radyasyon) kontrendikedir.
Varisella zoster virüsü	2 (0 ve 2-6. aylarda)	HIV (+) tüm bireylere	CD4 T lenfositi düzeyinden bağımsız olarak sıvısal ve hücresel bağışıklık oluştursa da, CD4 T lenfositi düzeyi <200 hücre/mm3 olanlarda kullanımına dair bir fikir birliği yoktur; bu konudaki öneri hekimin değerlendirmesine bağlıdır.
COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu		HIV (+) tüm bireyler	CD4T lenfositi sayısı ve HIV RNA düzeyinden bağımsız olarak tüm bireylerin ulusal aşı rehberi önerilerine uygun doz ve şemada aşılanması önerilir.

[a] Cinsel aktivite başlamadan HPV aşı şemasının tamamlanması etkinliğin yüksek olması açısından önemlidir. Bununla birlikte, HPV aşısı için üst yaş sınırı bulunmamaktadır. Aşı farklı HPV tiplerine karşı bağışıklık sağlayabileceğinden, genital siğilleri bulunan, servikal sürüntü testi anormal ya da HPV DNA testi pozitif olan kişilere de aşı uygulanması tavsiye edilmektedir.

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

[c] Zona gelişmesini önlemek için CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olan kişilere canlı zayıflatılmış aşı yerine tercihen adjuvan rekombinant alt birim aşı önerilir.

HIV pozitif kişinin, tercihen viral yükün saptanabilir düzeyin altına düşmesinden ve bağışıklığın yeniden yapılanmasından sonra (CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3) aşılanması önerilir. Ayrıca aşılara 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 lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 (<%14) veya AIDS evresinde olanlarda kontraendikedir. Bu olgularda aşıların, CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 (>%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 geleneksel olarak hastanın ilaçlarını alabilmesi olarak tanımlanmaktadır. Tedaviye bağlılık 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. Antiretroviral tedaviye tam uyum sağlayamadığı için viral yükü baskılanamayan kişilerde, uzun etkili rejimlerden kaçınılmalıdır.

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 lenfositi 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 izlemden 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. Covid-19 pandemisi sırasında gündeme gelen tele sağlık uygulamalarını kullanmak, hastanın sağlık sisteminin içinde kalmasını sağlayabilir. Ancak bu uygulamaların kullanımını destekleyecek kanıtlar yeterli değildir. 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 lenfositi 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 4-8 (tercihen 4) 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 lenfositi 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 lenfositi sayımının temel amacı, hastanın ART'ye verdiği immünolojik cevabı değerlendirmektir. Tedavinin ilk yılında 50-150 hücre/mm^3 düzeyinde bir artış normal cevap olarak kabul edilir. Daha sonraki yıllarda ise yıllık artış 50-100 hücre/mm^3 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. CD 4 T lenfositi sayımı, antiretroviral tedavi başlandıktan sonra ilk 2 yıl boyunca CD4 T lenfositi sayısı <300 hücre/mm^3 olanlarda 3 ayda bir, ≥300 hücre/mm^3 olanlarda 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tedaviyle immünolojik düzelme sağlanan hastalarda ise CD4 T lenfositi sayımının sık aralıklarla yapılmasına

gerek yoktur, çünkü viral baskılanma sağlanan hastalarda CD4 T lenfositi cevabının zayıf olması, ART rejiminde değişikliğe gidilmesi için bir endikasyon oluşturmaz. Viral baskılanma sağlanan hastalarda 48 haftadan sonra CD4 T lenfositi sayımının 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 lenfositi sayısı 3-6 ayda bir izlenerek, fırsatçı enfeksiyonların tedavi veya profilaksilerinin süreleri belirlenir. HIV-1 RNA seviyesi <200 kopya/mL ve CD4 T lenfositi sayısı >300/mm^3 olan hastaların dört yıllık izlemlerinde, CD4 T lenfositi sayısının 200 hücre/mm^3'ün altına düşme oranı %2,9 bulunmuştur. Benzer şekilde HIV RNA düzeyleri baskılanmış ve CD4 T lefositi sayısı >200 hücre/mm^3 olan hastalarda CD4 T hücresi takibinin klinik yararı gösterilememiştir. En az iki yıl boyunca HIV RNA düzeyi baskılanmış ve CD4 T lenfositi sayısı <300 hücre/mm^3 olan hastalarda CD T lenfositi sayımının 6 ayda bir ve 300-500 hücre/mm^3 olan hastalarda, yılda bir kez yapılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfositi sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm^3 olan hastalar için CD4 T lenfositi izlemi ise isteğe bağlıdır. Ancak hastanın klinik durumunda, CD4 T lenfositi sayısını azaltabilecek ve fırsatçı enfeksiyonlar için profilaksi başlamayı gerektirecek bir değişiklik olduğunda CD4 T lenfositi sayısı daha sık izlenmelidir. Antiretroviral tedavi almakta iken viral baskılanma sağlanamayan hastalarda, her 3-6 ayda bir CD4 T lenfositi sayısı izlenmelidir.

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

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

Rutin laboratuvar testleri ve eşlik eden hastalıkların izlenmesi

HIV ile enfekte bireyde, HIV enfeksiyonuna eşlik eden başka tıbbi durumların veya hastalıkların bulunması, HIV enfeksiyonunun yönetimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonunun izleminde eşlik eden diğer hastalıkların da düzenli olarak izlenmesi, HIV enfeksiyonunun başarıyla yönetilmesinde önemli bir unsurdur. Ayrıca, antiretroviral tedavi başlandıktan 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 hastalarda CD T lenfositi sayımının, CD T lenfositi <300 hücre/mm^3 olanlarda 6 ayda bir, 300-500 hücre/mm^3 olanlarda ise yılda bir kez yapılması önerilir. Virolojik baskılanma sağlanmış ve en az iki yıl boyunca CD4 T lenfositi sayısı sürekli olarak >500 hücre/mm^3 olan hastalar için CD4 T lenfositi 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.

[a]ART başlandıktan 4-8 (tercihen 4) 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.

[b]İlaç 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.

[c]ART 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.

[d]Bir 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, HCO3, Cl, kan üre azotu ve kreatinin	6 ayda bir	ART başlandıktan veya değiştirildikten 4-8 hafta sonra istenir.
Diyabet	Serum glikozu (tercihen açlık)	12 ayda bir	Açlık kan glikozu 100-125 mg/dL seviyelerinde ise, oral glikoz tolerans testi/HbA1C düşünün.
Kardiyovasküler hastalık	Kan basıncı	Yılda bir	
	EKG	Gerektiğinde	
	Framingham, DAD veya SCORE-2 skorlaması gibi bir sistemle risk değerlendirmesi	Yılda bir	KVH olmayan 40 yaşın üzerindeki tüm erkek ve 50 yaşın üzerindeki tüm kadın olgularda
Lipit profili	Total kolesterol, LDL, HDL, TG	Yılda bir	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	Hepatotoksik ilaç alan veya başlanacak olan hastalarda daha 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 veya HCV ile koenfekte tüm sirotik hastalarda hepatoselüler kanser taraması yapılmalıdır.
Renal hastalık	Risk değerlendirmesi	Yılda bir	Hipertansiyon, diyabet, KVH, aile öyküsü, viral hepatitler, CD4 T lenfositi sayısının düşük olması, ileri yaş, sigara ve eşzamanlı nefrotoksik ilaçların kullanımı gibi risk faktörleri varsa izlem daha sık olmalı.

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 Spirometride ciddi solunum zorluğu varsa, kalp yetmezliğini ve/veya pulmoner hipertansiyonu ekarte etmek için EKO yapılmalıdır.
	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 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 steroit 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	50-74 yaş arasındaki kadınlar
	Servikal PAP sürüntü testi veya likit temelli sitoloji	1-3 yılda bir	21 yıldan uzun süredir HIV pozitif olan kadınlarda veya ilk cinsel ilişkiden sonraki 1 yıl içinde yapılması önerilir.
	Rektal muayene ve anoskopi	1-3 yılda bir	Erkekle 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 veya endikasyon varsa	Risk yüksek olduğunda daha sık tarama önerilir.
	CYBE tarama	12 ayda bir veya endikasyon varsa	Risk yüksek olduğunda ve hamilelik sırasında tarama önerilir.
Viral hepatitler	HAV	Endikasyon varsa	Risk altında ise tarama (örn. erkekle seks yapan erkek), bağışıklığı olmayanlara aşılama önerilir
	HCV (Anti HCV, endikasyonu varsa HCV RNA[f])		Riskli davranış varsa (örn., erkekle seks yapan erkek, damar içi ilaç bağımlılığı, cezaevinde bulunma öyküsü, perkütan/ parenteral temas riski olan kişiler) ve epidemiyolojiye bağlı olarak daha sık izlem önerilir. Anti HCV pozitif saptanması veya akut enfeksiyon şüphesi varsa HCV-RNA istenir.
	HBV (HBsAg, Anti HBs, Anti HBc total)		Risk devam ediyorsa yıllık tarama; bağışık olmayanlara aşılama önerilir. Aşıya cevapsız olanlarda TDF veya TAF içeren ART kullanılır. HCV'ye doğrudan etkili antiviral tedavi başlamadan önce de istenir.[g]
	HDV		HBsAg pozitif olan tüm kişiler HDV koenfeksiyonu yönünden taranmalıdır.
	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 imkânlara bağlı olarak TDT/IGRA istenmelidir. Bununla birlikte, her ikisi de kullanılacaksa TDT'den önce IGRA yapılmalıdır. IGRA TDT'den sonra yapıldığı takdirde yanlış pozitif sonuç elde edilebilir.
	TDT		
	Seçilmiş yüksek riskli toplumlarda IGRA (mümkün ise)		
Kriptokok	Kriptokok antijeni (mümkünse)		CD4 T lenfositi sayısı <100 hücre/mm^3 olan kişilerde serumda kriptokok antijeni ile tarama önerilir.

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

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

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

[d]Bazı uzmanlar, tüm bireylerde proteinüri için tarama testi olarak idrarda albümin/kreatinin oranını veya idrarda protein/kreatinin oranını önermektedir. İdrarde albümin/kreatinin oranı glomerüler hastalığın göstergesidir; diyabetli hastalarda istenmelidir. İdrarda protein/kreatinin oranı tübüler hasarın göstergesidir; antiretroviral ilaçların toksisitesini ortaya koymak için kullanılır.

[e]DEXA 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 glukokortikoit kullanımı (3 aydan daha uzun süre boyunca en az 5 mg/gün prednizolon)

[f]HCV antikoru, yeni HCV enfeksiyonu (son altı ay içinde bulaş) veya ileri düzeyde immün yetmezliği (CD4 T lenfositi sayısı <100 hücre/mm^3) 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.

[g]İnterferon 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. 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.

4. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:80-84.

5. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults.2015 .
Bağlantı için tıklayın. (Erişim 22 Ekim 2021)

6. British HIV Association guidelines for the sexual & reproductive health of people living with HIV. 2017
Bağlantı için tıklayın. (Erişim 22 Ekim 2021)

7.Clinical considerations for <shingrix use in immunocompromised adults aged ≥19 years. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 10 Kasım 2024)

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. EACS Guidelines, Version 12.0, October 2023. European AIDS Clinical Society Bağlantı için tıklayın. (Erişim 23 Aralık 2023)

12. EİYS Hasta İzlem Formu. Bağlantı için tıklayın.

13. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts >=300 cells/μL and HIV-1 suppression? Clin Infect Dis. 2013;56(9):1340-3.

14. 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.

15. 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.

16. Global Tuberculosis Report Geneva: World Health Organization;2015. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 22 Ekim 2021)

17. 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 10 Kasım 2024)

18. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Ağustos 2023)

19. 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

20. 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.

21. 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)

22. 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.

23. 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

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

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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

31. 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.

32. National Foundation for Infectious Diseases. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 23 Aralık 2023)

33. 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

34. 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.

35. 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.

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

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Trouplin 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.

41. Vaccination. EACS Guidelines 2017. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 14 Eylül 2018)

42. 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

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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 öncesi ve sonrası danışmanlık ve eğitim hizmeti almalıdırlar. Test sonuçları, danışanın psikolojik durumu göz önüne alınarak mümkün olan en kısa sürede verilmelidir.

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

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 korunulabileceği, sosyal

ilişkilerle bulaşmayacağı, tedavinin detayları, ilaçların doz atlamadan verilen saate uygun kullanılma zorunluluğu ve doktor kontrollerinin aksatılmaması gerektiği 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 vizit içinde tedavinin başlanmasıdır. Tedaviye uyumun ciddi düzeyde sorun yaratabileceği kişilerde virüs bulaşını engelleyebileceği için tercih edilebilir. 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 yedi gün 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'ye başlama zamanında 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 lenfositi sayısından bağımsız olarak ART başlanması mutlaka önerilmektedir. Antiretroviral tedaviye, viral replikasyonun hızla baskılanmasını sağlamak, dolayısıyla bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasını bir an önce başlatmak ve hastanın tedaviye bağlılığını artırmak 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, bir ya da iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya INSTI veya iki NRTI ilaçtan oluşan omurgaya NNRTI grubunda yer alan ilaçlardan birinin eklenmesi ile oluşturulmaktadır. Önerilen NRTI omurgası ABC/3TC veya tenofovir (TDF veya TAF) ile FTC'den oluşmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan veriler ışığında, ilk kez tedaviye başlanacak kişilerde DTG/3TC ikili tedavi rejimi de etkinlik ve güvenlilik açısından birinci seçenekler arasında bulunmaktadır. Önerilen rejimler Tablo 4.1'de, bu amaçla kullanılmak üzere Türkiye'de bulunan ARV ilaçlar ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Tablo 4.3 ise ilaçları yutma güçlüğü olan kişilerde ve küçük çocuklarda antiretroviral ilaçları ağızdan almayı kolaylaştıracak yöntemleri içermektedir.

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. Tüberküloz ve kriptokok menenjiti olan hastalarda ART'ye en uygun başlama zamanı için ilgili bölümlere bakılması önerilir.

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 lenfositi 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 antiretroviral kullanmamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak antiretroviral tedavi 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[c] veya TDF/FTC/EVG/c[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 lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir. PPI kontrendikedir. H2 antagonistleri, RPV'den12 saat önce ve 4 saat sonra alınabilir.	Yemekle
RAL[b] + DRV/c[e] veya DRV/r[e]	RAL 400 mg, Günde iki defa1 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 lenfositi 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.

*[a]ABC, 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.*

[b]Bu kombinasyon HBsAg negatif olgularda kullanılabilir.

[c]TDF 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.

** DTG/3TC sabit dozlu kombinasyon ülkemizde ruhsatlandırma aşamasındadır.*

*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.*

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

[e]Bir çalışmada, birikimli DRV kullanımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirilmiştir.

[f]EFV intihar girişimi öyküsü veya mental hastalık varsa önerilmez; HIV-2'ye ve HIV-1 O grubu suşlara

karşı etkili değildir.

[g]PPI 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 aşılmaması ve PPI'nin ATV/r alınmadan 12 saat önce alınması önerilir. H2 antagonistleri ATV'den 12 saat önce veya 4 saat sonra alınabilir.

[h]ATV/r ve ATV/c ile potansiyel böbrek toksisitesi.

Tablo 4.2. 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
	ZDV, 50 mg / 200 ml	Retrovir süspansiyon
NNRTI	EFV, 600 mg	Stocrin tablet
	RPV, 25 mg	Edurant tablet
	NVP, 200 mg	Viramune tablet
PI	DRV, 400 mg ve 600 mg	Prezista tablet
	LPV/r, 200/50 mg	Kaletra tablet
	RTV, 100 mg	Norvir tablet
INSTI	RAL, 400 mg	Isentress tablet
	TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg	Stribild tablet
	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg	Genvoya tablet
	DTG, 50 mg ve DTG, 25 mg	Tivicay tablet
	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg	Triumeq tablet
	TAF/FTC/BIC 25/200/500 mg	Biktarvy tablet
	CAB 30 mg tablet	Vocabria tablet*
	CAB+RPV, 600 mg + 900 mg flk	Vocabria flk* + Rekambys flk*
CCR5 antagonisti	Maraviroc 150/300mg tablet	Celsentri

** Vocabria tablet ve flk ve Rekambys flk hâlihazırda ruhsatlandırma aşamasındadır.*

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; BIC, biktegravir; CAB, kabotegravir; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG/c, elvitegravir/kobisistat; FTC, emtrisitabin; INSTI, entagraz ipçik transfer inhibitörleri; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NVP, nevirapin, PI, protez inhibitörleri; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; RTV, ritonavir; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin.

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar			
Antiretroviraller	**Ticari isimler**	**Tabletler/Kapsüller**	**Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer**
Abakavir	Ziagen	Tabletler ezilip az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırılıp hemen alınmalıdır.	Oral Solüsyon
			· Oral solüsyon ve tablet dozları aynıdır.
Abakavir + Lamivudin	Kivexa Epzicom	Abakavir ve lamivudinin ayrı solüsyonları bulunduğundan tabletler ezilmemelidir.	Oral Solüsyon
		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Abakavir ve lamivudinin ayrı solüsyon formları mevcuttur.
Abakavir + Lamivudin +	Trizivir	Abakavir, lamivudin ve zidovudinin ayrı solüsyonları bulunduğundan tabletler ezilmemelidir.	Oral Solüsyon
Zidovudin		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Abakavir, lamivudin ve zidovudinin ayrı solüsyon formları mevcuttur.
Albuvirtit	Aikening	Uygulanabilir değil	İnfüzyon için Toz
			· Damar içine infüzyon için
Atazanavir	Reyataz	Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır. Kapsülleri açmayınız.	Oral Toz
			· Elma sosu veya yoğurt gibi gıdalarla karıştırılması tercih edilir.
			· Bardaktan içebilen bebekler için süt, mama veya su ile karıştırılıp kullanılabilir.
			· Bardaktan içemeyen veya katı gıda yiyemeyen altı aylıktan küçük bebeklere mama ile karıştırılıp şırınga ile verilebilir. Biberon ile verilmesi önerilmez; çünkü bu durumda tam doz alınamayabilir.
Atazanavir +	Evotaz	Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı ve ezilmemelidir	
Kobisistat		.	
Biktegravir + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Biktarvy	Tabletler, acı tadı nedeniyle ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.	
		Tabletler ikiye bölünüp kullanılabilir; ancak bunun için ikisinin arka arkaya ya da yaklaşık 10 dakika içinde yutulması gerekir. Bir klinik çalışmada, tabletin su içinde eritilmesi halinde biktegravirin biyoyararlanımında ılımlı bir artış, tenofovirin biyoyararlanımında ılımlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Tabletin ezilmesi ve elma sosuyla birlikte alınması halinde emtrisitabin ve tenofovirin biyoyararlanımının azaldığı belirlenmiştir. Eğer tablet bütün halinde yutulamıyorsa su içinde eritilmeli ve hemen alınmalıdır; tabletin ezilmesi önerilmez.	
		[Hocqueloux L, et al, J Antimicrob Chemother, 2022;	
		78(1):161-168.]	
Kabotegravir	Vocabria	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	Uzamış Salınımlı Süspansiyonlar
	Apretude	[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Kas içine enjeksiyon için
Kabotegravir + Rilpivirin	Vocabria + Rekambys;	Uygulanabilir değil	Uzamış Salınımlı Süspansiyonlar
(Uzun Etkili)	Cabenuva		· Kas içine enjeksiyon için
Kobisistat	Tybost	Tabletler çiğnenmemeli ve ezilmemelidir.	
Darunavir	Prezista	Tabletler ezilip, az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonar hemen alınmalıdır.	Oral Solüsyon
		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Dozlar oral süspansiyon ve tablet dozları ile aynıdır.
Darunavir + Kobisistat	Prezcobix Rezolsta	Ürünün Avrupa etiketinde tabletlerin, tablet kesici kullanılarak ikiye bölündükten sonra hemen alınması gerektiği belirtilmektedir.	
		DRV/c/FTC/TAF (Symtuza) içeren sabit dozlu kombinasyon tabletlerinin ezilmesi, DRV/c farmakokinetiği üzerinde önemli bir etki göstermemektedir. [Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;	
		8(4):541-548.]	
Nebileceğini ve			
Antiretroviraller	İcari İsimler	Tabletler/Kapsüller	Oral y veya Toz veya Diğer

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar			
Darunavir + Kobisistat + Emtrisitabin +	Symtuza	Ürünün Avrupa etiketi, tabletlerin ezilmemesi gerektiğini belirtmektedir.	
Tenofovir alafenamit		Ürünün Amerika etiketi, Symtuza tabletlerinin bir tablet kesici kullanılarak ikiye bölünmesinin ardından hemen kullanılması gerektiğini belirtmektedir.	
		Symtuza tabletlerinin ezilmesinin, darunavir, kobisistat veya emtrisitabin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. TAF'nin eğri altındaki alanında %19 azalma olsa da bunun klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.	
		[Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;	
		8(4):541-548.]	
Dolutegravir	Tivicay	Tabletler ikiye bölünerek ya da ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra hemen alınmalıdır.	Dağılabilir Tabletler
		[EACS Kılavuzu, sürüm 11.1, 2022]	· Dağılabilir tabletlerin ve film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı birbirinden farklıdır ve bu tabletler miligram düzeyinde eşdeğer değildir. Örneğin, dağılabilir tabletlerin erişkin dozu 30 mg, film kaplı tabletlerin dozu 50 mg'dir.
			.
Dolutegravir + Abakavir + Lamivudin	Triumeq	Tabletler ikiye bölünerek ya da ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra hemen alınmalıdır.	Oral Süspansiyon için Dağılabilir Tabletler
		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Dağılabilir tabletlerdeki dolutegravir ile film kaplı tabletlerdeki dolutegravirin biyoyararlanımı karşılaştırılabilir değildir. Bu nedenle, bu iki form eşdeğer şekilde birbirinin yerine kullanılamaz.
		Ezilmiş tabletlerin suda eritildikten sonra kullanılması halinde dolutegravirin eğri altındaki alanında %26 artış olmakla beraber, bunun, abakavir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.	
		Ezilmiş tabletlerin enteral beslenme ile birlikte alınması abakavirin Cmax değerini %17 düşürmekle beraber, bunun, dolutegravir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. [Roskam-Kwint M, et al, J Antimicrob Chemother,	
		2018, 73(9):2430-2434.]	
Dolutegravir + Lamivudin	Dovato	Dovato tabletlerine ilişkin bir veri bulunmamakla birlikte, etkileri Triumeq tablette gözlenenlere benzer olabilir.	
		Triumeq tabletleri (dolutegravir, abakavir, lamivudin) ezilip su içinde eritildiğinde, dolutegravirin eğri altındaki alanının %26 arttığı, lamivudin üzerinde ise anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.	
		Ezilmiş Triumeq tabletlerinin enteral beslenme ile birlikte kullanılmasının, dolutegravir veya lamivudin üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. [Roskam-Kwint M, et al, J	
		Antimicrob Chemother, 2018, 73(9):2430-2434.]	
Dolutegravir +	Juluca	Tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemeli, bütün olarak yutulmalıdır.	
Rilpivirin			
Doravirin	Pifeltro	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	
Doravirin + Lamivudin +	Delstrigo	Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.	
Tenofovir disoproksil fumarat			
Efavirenz	Jenerik versiyonları mevcuttur.	Tabletler, kolay yutulabilmeleri için bölünebilir.	
		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	
		Kapsüller açılarak, kapsül içeriği az miktarda gıdanın üzerine serpilerek alınabilir.	
		.	

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar			
Efavirenz + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Jenerik versiyonları mevcuttur.	Tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır. Efavirenz ve emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat tabletleri gıdalar veya sıvılar içinde alınabildiklerinden, bunların ayrı ayrı kullanılması önerilir.	
Antiretroviraller	Ticari İsimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Elvitegravir + Kobisistat + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Genvoya	Tadının acı olması nedeniyle tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.	
		Tabletler ikiye bölünüp, parçalar birbiri ardına alınabilir; tüm dozun hemen alındığından emin olunmalıdır.	
		Bir başka seçenek de tabletlerin su içinde eritilip (bir tablet için 120 ml su) hemen tüketilmesidir. Tabletlerin su içinde eritilmesinin, elvitegravir, emtrisitabin veya tenofovir alafenamit konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. [Andrade A, et al, AIDS Res Hum Retroviruses. 2023; 39(1):38-43.]. Sabit dozlu kombinasyon tabletleri (EVG/c/FTC/TDF veya DRV/c/FTC/TAF) konusunda elde edilen veriler, tabletlerin ezilmesinin, EVG/c [Jongbloed-de Hoon M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017, 74(5):571-574.] ve FTC/TAF farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini [Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019; 8(4):541-548.] ortaya koymuştur. Tabletin ezilmesinin tenofovirin biyoyararlanımını %20 azalttığı gösterilmişse de, bunun, klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir.	
Elvitegravir + Kobisistat + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Stribild	Tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.	
		Ürün etiketinde tabletlerin ezilmemesi önerilse de, ezilerek su içinde çözülen tabletlerin ağızdan kullanılması durumunda tablet bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir etki görülmediği bildirilmiştir. [Jongbloed-de Hoon M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017, 74(5):571 574.]	
Emtrisitabin	Emtriva	Kapsüller açılıp, kapsül içeriği en az 30 ml su içinde eritilebilir.	Oral Solüsyon için Toz
		[EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	· Oral solüsyon ve kapsüller biyoeşdeğer DEĞİLDİR.
			· Bu toz 460 µmol/ml Na+ içerir.
Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Descovy	Tadının acı olması nedeniyle tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.	
		Tabletler ikiye bölünüp, parçalar birbiri ardına alınabilir; tüm dozun hemen alındığından emin olunmalıdır.	
		Ürün bilgisinde tabletlerin ezilmesi önerilmese de, DRV/c/TAF/FTC (Symtuza) içeren sabit dozlu kombinasyon tableti konusunda elde edilen veriler, tabletlerin ezilmesinin, FTC/TAF farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Ezilme, tenofovirin biyoyararlanımında %20 azalmaya neden olsa da, bunun, anlamlı bir etki yaratmayacağı düşünülmektedir. [Brown K, et al, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;	
		8(4):541-548.]	
Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarat	Truvada	Tabletler en az 100 ml su veya portakal suyu içinde eritilip hemen alınabilir.	
Etravirin	Intelence	Tabletler 5 ml su veya en azından üzerini kaplayacak kadar sıvı içine atılıp iyice karıştırıldıktan sonra alınabilir. İstenirse daha çok su veya portakal suyu veya süt eklenebilir (tabletleri, üzerine su eklemeden portakal suyu veya sütün içine atmayınız). Hazırlanan karışım hemen içilmeli ve tam dozun alındığından emin olmak için bardak birkaç kez çalkalanıp içindeki sıvı tam içilmelidir.	
		.	

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar			
Fostemsavir	Rukobia	Uzamış salınımlı tablet tam olarak suyla alınmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir.	
Ibalizumab-uiyk	Trogarzo	Uygulanabilir değil	IV Konsantre
			· Sulandırım ve infüzyon için
Antiretroviraller	Ticari İsimler	Tabletler/Kapsüller	Oral Solüsyon veya Toz veya Diğer
Lamivudin	Epivir	Tabletler ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı içine eklenip hemen tüketilmelidir.	Oral Solüsyon
			· Oral solüsyon ve tabletlerin dozu aynıdır.
			· 1g/5ml sukroz içerir.
			· Sorbitol, lamivudin solüsyonunun biyoyararlanımını doza bağımlı olacak şekilde ve anlamlı ölçüde azaltır. [Adkison KK, et al, Clin Pharmacol Ther. 2018; 103(3):402-408.]
Lamivudin + Zidovudin	Combivir	Tabletler ezilerek az miktarda yumuşak gıda veya sıvı içine eklenip hemen tüketilmelidir.	Oral Solüsyon
			· Lamivudin ve zidovudinin ayrı oral solüsyonları mevcuttur.
Lenakapavir	Sunlenca	Lenakapavir emiliminin etkileri incelenmediğinden, tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	Enjeksiyon için Solüsyon
			· Deri altına enjeksiyon için
Lopinavir	Kaletra	Tabletler tam olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir.	Oral Solüsyon
			· Oral solüsyon ve tabletlerin dozları aynıdır.
			· 153 mg/ml propilen glikol ve alkol (%42) içerir.
			· Geçimsizlik olasılığı nedeniyle poliüretan besleme tüpleri ile kullanılmamalıdır. Bunun yerine etanol ve propilen glikol ile geçimli olan silikon ve polivinil klorit (PVC) gibi besleme tüpleri kullanılabilir.
Maravirok	Celsentri Selzentry	Farmakokinetik veri bulunmamaktadır. Tabletlerin ezilmesinin, biyoyararlanım üzerinde olumsuz bir etkisi olması beklenmemektedir.	Oral Solüsyon
		[EACS Guidelines, version 12.0, 2023]	· Oral solüsyon ve tabletlerin dozları aynıdır.
Nevirapin	Viramune Viramume XR	Tabletler ezilerek su içinde eritilebilir; ancak bu durumda uzamış salınım etkisi ortadan kalkacaktır.	Oral Süspansiyon
		Uzamış salınım etkisinin kaybolduğu durumda, vücut ağırlığı fazla (≥90 kg) olan kişilerde günde iki kez kullanılması önerilir; çünkü bu tür kişilerde nevirapin 400 mg günde bir kez kullanıldığında plazma konsantrasyonu eşiğin altında kalabilir.	· Viramune tabletlerinin ve oral süspansiyonun 200 mg düzeyine kadar olan dozlarının biyoyararlanımı benzerdir ve birbirlerinin yerine kullanılabilir.
		[EACS Guidelines, version 12.0, 2023]	· 150 mg/ml sükroz ve 162 mg/ml sorbitol içerir.
Raltegravir	Isentress	Film kaplı tabletler, farmakokinetik profillerinde değişiklik olabileceğinden, çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	Oral Süspansiyon için Granüller
		Ürün bilgisinde tabletlerin ezilmemesi önerilse de, ilaç ezilip 60 ml ılık suda eritildikten sonra gastrostomi tüpünden verildiğinde, raltegravirin emiliminin bozulmadığı gözlenmiştir. [Sandkovsky U, et al.	· Isentress oral süspansiyon, Isentress film kaplı tabletler ile biyoeşdeğer DEĞİLDİR.
		Pharmacotherapy, 2012, 32(2):142-7.]	· Tek kullanımlık her bir saşede 100 mg raltegravir bulunur. Granüller, 10 ml su içinde sulandırıldığında son konsantrasyon 10 mg/ml olacaktır. Bu doz, karışım hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde ağızdan alınmalıdır.
			· Her saşede yaklaşık 0,5 mg fruktoz, 1,5 mg sorbitol ve 4,7 mg sükroz bulunur.
			Çiğnenebilir Tabletler
			· Isentress çiğnenebilir tabletleri Isentress film kaplı tabletler ile biyoeşdeğer DEĞİLDİR.
			· Bütün olarak çiğnenebilir veya yutulabilir.
			· Maksimum doz günde iki kez 300 mg'dir.

Tablo 4.3 Yutma Güçlüğü Olanlarda Antiretroviral Formülasyonlar			
Rilpivirin	Edurant	Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Rilpivirin, geniş bir pH aralığında su içinde çözünmeyen bir maddedir.	Oral Süspansiyon için Dağılabilir Tabletler Rilpivirin dağılabilir tabletleri ile film kaplı tabletleri birbirine benzer değildir ve birbirinin yerine KULLANILAMAZ. .
Rilpivirin + Emtrisitabin + Tenofovir alafenamit	Odefsey	Acı tadı nedeniyle tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	
Rilpivirin + Emtrisitabin + Tenofovir disoproksil fumarate	Complera Eviplera	Emilim bozulabileceğinden, tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.	
Ritonavir	Norvir	Tabletler bütün olarak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir.	Oral Süspansiyon için Toz · Gıdalarla veya sıvılarla karıştırılabilir. · Saşenin tüm içeriği az miktarda yumuşak gıdanın üzerine dökülebilir veya 9,4 ml sıvı (su, çikolatalı süt veya bebek maması); bu sulandırımın son konsantrasyonu 10 mg/ml olacaktır. · Toz gıda veya sıvı ile karıştırıldıktan sonra 2 saat içinde tüketilmelidir. · Su ile karıştırıldıktan sonra besleme tüpü aracılığıyla verilebilir.
Tenofovir disoproksil fumarat	Viread	Granül/toz formu mevcut değilse, tabletler en az 100 ml su, portakal suyu veya üzüm suyu içinde eritilebilir.	Granüller/Toz · Viread granülleri/tozu bir kap içinde, çiğneme gerektirmeyen yumuşak bir gıda (yoğurt, elma sosu veya bebek maması) ile karıştırılmalıdır. · Bir tam dolu ölçek granül için bir yemek kaşığı (15 ml) yumuşak besin maddesi kullanılmalıdır. · Oral toz bir kap içinde 57-113 gram yumuşak besin maddesi ile karıştırılmalıdır. · Hazırlanan karışımın tamamı hemen tüketilmelidir. · Viread granülleri/tozu sıvılarla karıştırılmamalıdır.
Zidovudin	Retrovir	Acı tadı nedeniyle kapsüller açılmamalıdır. Zidovudinin solüsyon formu bulunmaktadır. [EACS Kılavuzu, sürüm 12.0, 2023]	Oral Solüsyon · Oral solüsyon ve kapsüllerin dozu aynıdır. IV Konsantre · Sulandırım ve infüzyon için.
c, kobisistat; DRV, darunavir; FTC, emtrisitabin; TAF, tenofovir alafenamit			
University of Liveerpool ARV Drug Interactions sitesinden doğrudan çevrilerek alınmıştır. Erişim: https://www.hiv-druginteractions.org/site_updates/245.			

Primer HIV enfeksiyonunda tedavi

Primer HIV enfeksiyonu,

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

Primer HIV enfeksiyonunun sınıflanması

» Akut enfeksiyon: Serum veya plazmada HIV antikoru olmadan p24 antijeni ve/veya HIV-RNA saptanmasıdır.
» Yeni enfeksiyon: HIV antikoru saptanır; enfeksiyondan sonraki ilk 6 aylık süreyi kapsar.

Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı

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

» Akut enfeksiyon,
» Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması,
» Nörolojik hastalık bulunması,
» ≥ 50 yaş ve
» CD4 T lenfositi sayısının <350 hücre/mm^3 olması.

Primer HIV enfeksiyonu saptandıktan sonra kısa süre içerisinde CD4 T lenfositi sayısı <500 hücre/mm^3 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 lenfositi 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 lenfositi 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 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 tübülopati 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 taşıyan bireylerde veya daha önce NRTI temelli rejim altında virolojik başarısızlık saptanan kişilerde düşük genetik bariyerli tek tablet INSTI (EVG içeren tek tabletli formülasyon gibi) rejimleri uygun değildir.

» Temel olarak NRTI direnç mutasyonu taşıyan bireylerde dolutegravir veya güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü içeren rejimin kullanılması önerilmektedir.

» NRTI mutasyonları olan hastalarda, güçlendirilmiş PI rejiminden, dirence karşı düşük genetik bariyerli bir ilacı (örn., NNRTI veya raltegravir) içeren rejime geçilmesi önerilmemektedir.

» Direnç olmaması halinde sınıflar arası, ya da sınıf içi ilaç değişikliği yapılabilir.

Antiretroviral tedavi değişikliğinde dikkat edilmesi gereken temel kurallar şunlardır:

1. Hastanın kullandığı rejime ait kanıtlanmış ciddi yan etki ve/veya toksisite olmaması durumunda tedavi değişikliği önerilmez. Değişiklik yapılması 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 kullanılan kontraseptif yöntem kullanımı dikkate alınmalıdır.

4. Eşlik eden hastalıklar, koenfeksiyonlar, kullanılan diğer ilaçlar ve tolere edilirlik durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

5. Herhangi bir antiretroviral ilaç 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/FTC veya 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) DTG+3TC 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 güvenirliği 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 olmamalıdır.

3. Nihai rejimin genetik bariyeri >2 hatta >3 olmalıdır; bu nedenle DRV/r veya DTG'nin, 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 güvenirliği 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.)
5. CAB/RPV (bu rejime, virolojik açıdan baskılanmış bireylerde geçilmelidir. RPV ile ilişkili mutasyonlar olduğunda, A6/A1 tipleri ile enfeksiyon varsa, beden kitle endeksi ≥33000 kg/m2 ise ya da TÖP amacıyla CAB kullanma öyküsü varsa bu rejim başarısız olabilir)

Monoterapide 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 ya da ortadan kaldırmak, eşlik eden durumların uygun tedavisini sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak 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. Ulaşılması 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 kopyal/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 yükle 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, tercihen 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

TDF/FTC + DTG

TDF/FTC+ 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

TDF/FTC + DTG

TAF/FTC/BIC

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

DTG + MVC (R5 tropik virüs ise)

NRTI/NRTI + INSTI rejiminde başarısız olanlar

TDF/FTC + PI

TDF/FTC + DTG (100mg)

PI/r + DTG (100mg)

18. İki veya daha fazla farklı ART rejimi virolojik başarısızlık ile sonuçlanan kişilerin tedavisi özellik arz eder. Bu tür tedaviler konusunda karar verirken, 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 kollanmalıdır.

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

20. Başarılı ART'ye rağmen santral sinir sisteminde HIV replikasyonu 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.

21. Fostemsavir, ibalizumab ve lenakapavir tedaviye yanıt vermeyen olgularda araştırılan ve denenen moleküllerdir. Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ilaçların optimize edilmiş bir omurga tedavisine eklenmesi çok ilaç sınıfına dirençli olgularda düşünülebilir.

İmmünolojik başarısızlık

CD4 T lenfositi 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 lenfositi sayısının <200 hücre/mm^3 olması mortalite riskini 2,6 kat artırır. Etkin ART'nin başlanmasını takiben

CD4 T lenfositi sayıları ilk 3 ayda en hızlı olmak üzere yükselmeye başlar. Tüm enfekte kişilerin %80-85'inde tedavi başlandıktan sonra CD4 T lenfositi sayısı yükselerek >500 hücre/mm^3 düzeylerine ulaşırsa da, olguların %15-20'sinde <200 hücre/mm^3 düzeyinde kalabilir. Antiretroviral tedavinin başarılı olmasına rağmen CD4 T lenfositi düzeyinin düşük kalması, tedavi başlanmadan önceki CD4 T lenfositi düzeyinin düşük olması ve HIV enfeksiyonununun uzun süredir devam ediyor olması ile ilişkilidir. CD4 T lenfositi düzeylerinin yükselmesini sağlayan en iyi girişim, ART'ye erken dönemde başlanmasıdır.

Antiretroviral tedavi ile virolojik başarı elde edilmesine rağmen CD4 T lenfositi 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;
- Bu tip olgularda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin etkin yönetilmesi öncelikli olmalıdır. Kişiler, sigarayı bırakması için yüreklendirilmelidir;
- HIV ile ilişkili olan veya olmayan kanserler açısından dikkatli olunmalıdır;
- İnterlökin 2'nin CD4 T lenfositi düzeyini yükseltmek amacıyla kullanılması 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 lenfositi 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. Kriptokok menenjiti, dissemine *Mycobacterium avium* complex ya da *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu olan çocuklarda ART başlandıktan sonra BYYS gelişebileceği endişesi ile öncelikle fırsatçı enfeksiyonun tedavi edilmesi önerilmektedir. 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, püberte 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. Tedavi başlanmadan önce ABC kullanımı açısından HLA-B*5701 testi istenmelidir; test pozitif olanlarda alternatif tedavi seçeneği düşünülmelidir. Ergenlerde tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır. Çocuğa bakım verenin 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 menenjiti olan ART almamış çocuk ve ergenlerde öncelikle fırsatçı enfeksiyon için tedavi başlandıktan 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
- İlaca 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 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. 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 <4hafta	Yok	2 NRTI +LPV/r[b]
	≥2 kg	2 NRTI + RAL[c]
≥4 hafta	≥3kg	2 NRTI+ DTG[d]
≥2 yaş	≥14kg	2 NRTI+BIC[e]
≥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[g] veya
		2NRTI+EFV[h] veya
		2 NRTI+ LPV/r[b] veya
		2 NRTI + RAL[c]
	≥35 kg	2 NRTI +DOR[i]
≥12 yaş ve Tanner evre 1-3	Yok	2NRTI + ATV/r veya
		2NRTI + DRV/r[g] veya
		2NRTI+EFV[h] veya
		2 NRTI+ LPV/r[b] veya
		2 NRTI + RAL[c]
	≥25 kg	2 NRTI +EVG/c[j]
	≥35 kg	2 NRTI +ATV/c veya DOR[i] veya RPV[k]
	≥40 kg	2NRTI+ DRV/r[g]
≥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 dağılabilir 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.

[e]BIC, yalnızca BIC/FTC/TAF içeren bir sabit dozlu kombinasyon tabletinin parçası olarak mevcuttur; bu tablet, ≥14 kg ağırlığındaki çocuklar için tercih edilen rejim olarak önerilir.

[f]NVP, CD4 T hücresi sayısı >250/mm³ olan postpubertal kızlarda yararı zararından fazla olmadıkça kullanılmamalıdır. FDA tarafından ≥15 günlük bebeklerde kullanımı onaylanmıştır.

[g]DRV yalnızca ≥10kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmalıdır. Günde bir kez uygulanabilen ve daha iyi tolere edilen başka ilaçlar da bulunduğundan, 6 yaş ile <12 yaş arası ve >25 kg ağırlığındaki çocuklar için alternatif ilaç kombinasyonu olarak önerilmektedir. DRV/r, ≥12 yaş ve ≥40 kg ağırlığında, cinsel açıdan olgun olmayan ergenlerde günde bir kez uygulanabilir (Tanner 1-3). DRV/r, <12 yaşında veya <40kg ağırlığındaki çocuklarda günde bir kez kullanılmamalıdır.

[h]EFV, ≥3 aylık ve ≥3,5 kg ağırlığındaki çocuklarda lisanslıdır; ancak ≥3 ay-3 yaş çocuklarda başlangıç tedavisi olarak kullanılması önerilmez.

[i] EVG yalnızca sabit dozlu bir kombinasyon tabletinin bileşeni olarak önerilmektedir. EVG/c/FTC/TAF içeren tabletler, kobisistatın 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.

[j] DOR, pediatrik kullanım için FDA onaylı değildir. Yetişkinlerde DOR'un etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren çalışmalardan elde edilen verilere ve pediyatrik farmakokinetik çalışmalarından elde edilen erken bulgulara dayanılarak 35 kg ağırlığındaki çocuklar ve ergenler için alternatif ARV olarak önerilmektedir. DOR/3TC/TDF içeren bir SDK tableti mevcuttur.

[k]RPV, ≥12 yaşında, ağırlığı ≥ 35 kg ve viral yükü ≤100.000 kopya/mL olan ergenlere 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. Pediyatrik 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 4.5'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Diğer ilaçlarla kombinasyonda kullanım için tercih edilen ikili NRTI omurga tedavi seçenekleri	
Yaş	ikili NRTI omurga tedavi seçenekleri
Doğumdan <1 aya kadar bebekler	ABC + (3TC / FTC)[a]
	ZDV + (3TC / FTC)[b]
≥1 ay ile <2 yaş	ABC + (3TC / FTC)[a]
≥ 2yaş ile Tanner 1-3	ABC + (3TC / FTC)[a]
	FTC/TAF[c] (≥35 kg ve PI temelli tedavi alanlar için)
≥12 yaş ve Tanner 4-5	Erişkin hastalar için önerilen tedavi rejimi

[a]*ABC, yenidoğanlarda ve <3 aylık bebeklerde kullanım için FDA tarafından onaylanmamıştır.*

[b] *3TC/ZDV içeren sabit dozlu kombinasyon tableti ≥30 kg çocuklarda kullanım için mevcuttur.*

[c]*FTC+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) erg 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, ergenin ihtiyaçları ve tercihleri doğrultusunda yapılmalıdır. Ergenler, üreme sağlığı, doğum kontrolü yöntemleri, güvenli cinsel yaşam, cinsel yolla bulaşabilen diğer hastalıklar ve temas öncesi ve sonrası profilaksi konusunda bilgilendirilmelidir. Son yıllarda, ergenlere 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. HIV ile enfekte ergenler mevcut tüm hormonal kontraseptif yöntemlerini kullanabilir; ancak hormonal kontraseptifler ile ARV ilaçlar arasındaki etkileşimler dikkate alınmalıdır. HIV ile enfekte ergenlerde, HIV ile temas etmiş ancak enfekte olmamış ergenlere göre intihar girişiminin yüksek olduğunu gösteren mevcut çalışmalar nedeniyle, bu yaş grubundaki hastaların sağlık hizmetine psikososyal destek muhakkak dâhil edilmelidir.

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 belirtilmektedir.

Yakın zamandaki yeniliklerden bir diğeri de ergen 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 önerilmesidir.

İlk uzun etkili enjekte edilebilir ART rejimi (kabotegravir ve rilpivirin), viral olarak baskılanmış ≥12 yaş ve ≥35 kg ağırlığındaki ergenlerde kullanım için yakın zamanda onaylanmıştır. Ancak ergenlerde kullanıma ilişkin veriler sınırlıdır.

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 lenfositi sayısı >250 hücre/mm^3 olan ergen kız ve >400/mm^3 olan ergen erkeklerde başlangıç tedavisinde NVP kullanımı ölümcül olabilen hepatotoksisite riski sebebi ile önerilmemektedir.

ABC, FDA tarafından zamanında doğan yenidoğanlarda ve <3 aylık bebeklerde kullanım için onaylanmamıştır. IMPAACT P1106 çalışmasından ve iki gözlemsel gruptan elde edilen son veriler, <3 aylıkken başlandığında bebeklerde ABC'nin güvenliği konusunda güven sağlamıştır. ABC başlanmadan önce HLA-B 5701 alel testinin negatif olması gerekir. ≥25 kg ağırlığındaki çocuklarda kullanılmak üzere ABC/3TC içeren bir SDK bulunmaktadır.

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. Uzaktan yüz yüze temasa izin veren teletıp uygulaması, ART uyumunu desteklemek ve ev ortamında doğrudan gözlemli tedaviyi yürütmek için yeni fırsatlar sağlamaktadır. 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 lenfositi 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, BYYS gelişmesi açısından eğilimi artırır. Hücresel 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 lenfositi sayısının düşmesi, HIV RNA düzeyinin artması veya klinik kötüleşme durumunda tedavi rejiminin etkili olmadığına karar verilir ve tedavi değiştirilir. İlaca 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 4.6'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. 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 lenfositi yüzdesi <%15 (immün kategori 3) olan hastalarda % 5 ek düşüş olması • Mutlak CD4+ T lenfositi 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]

[a]Tedavide değişiklik yapılmadan önce ölçümler bir hafta ara ile en az iki kez tekrarlanmalıdır.

[b]İmmünolojik 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 başlandıktan 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 lenfositi 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 lenfositi değerleri kullanılmalıdır.

Antiretroviral tedavi başlandıktan 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 ilaçladır. 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 4.7 - 4.11'de 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 almıyor olması herhangi bir etkileşim olmadığı anlamına gelmemektedir.

Tablo işaretleri

- ↑ *DEA düzeyinde yükselme*
- ↓ *DEA düzeyinde azalma*
- ↑ *ARV düzeyinde yükselme*
- ↓ *ARV düzeyinde azalma*
- x *Birlikte kullanım önerilmemektedir.*
- *A* *tenofovir alafenamit;*
- *D* *tenofovir disoproksil fumarat.*
- * *QT aralığında uzama*
- ** *PR aralığında uzama*

Tablo 4.7a. 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↓	↑	-
DEA	Sofosbuvir/ Ledipasvir	%6↓ %34↓ %4↓	-	-	-	-	-	%36↑ %78↑ ↑	%20↓	-	-
DEA	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voksilaprevir	↓	↓	↓	-	-	-	%22↑ %16 ↑ %171 ↑	-	%9↑ %4 ↓ %9 ↓	-
DEA	Ombitasvir/ Paritaprevir/r	-	↓↑	↓↑	↑ *	-	-	↑	%20 ↑	-	-
DEA	Glekaprevir/ Pibrentasvir	↓	↓	↓	%84↑	-	-	%205 ↑ %57 ↑ %647↑	%47↑	↑	-
DEA olmayanlar	Ribavirin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEA olmayanlar	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 4.7b. 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↓	-	-	
DEA	Sofosbuvir/ Ledipasvir	%34↑ %39↑	-	-	-	-	↑ A, D	-	↑	↑
DEA	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voksilaprevir	↑	↑	-	-	-	↑ A, D	-	↑	↑
DEA	Ombitasvir/ Paritaprevir/r	↑	%117 ↑	-	-	-	-	-	↑	↑
DEA	Glekaprevir/ Pibrentasvir	%397↑	%338↑ %146↑	-	-	-	-A %29↑, D	-	↑	↑
DEA olmayanlar	Ribavirin	-	-	-	-	-	-	x	-	↑
DEA olmayanlar	PEG interferon alfa	-	-	-	-	-	-	x	-	-

A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.
*QT aralığında uzama
xBirlikte kullanım önerilmemektedir.
Dasabuvir, adefovir, entekavir, telbivudin ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.

Tablo 4.8. 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	↑	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Sakubitril	↑	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	↑, D -A	-	↑	↑

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 4.9. 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 4.10. 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 4.11. Antiretroviral ilaçlar ile immünomodülatör, glukokortikoit, 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	↑	↑	↓	↓	↓	↑	–	–	↑	–	↑	–	–	–	–	↑A,D D	–	↑	–
	Takrolimus	↑	↑	↓	↓	↓	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Kolşisin	↑	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Glukokortikoitler	Hidrokortizon Prednizolon Metilpred-nizolon Triamsinolon	↑	↑	↓	↓	↓	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Deksameta-zon	↑↓	↑↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓	–	–	↑↓	–	↓	–	–	–	–	–	–	↓	–
Antienfektifler	Klaritromisin	↑	↑	↓	↓↑	↓	↑*	–	–	↑↑	–	↑	–	–	–	–	↑A, D	↓	↑	↑
	Rifampisin	↓	↓	%26 ↓	↓	%11- ↑ %58 ↓	%80 ↓	–	%54 ↓	↓	↓	↓	↓	↓	–	–	↓ A	%47 ↓	↓	↓
	İtrakonazol	↑↑	↑↑	↓	↓↑	%61 ↓	↑	–	–	↑	–	↑	–	–	–	–	↑A, D	–	↑	–
	Flukonazol	–	–	–	%86- ↑	%100 ↑	↑	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	↑A	%74- ↑	–	↑
	Vorikonazol	↓	↓	↓↑	↑↑	↓↑	↑	–	–	↑↑	–	↑	–	–	–	–	–	–	↑	–
Antikoagülanlar	Varfarin	↓	↓	↑↓	↑	↑↓	–	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Dabigatran	↑	↑	-	-	-	↑	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Apiksaban	↑	↑	↓	↓	↓	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Edoksaban	↑	↑	–	–	–	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Rivaroksaban	↑	↑	↓	↓	↓	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Klopidogrel	↓	↓	↑	↓	↓	–	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Prasugrel	↓	↓	–	–	–	–	–	–	↓	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Tikaglerol	↑	↑	↓	↓	↓	–	–	–	↑	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

A, tenofovir alafenamit; D, tenofovir disoproksil fumarat.
*QT aralığında uzama
Heparin, enoksaparin, dalteparin fondaparinuks ile antiretroviral ilaçlar arasında etkileşim beklenmemektedir.

Kaynaklar

1. Armenia D, Di Carlo D, Calcagno A, etal. 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-naive 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 döşe 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, Ekhart 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, & BRIGHTE 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, etal. Promising results of dolutegravir + lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Absract 458. February 13-16, 2017; Seattle, WA.

35. Orkin C, Squires KE, Molina JM, etal Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naive 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, etal 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, etal 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, etal. A randomized trial of bictegravir or dolutegravir with entricitabine 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, etal 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. Shiau 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 Pediyatrik AIDS. In: Somer A, Salman N, Yalçın I (eds). Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları 2nd ed. Istanbul: Selen Yayıncılık, 2015: 527-550.

50. Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, etal. 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

Aslıhan Candevir
İlker Devrim
Behice Kurtaran
Mehmet Serdar Kütük
Yeşim Taşova

HIV İLE ENFEKTE BİREYLERDE KONSEPSİYON VE KONTRASEPSİYON

Doğurganlık çağındaki HIV ile enfekte kadınlarla gebelikten korunma ve üreme konuları hakkında bilgilendirme, sağlık hizmetinin temel unsurlarından biridir. Bu hizmet, kadın doğum uzmanı, endokrinolog, infertilite uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları hekiminin işbirliği içinde çalışmasını gerektirmektedir. HIV enfeksiyonunun önlenmesi konusunda danışmanlık almaları, gerekli olduğunda test edilmeleri ve riskli durumlarda profilaksiden yararlanmaları sağlanmalıdır. Ayrıca, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklardan korunma konusunda da eşlere bilgi verilmelidir.

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. Doğum kontrol yönteminin etkinliğini bozabileceğinden EFV kullanımından kaçınılmalı, ayrıca kobisistat ve ritonavir ile güçlendirilmiş rejimlerin kullanımında dikkatli olunmalıdır. Güçlendirilmiş rejimler bazı kontraseptif yöntemlerle birlikte kullanılabilir. Kullanılamadığı durumlarda RIA, etkinliğinin yüksek, güvenliğinin iyi olması ve diğer ilaçlarla etkileşiminin olmaması nedeniyle tercih edilebilir. CYBE ve HIV bulaşma riski, kontrasepsiyon danışmanlığı ile birlikte dikkatlice tartışılmalıdır.

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

HIV ile enfekte bireylerde konsepsiyon

Partnerlerden biri veya her ikisi de HIV ile enfekte iken bebek sahibi olmak isteyen kişiler için, güvenli gebe kalma yaklaşımlarının kişilerin özel ihtiyaçlarına göre uyarlanabilmesi açısından bir uzmandan danışmanlık almaları önerilir.

Antiretroviral tedavi kullanan ve viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan HIV ile yaşayan kişiler cinsel ilişki yoluyla HIV enfeksiyonunu bulaştırmazlar. Partnerler, viral yükün baskılanmış olması ve ART'ye tam uyum olması durumunda, kondomsuz cinsel ilişkinin HIV bulaşma riski taşımadığı ve doğal

yolla gebe kalınabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Viral baskılanma, plazma viral yükünün, 3 ay ara ile yapılmış ardışık iki ölçümde saptanabilir düzeyin altında olması ile belgelenmelidir. Konsepsiyondan önce mutlaka CYBE yönünden tarama yapılmalı ve eşlerden herhangi birinde bir CYBE bulunması durumunda, enfeksiyon tedavi edilinceye kadar kondomsuz ilişki yoluyla gebe kalma denemelerine izin verilmemelidir. CYBE taraması ve tedavisi, her iki partnerin sağlığı ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Bununla beraber, ART kullanan kişilerde plazma viral yük ölçümünün saptanabilir düzeyin altında olması ya da TÖP kullanılması durumunda CYBE'ler HIV bulaşma riskini artırmaz.

Gebeliğin 35 yaşından genç kadınlarda 12 ay, 35 yaşından yaşlı kadınlarda 6 ay içinde doğal yollardan oluşmaması durumunda, hizmet sağlayıcılar, semen analizi de dâhil olmak üzere infertiliteyi tespit edecek kapsamlı bir inceleme yapmalıdır. HIV enfeksiyonunun ve ARV ilaçların, sperm sayısında azalma, sperm hareketliliğinde azalma, anormal sperm formlarını artırma ve semen hacmini azaltma gibi olumsuz sonuçları olabilir. HIV pozitif kişilerde kısırlık oranlarının daha yüksek olabileceğine dair bilgilere dayanılarak, infertilitenin daha erken bir dönemde araştırılması da düşünülebilir.

Serolojik açıdan benzeşik olmayan çiftlerde konsepsiyon

Gebelik girişiminde bulunmadan önce, HIV ile yaşayan eşin ART kullanıyor olması ve virolojik 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.

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.

HIV ile yaşayan partnerin virolojik baskılanma durumunun tutarsız olduğu veya bilinmediği çiftler

HIV ile yaşayan eşte viral baskılanmanın sağlanamadığı veya viral baskılanma durumunun bilinmediği durumlarda gebelik için virolojik baskılanmanın beklenmesi önerilir. Erkek eşin HIV negatif, kadının HIV pozitif olduğu durumlarda periovulatuvar dönemde evde veya bir sağlık kuruluşunda erkek partnerden alınan semen ile yardımlı döllenme, erkek eşe bulaş riskini tamamen ortadan kaldıran bir seçenektir.

Erkeğin HIV pozitif, kadının HIV negatif olduğu durumda, intrauterin inseminasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile in vitro fertilizasyon artık rutin olarak önerilmemektedir. Bu tekniklerin mevcut bağlamdaki rolü, özellikle masrafları ve teknik gereksinimleri göz önüne alındığında, belirsizdir. Yardımcı üreme teknolojileri kısırlık vakalarında kullanılmalıdır.

Tablo 5.1 Hormonal kontraseptifler ve antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimlerin özeti						
ART İlaç Sınıfı	**KHK**	**SPH**	**İmplant**	**DMPA**	**LNG-RİA**	**AK**
NRTI	Etki yok	-	Etki yok	Etki yok	-	-
NNRTI	↓Progestin		↓Progestin	↓Progestin vs. değişiklik yok	-	↓Progestin
Efavirenz	↓Etinil estradiol	-	↑ Gebelik oranı ↓Progestin	↓ Etinil estradiol vs. değişiklik yok	-	-
Nevirapin	↓ Progestin vs. değişiklik yok					
	↓ Etinil estradiol vs. değişiklik yok					
PI	↑ Progestin	↑Progestin	↑Progestin	↑ Progestin	-	-
	↓ Etinil estradiol					
CCR5 Antagonistleri	Etki yok	-	-	-	-	-
INSTI	↑ Progestin vs. değişiklik yok	-	-	-	-	-

ART, antiretroviral; AK, acil kontrasepsiyon; DMPA, depo medroksiprogesteron asetat; KHK, kombine hormonal kontrasepsiyon; INSTI, entegraz ipçik inhibitörleri; LNG-RİA, levonorgestrel rahim içi araç; NNRTI, nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; NRTI, nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri; PI, proteaz inhibitörleri; SPH, sadece progestin içeren haplar;

İki eşin de HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

İki eşin de HIV pozitif olduğu durumda, eşler ART kullanıyor ve viral yük baskılanmışsa HIV süperenfeksiyonu veya dirençli bir köken ile enfeksiyon riski ihmal edilebilir düzeydedir; kadının kondomsuz ilişki ile doğal yoldan gebe kalması mümkündür.

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 yaptırmalıdır. HIV testi üç ayda bir tekrarlanmalıdır. Partneri virolojik olarak baskılanmamış kadınlara düzenli kondom kullanımının, HIV pozitif partnerin ART rejimine tam uyumunun anneye ve dolayısıyla bebeğe HIV bulaşmasını önlemede ne kadar önemli olduğu, riskli bir temas olması durumunda da temas sonrası profilaksi kullanılabileceği anlatılmalıdır. HIV pozitif eşin ART kullanmayı reddetmesi ve korunmasız ilişkinin devam etmesi halinde kadına, temas öncesi profilaksi seçeneği sunulmalıdır. 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. Hamilelik veya emzirme döneminde akut HIV enfeksiyonu geçiren kişilerin bebeklerine HIV bulaştırma riski yüksektir. Gebelikte akut HIV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, plazmada HIV RNA düzeyine bakılmalıdır. Başlangıçta HIV testi negatif bulunan, ancak HIV edinme riski yüksek olan gebeler için üçüncü trimesterde HIV testinin tekrarlanması önerilir.

HIV pozitif partneri olan HIV negatif erkeklerin izlenmesi

HIV pozitif eşi gebe kalmaya çalışan HIV negatif erkeklere, eşi için baskılayıcı ART, TÖP ve TSP gibi HIV bulaşmasını önleme yöntemleri konusunda düzenli olarak danışmanlık verilmelidir. Eğer HIV pozitif eşin viral yükü baskılanmış değilse, HIV negatif eş için gebelik gerçekleşinceye dek her 3 ayda bir HIV testi yapılması önerilir. Pozitif partnerin virolojik olarak baskılanmış olması durumunda gebeliğin doğal yolla olabileceği konusunda eşlere bilgi verilmelidir.

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. Gebelik sırasında cinsel ilişki ile HIV negatif eşe bulaşın önlenmesi diğer önemli bir hedeftir.
İlk değerlendirme	Tüm gebe kadınlar HIV açısından doğum öncesi dönemde değerlendirilmelidir. HIV pozitif 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 pozitif tüm kadınlara, elit kontrol sağlayanlar da dâhil olmak üzere, CD4 T lenfositi 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 lenfositi sayısının <200 hücre/mm^3 olması durumunda ilk trimesterde tedaviye mutlaka başlanmalıdır.

ART alırken gebelik planlayan/gebe kalan kadın	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.
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	Gebelik boyunca ART kesinlikle kesilmemelidir. Ciddi toksisite, gebeliğe bağlı tedaviye yanıtsız hiperemezis, 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

Gebelerde antiretroviral seçiminde dikkat edilecek hususlar Tablo 5.3'te özetlenmiştir.

» 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. Bu konular ve önemi hakkında kadına bilgi verilmeli ve bu bilgilendirme her vizitte tekrarlanmalıdır.

» Her vizitte ART uyumunun değerlendirilmesinin yanı sıra, sosyal hizmetlere, ruh sağlığı ile ilişkili hizmetlere gereksinim olup olmadığı değerlendirilmeli, madde ve/veya sigara kullanımı sorgulanmalı ve bu alışkanlıklardan kurtulmak için destek gereksinimi dikkate alınmalıdır.

» Gebelikte kullanılacak ART rejimi, bu konudaki verilerin sınırlı olduğu göz önünde bulundurularak, anne ve fetüs için bilinen ve olası riskler ve yararlar değerlendirildikten sonra, klinisyen ve hastanın ortak vereceği karar ile belirlenmelidir.

» Hâlihazırda ART almakta olan ve gebelik takibi için başvuran HIV ile yaşayan kadınlar, rejimin tolere edilmesi, güvenli olması ve viral replikasyonu baskılamada etkili olması koşuluyla, mevcut ART rejimlerine devam edebilirler. Ancak her rejimin ve içeriğinin bu açıdan ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir.

» Viral yük gebeliğin 36. haftası da dâhil olmak üzere her iki ayda bir ölçülmelidir.

» Botswana çalışmasından, Amerika Birleşik Devletleri Antiretroviral Gebelik Kayıtları'ndan (Antiretroviral Pregnancy Registry – APR) elde edilen veriler ve diğer ülkelerden gelen veriler, DTG'nin nöral tüp defekti oluşturma riskinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu 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.

» Gebelikte ikili antiretroviral tedavi seçeneklerinin kullanılması önerilmez.

» Gebelikte ortaya çıkan farmakokinetik değişiklikler, ilaçların plazma seviyelerinin düşmesine neden olabilir ve dozun yükseltilmesi veya doz aralıklarının sıklaştırılması gerekebilir. Gebe kadınlarda NRTI ve NNRTI ilaçların farmakokinetiği genellikle gebe olmayan kadınlardakine benzerdir; ancak etravirin ile ilgili veriler sınırlıdır. PI ve INSTI ilaçların farmakokinetik özellikleri ise özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde daha değişkendir.

» Gebelik nedeniyle bir ART rejimine başlama, devam etme ya da rejimi değiştirme kararı verilirken, yukarıda söz edilen potansiyel etkiler, gebeliğin mümkün olduğunca erken dönemlerinde gözden geçirilmelidir. İlaç değişikliği, kullanılacak olan ilacın/rejimin gebelikte kullanımına ilişkin verilerin yetersiz olması ise, bu durum gebe kadına açıklanmalı ve onun mevcut rejimi değiştirme kararı/ istekliliği dikkate alınmalıdır.

» Klinisyenler, bu tedavi rejimlerinin kadınlar ve bebekler açısından yararları kadar olası zararları konusunda da bilinçli olmalıdır. Kadınlara, gebelikte hangi ARV ilaçlarının kullanılabildiği, 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.

» Antiretroviral tedavide ilk seçenek ve alternatif olarak önerilen 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.

» Daha önce ART kullanmış, ancak hâlihazırda kullanmayan kadınların ART rejimi seçilirken, 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 kontrolüne ilişkin seçenekler tartışılmalıdır.

» HIV ile yaşayan tüm gebe kadınlar ve gebelik planlayan doğurganlık çağındaki kadınlar, nöral tüp defekti riskini önlemek için günde en az 400 µg folik asit almalıdır.

Tablo 5.3. Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçimi	
İlk seçenek rejimler	
2 NRTI + INSTI	
ABC/3TC/DTG veya ABC/ 3TC+DTG	HLA-B*57:01 pozitif ise ABC kontrendikedir; negatif olsa da yine de aşırı duyarlılık riski açısından dikkat edilmelidir. ABC ve 3TC'nin plasentadan fetüse geçişi yüksektir. Diğer tüm antiretrovirallerle karşılaştırıldığında, gebeliğin erken döneminde DTG alan kadınlarda nöral tüp defektlerinde minimal düzeyde anlamlı olmayan bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu, DTG'nin erken gebelikte kullanılmasına engel bir durum değildir. Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, DTG emilimini en üst seviyeye çıkarmak için DTG kullanımından önceki ve sonraki 2 saat içinde bu preparatların kullanılmaması gerekir. DTG antasitlerden ve divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ++, Fe ++) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır. Bu kombinasyonu kullanacak kişi HbsAg negatif olmalıdır.
TDF/3TC veya FTC + DTG TAF/FTC +DTG	TDF renal toksisiteye neden olabileceğinden, gebe kadın yakından izlenmelidir. Bu kombinasyonun güvenliğini ve virolojik etkinliğini değerlendiren IMPACT 2010/VESTED randomize çalışmasına yalnızca gebeliğin 14-28 haftası arasındaki kadınlar dâhil edildiğinden, TAF/FTC gebeliğin ilk 14 haftasında önerilmez. Temas öncesi profilaksi için CAB kullanma öyküsü olmayanlarda tercih edilir.
TDF/3TC veya TAF/FTC + RAL 400 mg X 2 /gün[1]	Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez. Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında veri olmadığı için gebelerde bu ilacın kullanımı önerilmez. Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviyeye çıkarmak için RAL kullanımından 2 saat önce veya sonra bu preparatların kullanılmaması gerekir.
2 NRTI + PI	
TDF/3TC veya FTC + DRV/r 600/100mg X 2/gün	Yiyecekler ile beraber alınmalıdır. Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez. İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyeleri düştüğünden, gebelik sırasında DRV/r 800/100 mg qd önerilmez. PI'lerinin kullanılması halinde erken doğum riski olabilir.
Alternatif rejimler	
2 NRTI + INST	
ABC/3TC + RAL 400 mg x2	Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır. Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır. Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında veri olmadığı için gebelerde bu ilacın kullanımı önerilmez. Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviyeye çıkarmak için RAL kullanımından 2 saat önce veya sonra bu preparatların kullanılmaması gerekir.

2 NRTI + NNRTI	
ABC/3TC + EFV	Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır. Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır. Viral yük <100.000 kopya/mL olmalıdır. Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir.
TDF/3TC veya FTC + EFV TAF/FTC + EFV TDF/FTC/EFV	Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir. Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez EFV, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değildir Yan etkiler diğer rejimlere kıyasla daha fazladır. Baş dönmesi, halsizlik, hepatotoksisite, kâbus görme gibi toksisite belirtileri bunlardan başlıcalarıdır. Kişi depresyon ve intihar eğilimi açısından gözlenmelidir. EFV/TDF/FTC ile gözlenen doğum sonrası yan etkiler DTG/TAF/FTC kombinasyonunun yan etkilerine göre daha fazladır.
TDF/3TC veya FTC + RPV TAF /FTC + RPV TDF/FTC/RPV TAF/FTC/RPV	RVP kullanımı için CD4 sayısı >200 hücre/µL ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL olmalıdır İkinci ve üçüncü trimesterde RPV'ye maruz kalma oranı daha düşüktür; viral yük daha sık izlenmelidir. RPV, HIV-2'ye karşı aktif değildir. Gebelere mide bulantısı için sıklıkla reçete edilen anti-H2 veya proton pompası inhibitörleri ile beraber kullanılmamalıdır; kişiye potansiyel etkileşimler ve ilaçların zamanlaması hakkında bilgi verilmelidir. Yemekle birlikte alınmalıdır. Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez.
2 NRTI + PI/r	
ABC/3TC + DRV/r 600/100 mg X 2 gün	Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır. Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır. Yemekle birlikte alınmalıdır.

RAL'in direnç bariyerinin DTG'ye göre daha düşük olması ve günde iki kez kullanılması nedeni ile RAL + 2 NRTI rejimi DHHS kılavuzunda gebeler için alternatif rejimler arasında yer alır.

Gebelikte kullanılabilecek diğer ART rejimlerinde dikkat edilmesi gereken durumlar

ATV/r + iki NRTI: Günde tek doz kullanılır ve gebelikte kullanım deneyimi fazladır. Annede hiperbilirübinemiye neden olabilir. Yenidoğanda hiperbilirübinemi/kernikterus gözlenmemiştir; yine de yenidoğanın bilirübin seviyeleri takip edilmelidir. Proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır; antiasitlerden bir saat sonra veya iki saat önce alınmalıdır. H2 reseptör blokerleri ile aynı anda veya H2 reseptör blokerinin alınmasından en az 10 saat sonra alınması önerilir. Eğer TDF kombinasyonu ile birlikte kullanılacaksa H2 reseptör blokerleri kullanılmamalıdır. ATV'nin plazma seviyeleri ikinci ve üçüncü trimesterde düşer; bu nedenle özellikle üçüncü trimesterde plazma düzeylerinin izlenmesi önerilir ve dozunun özellikle TDF veya H2 reseptör blokeri alanlarda arttırılması gerekebilir. ABC/3TC + ATV/r veya EFV kombinasyonu, bazal HIV RNA düzeyi >100 000 kopya/mL olanlarda önerilmez. Bu preparat ülkemizde kullanımda değildir.

ZDV/3TC: Gebelikte kullanım deneyimi fazladır. Günde iki kez kullanılır. Bulantı, baş ağrısı, annede ve yenidoğanda geri dönüşümlü anemi ve nötropeni en sık yan etkileri arasındadır. Alternatif rejimler arasında yer alır.

İkili ART rejimleri: Gebelikte kullanımla ilgili mevcut verilerin yetersiz olması nedeniyle gebelikte kullanım için önerilmemektedir. Ancak, gebelikten önce DTG/3TC veya DTG/RPV rejimini kullanmakta olan ve virolojik baskılanması başarılı bir şekilde devem eden gebe kadınlar, bileşen ilaçların gebelikte kullanılması önerildiğinden, viral yükün gebelik boyunca daha sık (1-2 ayda bir) takip edilmesi koşuluyla bu rejimi kullanmaya devam edebilir.

Gebelerde kullanımı hakkında yeterli veri olmayan ve başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen antiretroviral ilaçlar ve rejimler

Bu ilaçlar ve ilaç kombinasyonlarında gebeliğe özgü farmakokinetik veya güvenlik verileri, gebelerde kullanım için önerilerde bulunmak açısından yeterli değildir. Gebe kadın bu ilaçlardan veya ilaç kombinasyonlarından biriyle viral olarak baskılanmış haldeyken başvurduğu takdirde, klinisyen mevcut rejime devam etme ya da önerilen bir ARV rejimine geçme konusunu değerlendirmelidir.

BIC/TAF/FTC (SDK): Gebelikte kullanım ile ilgili veri çok kısıtlıdır. Antiretroviral Gebelik Kayıtları, ilk trimesterde ve perikonsepsiyon döneminde sadece 200 olguda bu kombinasyona maruz kalındığını ortaya koymuştur; bu nedenle, doğum defekti riskinin ne olduğu henüz bilinmemektedir. BIC, yemek sırasında olmak koşuluyla, vitaminler de dâhil olmak üzere demir veya kalsiyum içeren preparatlarla aynı anda alınabilir; ancak bu preparatlar aç karnına alındığı takdirde BIC 2 saat içerisinde kullanılmamalıdır. BIC, alüminyum veya magnezyum içeren antiasitlerden en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir.

Uzun etkili CAB + RPV: İnsanlarda teratojeniteyi değerlendirmek için yeterli veri yoktur. Sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenite kanıtı yoktur.

DOR veya DOR/TDF/FTC: Gebelikte farmakokinetik, toksisite ve etkililiğe ilişkin veriler sınırlıdır. İlk çalışmalar üçüncü trimesterde ilaç düzeylerinin düşebileceğini ortaya koymaktadır.

Gebelerde kullanımı başlangıç tedavisi olarak önerilmeyen antiretroviral ilaçlar ve rejimler

Virolojik etkinliklerinin az olması veya anne ve fetüs güvenliği konusunda herhangi bir verinin bulunmaması ya da verilerin sınırlı olması veya gebe olmayan yetişkinlerde başlangıç tedavisi için önerilmemesi nedeniyle bazı ilaçların ve kombinasyonların gebelikte kullanılması önerilmez. Bu ilaçların seviyeleri genellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde düşer; bu dönemde annede viremi meydana geldiği takdirde perinatal bulaşma riski yüksektir.

Kadın bu ilaçları kullanırken gebe kalırsa ve viral olarak baskılanmış durumda ise klinisyen, mevcut tedavi rejimine daha sık viral yük takibiyle devam etme ya da önerilen başka bir rejime geçme konusunu gerektiğinde hasta ile birlikte tartışarak değerlendirmelidir.

COBI: Gebelerde kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Plasentadan fetüse geçişi sınırlıdır. Üçüncü trimesterde plazma seviyesi düşüktür. Bu nedenle COBI içeren tüm rejimlerin (örn: ATV/c, DRV/c, EVG/c) değiştirilmesi, değiştirilemiyorsa HIV RNA düzeylerinin sık aralıklar ile takip edilmesi gerekir.

COBI bileşeninin RTV ile değiştirilmesi muhtemelen etkinliği artıracak, ancak beraberinde ilaç yükü de artacaktır. Bu durumda hem ATV hem DRV'nin RTV dozu da artırılmalıdır. EVG/c/TDF/FTC veya EVG/c/TAF/FTC rejiminde ise hem verilerin doz değişikliği önermek için yeterli olmaması, hem de bu ilaçların SDK şeklinde formüle edilmiş olması nedeniyle COBI'yi RTV ile değiştirme seçeneği söz konusu değildir.

Fostemsavir (FTR): Daha önce ART kullanmamış, gebe olmayan bireylere önerilmez. Gebelikte farmakokinetik, toksisite ve etkililik ile ilgili verileri sınırlıdır.

İbaluzimab (IBA): Gebelikte kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Özel durumlar dışında gebelikte ilk kullanım için tavsiye edilmeyen antiretroviral ilaçlar

NVP ve LPV/r dışında bu ilaçların, gebelik sırasında farmakokinetikleri, güvenliliği ve etkinliği hakkındaki veriler sınırlıdır. Ancak, yoğun ART deneyimi olan hastaların, gebelik sırasında bu ilaçlara başlaması veya devam etmesinin gerekli olabileceği durumlar mevcuttur.

ETR: ART deneyimi olmayan bireylerde kullanılması önerilmez. ETR'nin gebelikte kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Standart yetişkin dozu, ETR'nin kullanıldığı özel durumlar için geçerli olmak koşuluyla gebelik sırasında da kullanılabilir. Gebelikte farmakokinetik, toksisite ve etkinliğe ilişkin veriler sınırlıdır.

LPV/r + iki NRTI: Gebelerde kullanımına ilişkin deneyim fazladır. LPV/r günde iki kez alınmalıdır. İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyesi düştüğü için LPV/r dozunun 600 mg/150 mg X 2 olacak şekilde ayarlanması 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 belirtilmektedir.

NVP: Yan etki potansiyeli ve düşük direnç bariyeri nedeniyle önerilmez. CD4 T lenfositi sayısı >250 hücre/mm³ olan kadınlarda ART'ye başlanırken NVP dikkatli kullanılmalıdır. NVP ve ABC'nin beraber kullanımında dikkatli olunmalıdır; her ikisi de başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta içinde aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir

T-20: ART deneyimi olmayan bireylerde kullanılması önerilmez

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): Gebelik sırasında kullanılmamalıdır; bu ilaçları alırken gebe kalan kadınlar önerilen diğer rejimlerden birine geçmelidir.

Gebelerde ve gebe kalmak isteyen HIV ile yaşayan kadınlarda antiretroviral ilaç kullanımına ilişkin, duruma özel öneriler

İlk kez tedaviye başlayan gebe kadınlar için antiretroviral tedavi

Yukarıda ve Tablo 5.3'de belirtilmiştir.

Daha önce antiretroviral ilaç kullanmış ancak hâlihazırda kullanmayan gebe kadınlar için antiretroviral tedavi

HIV ile yaşayan gebe kadınlar, geçmişte, tedavi, perinatal korunma veya TÖP amacıyla antiretroviral ilaçları kullanmış, ancak daha sonra çeşitli nedenlerle kullanmayı bırakmış ve hâlihazırda kullanmıyor olabilirler. Tedavideki bu kesinti dirence ve dolayısıyla bu ARV ilaçların sonraki ART rejimlerinin bir parçası olarak kullanılması halinde etkinliklerinin azalmasına yol açabilir. Bu bağlamda, daha önce NNRTI temelli tedavi kullanmış olanlarda direnç gelişmiş olma olasılığı yüksek iken, daha önce PI temelli tedaviler kullanmış olanlarda olasılık çok düşüktür. Ancak daha önce uzun etkili CAB kullanmış olan kişilerde, INSTI grubu ile ilişkili mutasyonların seçilmiş olma ihtimali bulunmaktadır.

Tedaviyi bırakanlarda seçici ilaç baskısı olmayacağından, dirençli virüs vahşi tipe dönebilir; bu nedenle, bu kişilerde direnç testinde mutasyon görünmese de, aynı ARV ilaç yeniden başlandığında arşivlenmiş dirençli virüs yeniden ortaya çıkabilir. Bu nedenle, yeni bir ART rejimi seçerken, daha önce kullanılmış olan rejimler, bunlarla elde edilmiş virolojik yanıt, bazal laboratuvar testleri (HLA-B*5701 tarama sonuçları dâhil), tolere edilme durumu veya uyum sorunları, gıda gereksinimleri, eşlik eden ilaçlar, önceki tıbbi durumlar ve önceki tüm direnç testlerinin sonuçları dâhil olmak üzere tüm bilgiler dikkate alınmalıdır.

Gebelerde direnç testi aşağıdaki durumlarda yapılmalıdır:

» Daha önce ARV direnci açısından test edilmemiş ve ART başlanacak gebeler (tedaviye başlamak için sonuç beklenmemelidir)

» Daha önce ARV kullanma deneyimi olan gebe kadınlar (temas öncesi profilaksi almış olanlar dâhil)

» İlk kez ART başlanacak gebeler

» Yeni gebe kalan, hâlihazırda ART kullanmakta olan ve ART rejimi değiştirilen kadınlar veya gebelik sırasında başlanan ARV ilaçlara yetersiz virolojik yanıt verenler

Daha önceden ART kullanmış ve tedaviye devam etmemiş gebelerde yeniden tedavi başlanırken, daha önce kullanılan ARV ilaçlara ait belgelenmiş direnç veya direnç şüphesi varsa, bu ilaç bileşenlerini içeren rejimler başlanmamalıdır. Gebe kadın, viral yükünü başarılı bir şekilde baskılayan önceki ART rejimini iyi tolere etmişse ve bu rejime karşı direnç kanıtı tespit edilmemişse, bu rejime yeniden başlayabilir. İdeal olarak bu rejimin, Tablo 5.3'de belirtilen rejimler arasından seçilmesi önerilir. Öte yandan, direnç şüphesi olan ilaçları içeren rejimleri kullanan, ancak virolojik olarak baskılanmış gebe kadınlarda bu ilaç kombinasyonları sık viral yük takibi ile devam ettirilebilir veya gebelikte kullanılması önerilen başka bir rejime geçilebilir. Bu durumda, rejimdeki ilaçların seçiminde dikkat edilmesi gereken özellikler aşağıda belirtilmiştir:

INSTI grubu ilaçlar: DTG, INSTI ile ilişkili direnç mutasyonları ile ilgili endişeler nedeniyle daha önce TÖP amacıyla CAB kullanma öyküsü olan kişilerde başlangıç tedavisi için tercih edilmez; bu durumda DRV/r seçilmesi önerilir. Bu tür bir öyküsü olmayanlarda, önceki rejimde bulunan DTG veya RAL ile devam edilebilir. Gebelikte BIC ve CAB ile ilgili veriler yetersizdir; önceden bu ilaçları kullananlarda

rejim değiştirilebilir ya da viral yükü sık aralıklarla takip etmek koşulu ile bu ilaçların kullanımına devam edilebilir. Gebelikte farmakokinetik ve güvenliğe ilişkin verilerin yetersiz olması nedeniyle, gebelikte ilk kez ART başlanacak kadınlara CAB LA içeren bir rejimin seçilmemesi önerilir. Bununla birlikte, enjekte edilebilir CAB/RPV kullanan ve viral yükü baskılanmış iken gebe kalan kişilerde her 1-2 ayda bir viral yük takibi ile bu rejime devam etme veya önerilen bir oral rejime geçme kararı, gebe kadın ve klinisyen arasında tartışılarak verilmelidir. Bu tür olgularda başka bir rejime geçiş yapıldığı takdirde, uzun etkili enjekte edilebilir formülasyonların uzun yarılanma ömrü ve ilacın 12 aya kadar kalıcı olduğu dikkate almalıdır. Daha önce EVG/c içeren bir rejim kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı gebe kadınlarda, sık viral yük takibi ile bu rejime devam edilebileceği gibi, rejimin değiştirilmesi de düşünülebilir.

PI grubu ilaçlar: Daha önce ATV/r, DRV/r veya LPV/r içeren bir rejimi kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı gebe kadınlarda aynı ilaçlara devam edilebilir. ATV/c veya DRV/c kullanılmakta ise sık viral yük takibi ile aynı ilaçlara devam edilebileceği gibi, rejimin değiştirilmesi de düşünülebilir.

NNRTI grubu ilaçlar: Daha önce EFV veya oral RPV içeren bir rejimi kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı gebe kadınlarda aynı ilaçlara devam edilebilir. Farmakokinetik veriler, RPV'nin plazma konsantrasyonunun ikinci ve üçüncü trimesterde azaldığını gösterse de, bu azalma EVG/c veya DRV/c kullanımında gözlenen azalmadan daha azdır. Standarttan daha yüksek RPV dozlarının gebelikte kullanımına ilişkin çalışma bulunmadığından gebelikte bir doz değişikliği önerilmez; ancak bu tür olgularda viral yük daha sık izlenmelidir (her 1-2 ayda bir). Daha önce uzun etkili RPV kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı kişilerde sık viral yük takibi ile aynı ilaca devam edilebilir ya da farklı bir rejime geçilebilir. Daha önce DOR kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı kişilerde sık viral yük takibi ile aynı ilaca devam edilebilir ya da farklı bir rejime geçilebilir. ETR ve NVP, daha önce ART kullanmamış gebe kadınlarda başlangıç tedavisi için önerilmese de, önceki rejiminde bu ilaçları kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı kişilerde aynı rejime devam edilebilir. Başka bir seçeneğin bulunmadığı nadir bazı durumlarda da bu ilaçlarla tedaviye başlanması mümkündür. ETR, MVC ve T-20'nin gebelikte kullanımına ilişkin güvenlik ve etkinlik verileri sınırlıdır. Gebe iyi tolere edilen, NVP içeren bir rejimle sağlık kuruluşuna başvurursa, NVP'nin hamilelik sırasında güvenli ve etkili olması muhtemeldir.

NRTI ilaçları: Daha önce bu grup ilaçları kullanmakta olan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı gebe kadınlarda aynı ilaçlara devam edilebilir.

Giriş, bağlanma ve füzyon inhibitörü ilaçlar: Önceki rejiminde IBA kullanmakta olan ve terapötik alternatifleri olmayan, tedavi deneyimi çok olan gebe kadınlarda, sık viral yük takibi ile ilacın kullanımına devam edilebilir; hastalara gebelik sırasında bu ilaca ilişkin güvenlik verilerinin mevcut olmadığını belirtilmelidir. MVC ve T-20'nin gebelikte kullanımına ilişkin güvenlik ve etkinlik verileri sınırlı olmakla birlikte, geçmiş ART deneyimi fazla olan, başka ilaç seçeneği bulunmayan gebe kadınlarda viral baskılanmayı sürdürmek veya sağlamak için MVC ve T-20'nin kullanılması mümkündür.

Tek tabletli rejimler: Önceki rejiminde ABC/DTG/3TC, EFV/FTC/TDF, EFV/3TC/TDF, FTC/RPV/TDF ve FTC/RPV/TAF kullanan ve virolojik baskılanmanın sağlandığı gebe kadınlarda aynı rejim ile devam edilebilir. Önceki rejimde BIC/FTC/TAF kullanılıyorsa, viral yükün sık aralıklarla takip edilmesi koşuluyla bu ilaca devam edilebilir ya da farklı bir rejime geçilebilir. Önceki rejimde DOR/3TC/TDF, EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF, DRV/c/FTC/TAF, DTG/3TC, DTG/RPV, IM CAB ve RPV kullanılıyorsa, viral yükün sık aralıklarla takip edilmesi koşuluyla bu ilaca devam edilebilir ya da farklı bir rejime geçilebilir.

ANNEDEN BEBEĞE BULAŞIN ÖNLENMESİ

Dünya Sağlık Örgütü anneden bebeğe HIV bulaşmasının önlenmesi programlarında aşağıdaki başlıkları 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.

Anneden bebeğe HIV bulaşını önlemenin birinci basamağı, annede HIV enfeksiyonunun erken tanımlanmasıdır. Bu bağlamda, riskli cinsel aktivitesi olan tüm kadınlara düzenli olarak ve gebe kadınlara da gebeliğin ilk trimesterinde ve üçüncü trimesterde, özellikle de doğuma yakın zamanda HIV tarama testinin yapılması önerilir.

Gebelik sırasında antiretroviral tedavi kullanmayan HIV ile enfekte kadınlarda yenidoğana kümülatif bulaşma riski %15-45'dir. Emzirme, bulaşma riskini %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 %1'in altına düşmüştür. Perinatal HIV bulaşının önlenmesinin en kritik komponenti, gebelik sırasında virolojik baskılanmanın olabildiğince erken ve en güçlü şekilde sağlanabilmesi için 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 çok düşüktür. Bu nedenle gebe kadında viral yükün düşürülmesi ve immün durumun düzeltilmesi büyük önem taşımaktadır.

Perinatal bulaşma riskini en aza indirmek için, anne adayı antepartum ve intrapartum dönemde ART kullanmalı, doğumdan sonra da yenidoğana ART verilmelidir; gebe kadın ve yenidoğanın uygun şekilde izlenmesi de kritik öneme sahiptir. HIV ile enfekte gebe kadının izleminde istenecek virolojik ve immünolojik göstergeler Tablo 5.4'te sıralanmıştır.

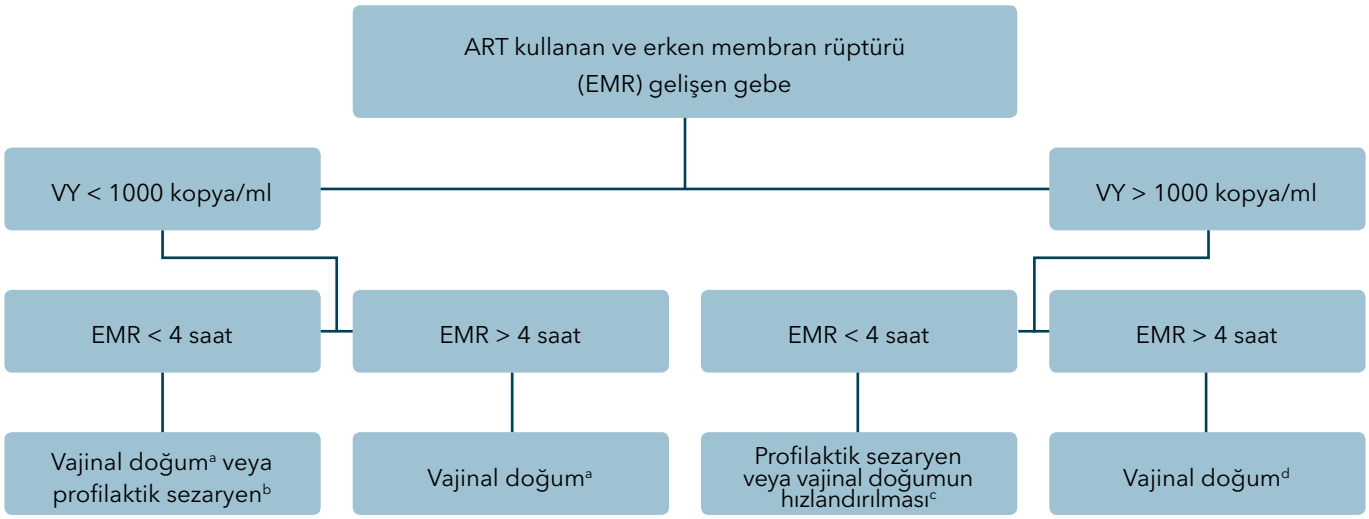
Tablo 5.4. HIV ile enfekte gebenin virolojik ve immünolojik parametrelerinin izlemi	
İstenecek virolojik ve immünolojik parametre	HIV ile enfekte gebenin izlem periyotları
HIV RNA	İlk ziyarette; ART başladıktan (veya değiştirdikten) 2-4 hafta sonra; HIV RNA saptanabilir düzeyin altına ininceye kadar aylık Daha sonra gebelik boyunca en az 3 ayda bir[a]
CD4 T lenfositi 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]

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

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

[c]Test 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.

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



EMR, erken membran rüptürü, VY, viral yük.

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

[b]Yararını gösteren çalışmalar da var.

[c]VY 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.

[d]Bu süreden uzun membran rüptürlerinde sezaryenin vajinal doğuma üstünlüğü yoktur.

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

1. Tedaviye uyumun ve beraber kullanılan ilaçlarla olan etkileşimin gözden geçirilmesi
2. HIV RNA düzeyi >500-1000 kopya/mL ise direnç testinin yapılması
3. İlaç kan düzeylerinin izlenmesi (hâlihazırda ülkemizde bu tür inceleme yapan bir merkez yoktur)
4. İlaç tedavisinin olgu için uygunluğunun değerlendirilmesi ve uygun değilse en uygun tedaviye geçilmesi
5. Tedaviye viral yükü hızlı düşüren entegraz inhibitörü ilaçlardan birinin eklenmesi düşünülebilir. Bu yaklaşım için HIV alanında deneyimli bir uzmana danışılması önerilir.

Gebelik sırasında ARV ilaçların yan etkileri açısından da izlem yapılması önem taşımaktadır. ART alan gebelerde, 24-28. haftada standart glikoz taraması yapılmalıdır.

Fetal genetik değerlendirme için öncelikle girişimsel olmayan testler tercih edilmelidir. Girişimsel testlerin yapılmasının kaçınılmaz olduğu durumlarda, transamniyotik amniyosentez işlemi teorik olarak en uygun seçenektir. 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. Gebelik sırasında, özellikle de doğuma yakın zamanda primer HIV enfeksiyonu tanısı konulduğunda, hastanın viral yükünü hızla ve güçlü bir şekilde baskılamak için yeterli zaman olmadığında sezaryen doğum gerekli olabilir.

Gebeliği ≥34 haftalık olan kadınlarda yaklaşım, termdeki kadınlara olan yaklaşımdan farklı değildir; 34-37. gestasyon haftalarında B grubu streptokok taraması ihmal edilmemelidir. Gebeliğin 34. haftasından önce erken membran rüptürü olan gebelerde kas içine steroit yapılmalı ve doğumun zamanı ve şekli değerlendirilmelidir. HIV RNA düzeyi ≤1000 kopya/mL olan, ART kullanan gebe kadınlarda, membran yırtılmasının süresi ile perinatal bulaşma riski arasında bir ilişki bulunmamıştır ve erken membran rüptürü sezaryen doğum endikasyonu değildir (Şekil 5.1).

Gebelik 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 örneklemesi 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 örneklemesi ve kordosentezin, HIV ile yaşayan bireylere önerilemeyecek 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 (özellikle de annenin HIV RNA düzeyi≥50 kopya/mL ise) net obstetrik endikasyonlar olmadıkça aşağıdaki işlemlerden kaçınılmalıdır:

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

Uterus atonisi nedeniyle doğumdan sonra gelişen aşırı kanamanın tedavisi için meterjin kullanan hastanın almakta olduğu ARV ilaçlar gözden geçirilmelidir.

» 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 boyunca ve etkili olabilecek en düşük dozda uygulanmalıdır.
» Nevirapin, efavirenz veya etravirin gibi bir CYP3A4 enzim indükleyici ilaç kullanan kadınlarda, meterjin seviyelerinin düşmesi nedeniyle ek uterotonik ilaçlar gerekebilir.

İntravenöz zidovudin uygulaması

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) perinatal bulaşın azaltılması konulu rehberinde, doğum sırasında HIV RNA düzeyi >1000 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda intravenöz ZDV kullanılmasına gerek olduğunu belirtmiştir. HIV RNA düzeyleri 50 kopya/mL ile 1.000 kopya/mL arasında olan kişilere IV ZDV uygulamasının perinatal HIV bulaşmasına karşı herhangi bir ek koruma sağlayıp sağlamadığını belirlemek için veriler yetersiz olmakla birlikte, bu kılavuzda, EACS kılavuzundaki öneriye benzer şekilde, HIV RNA düzeyi >50 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda doğum sırasında ZDV uygulanması önerilmektedir. Damar içi yoldan zidovudin uygulamasına, planlanan sezaryenden en az 3 saat önce başlanmalıdır. Önce 2 mg/kg yükleme dozunda ZDV bir saat içinde uygulandıktan sonra, 2 saat boyunca 1 mg/kg olacak şekilde sürekli infüzyona geçilir; ZDVnin toplam uygulanma süresi en az 3 saat olmalıdır.

HIV durumu bilinmeyen doğum eylemindeki kadınlar ile HIV enfeksiyonu riski yüksek olup üçüncü trimesterde test yapılmamış gebelere hızlı HIV antijen/antikor testi yapılmalıdır. Tarama testinin pozitif bulunması hâlinde HIV-1/HIV-2 antikor doğrulama testi ve HIV-1 RNA testi mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Profilaksi için önerilen uygulama, anneye mümkünse planlanan sezaryenden en az 3 saat önce, mümkün değilse travay sırasında IV ZDV başlanmasıdır. Bu koşullarda, travay başladıktan sonra başvuran anneye doğrulama testi sonucu beklenmeden IV ZDV, doğumdan sonra

bebeğe karma ART ile profilaksi başlanmalıdır. Akut veya yeni HIV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa veya kişi yakın zamanda HIV'e maruz kalmışsa, hızlandırılmış antijen/antikor testi sırasında HIV RNA testi de yapılmalıdır. Eğer annede HIV doğrulama testi pozitifse veya HIV RNA akut enfeksiyona işaret ediyorsa, doğumdan sonra annede ARV ilaçlara devam edilmeli ve bebeğe de, bu kitabın "HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi" bölümünde önerilen şekilde ART başlanmalıdır. Eğer annede test negatifse ve akut HIV enfeksiyonu düşünülmüyorsa, anneye başlanan ARV ilaçlar kesilmelidir; bebekte de antiretroviral profilaksi gerekli değildir. Hızlı testi pozitif olan kadınlar, HIV enfeksiyonu konusunda kesin olarak karar verilinceye kadar bebeklerini emzirmemelidir.

Emzirme

Emzirme sırasında HIV enfeksiyonu tanısı konulduğunda ya da serokonversiyondan şüpheleniliyorsa emzirme derhal kesilmeli ve enfeksiyon doğrulanırsa sürdürülmemelidir. Anne test sonuçlarını beklerken sütünü sağmaya devam edebilir. Gebelikte ve emzirme döneminde primer enfeksiyona bağlı doğum sonrası bulaşma riskinin yüksek olması nedeniyle bu önerinin uygulanması kritik öneme sahiptir.

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 yükün bulaşmadaki rolüne ilişkin araştırmalar sınırlıdır. Mevcut kanıtlar, virolojik baskılanmanın emzirme yoluyla HIV bulaşmasına karşı önemli ölçüde koruma sağladığını, ancak riskin sıfır olmadığını ortaya koymaktadır. Doğumdan sonra bebeğin beslenmesi konusundaki kararı, uygun şekilde bilgilendirme yapıldıktan sonra, anne ile hekimin birlikte vermesi önerilir. Bebeğin beslenmesine ilişkin danışmanlık, gebe kalmadan önce veya gebelikte mümkün olduğu kadar erken verilmeli ve gebelik boyunca ve doğumdan sonra tekrar gözden geçirilmelidir.

Viral yükü baskılanmış, ART'ye uyumu tam olan kadınlar, hekimin yakın izlemi ve denetimi koşuluyla bebeklerini emzirmeye karar verebilirler. Bebeğini emzirme kararı alan anneler için aşağıdaki öneriler geçerlidir.

» Anne, ART'ye uyumu açısından yakından izlenmelidir.
» Yenidoğana kitapta önerildiği şekilde antiretroviral profilaksi başlanmalıdır (bakınız Tablo 5.5).
» Annenin viral yük ölçümleri 1-2 ayda bir tekrarlanmalı ve viral yükün saptanabilir olması halinde alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
» Annede mastit saptanması durumunda alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
» Emzirme ile bulaş riski çok düşüktür, ancak sıfır değildir ve emzirme süresi uzadıkça bu risk artar. Bu nedenle, emzirmenin en geç altıncı ayda kesilmesi önerilir.
» Alternatif beslenme seçenekleri arasında hazır mama ve donör anne sütü sayılabilir.
» Anne sütü ve ek gıdanın eşzamanlı verildiği karışık beslenmeden kaçınılmalıdır.

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 2-6 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 ait 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 (tercihen 6 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 Bebeğini emzirme kararı veren annede viral yükün pozitif saptanması	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)

[a]Yenidoğanlarda 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.

[b]Perinatal 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

[a]Anne 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

[b]UGT1A1 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. Dulioust 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 12.0 October 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 10 Aralık 2023)

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. Krishna GR, Haddad LB. Interactions between Hormonal Contraception and Anti-Retroviral Therapy: An Updated Review.

Curr Obstet Gynecol Rep. 2020;9(3):98-104. doi:10.1007/s13669-020-00289-7

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 HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services Bağlantı için tıklayın. (Erişim 10 Eylül 2023)

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)

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 10 Eylül 2023)

42. U.S. Department of Health and Human ServicesAntiretroviral 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 9 Eylül 2023)

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 lenfositi 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 lenfositi sayısı 200/mm^3'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 lenfositi sayısı düşük olan olgularda patolojik bulgu olmayabilir. ART ile immün restorasyon sağlandıkça radyolojik görünümler ortaya çıkabilir. CD4 T lenfositi 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 görünümler 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 mikroskobik 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 *Mycobacterium tuberculosis* 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 kullanılabilmekle beraber, duyarlılığın balgam örneklerindekinden daha düşük olduğu bilinmelidir. Nükleik asit arama testlerinden Xpert MTB/RIF, hem *M. tuberculosis*'i hem de rifampisin (RIF) direnci ile ilişkili rpoB 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 tespitinde izoniyazit (INH) ve RIF direncinin birlikte değerlendirildiği NAAT kullanılabilir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüklerine rağmen, bu moleküler testlerin TB kültürü ve fenotipik direnç testleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir; çünkü NAAT'nin negatif olması TB'yi dışlamaz ve pozitifliğinde de tüm ilaçların duyarlılık profilini göstermemektedir.
LAM	Enzim işaretli immün deney (ELISA) veya "lateral flow" (strip test) yöntemiyle idrarda *M. tuberculosis* hücre duvarı antijeni olan LAM tespiti de tanıda kullanılmaktadır. Bu antijen sadece aktif TB olan olgularda pozitif saptanmaktadır, duyarlılığı CD4 T lenfositi 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 menenjiti şüphesinde BOS'da glikoz düzeyinin düşük, protein düzeyinin yüksek olması, TB plörezide 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 epiteloid 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, leyşmanyoz, vaskülitik sendromlar, otoimmün hastalıklar, bruselloz ve melioidoz araştırılmalıdır.

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

LATENT TÜBERKÜLOZUN TANISI VE TEDAVİSİ

Konağın savunması sonucunda *M. tuberculosis* enfeksiyonu ya silinir ya da latent kalır. Aktif tüberküloz olmaksızın TDT (48-72 saatte ≥5 mm endurasyon) veya IGRA testi pozitifliği ile *M. tuberculosis*'e özgül immün yanıtın olması latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanmaktadır. Latent tüberküloz enfeksiyonu olan ve ART kullanmayan 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 lenfositi sayısı <200/mm^3 ise ve yakın zamanda TB kültürü pozitif hasta ile temas öyküsü yoksa ART başlandıktan sonra, CD4 T lenfositi sayısı >200/mm^3'e yükseldiğinde LTBE tekrar test edilip, ilk testin gerçek negatifliği doğrulanmalıdır. Tüberkülin deri testi veya IGRA ile yıllık LTBE araştırması, sadece TB geçirme öyküsü olmayan ve aktif TB olgularıyla sürekli/tekrar eden temasları olan HIV ile enfekte kişilere 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. İzoniyazit kullanımından önce ALT, AST, bilirübin düzeylerine bakılmalı, değerler normal değilse inceleme tekrar edilmelidir. Kronik viral hepatit koenfeksiyonu olan olgularda INH hepatotoksisitesi riski arttığı için yakın takip yapılmalıdır. İzoniyazit 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 lenfositi sayısı düşük olgularda, koenfeksiyonun tedavisi ile yaşam süresi artmakta, ek fırsatçı enfeksiyonlar azalmakta, daha yüksek oranda viral baskılanma sağlanmakta ve TB tedavisinin başarısı artmaktadır.

Antiretroviral tedavi, CD4 T lenfositi sayısına bakılmaksızın, mümkün olan en kısa sürede (tüberküloz tedavisine başlandıktan sonraki iki hafta içinde) başlanmalıdır. Ancak TB menenjitine ilişkin belirti ve bulgular varsa ART'ye başlamak geciktirilebilir.

» CD4 T lenfositi sayısı düşük olan kişilerde ART'ye erken başlandığında BYYS açısından dikkatli olunmalıdır. CD4 T lenfositi sayısı <100/mm^3 olan hastalarda ART başlangıcından itibaren 4 hafta boyunca prednizolon (14 gün boyunca 40 mg/gün, ardından 14 gün boyunca 20 mg/gün) kullanılması paradoksal BYYS gelişmesini önleyebilir.

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, aniretroviral 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-rifabutinin ART ile birlikte kullanımı özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Tüberküloz tedavisi kullanan HIV ile enfekte hastalarda önerilen ART seçenekleri

Birinci seçenek ART	TDF/XTC* + EFV 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 ABC/3TC + DRV/r (HLA-B*57:01 negatif, HBsAg negatif, HIV-RNA < 100,000 kopya/mL)

** 3TC ve FTC*

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	TAF günde bir kez	TAF-rifampisin çalışmaları göz önüne alınarak TAF günde bir kez önerilebilir
NNRTI		
EFV	Her iki ilaç da standart dozda	Rifabutin 450 mg/gün EFV standart dozda
PI		
LPV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	Çift doz LPV/r ya da RTV 2 x 400 mg	Rifabutin 150 mg/gün
DRV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	Önerilmemekte	Rifabutin 150 mg/gün
ATV/r (başka alternatifler kullanılamıyorsa)	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

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 kortikosteroit kullanılabilir.
Hepatotoksisite	Hastaların %20'sinde asemptomatik ALT yüksekliği olabilir: tedavi kesilmez Bilirübin ve/veya ALP yüksekliğinde RIF toksisitesi düşünülmeli. ALT ≥3N + hepatik semptom ya da ALT ≥ 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 lenfositi sayısının <50/mm³ 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, BYYS riskini 2,61 kat arttırmakta, ekstrapulmoner veya yaygın tüberkülozda, CD4 T lenfositi sayısı ≤100/mm^3 ve HIV RNA 6x10^6 kopya/mL ise BYYS riski yükselmektedir.

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

1. Tüberküloz tanısı DSÖ kriterleri doğrultusunda, ART başlanmadan önce konmalıdır.

2. Antiretroviral tedavi başlanmadan önce tüberküloz tedavisi sonucunda hastanın durumunun stabil hale gelmesi gerekmektedir.

3. Tüberkülozda ilaç direncine bağlı tedavi başarısızlığı, tüberküloz tedavisine uyumsuzluk, diğer fırsatçı enfeksiyonlar veya maliniteler ve ilaç toksisitesi veya etkileşimi gibi durumlar dışlandıktan sonra BYYS tanısı konulabilir.

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 bulgularda 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 kortikosteroit 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 Assosiation 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 alRaltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate 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, 22 July 2005. 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.

12. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. AIDS. 2013 Oct 23;27(16):2577-86

13. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV [1] infected individuals receiving antiretrovirals. Lancet Infect Dis. 2005;5(6):361-373.

14. Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. AIDS. 2007;21(17):2362-2363.

15. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. Clin Pharmacokinet. 2002;41(9):681-90.

16. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to Mycobacterium tuberculosis. A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009; 33: 956-73.

17. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Centers for Disease Control and Prevention, 2013. Bağlantı için tıklayın.

18. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis. 2008;8(8):516-523

19. Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. New England Journal of Medicine 2018, 379(20), 1915–1925.

20. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007; 146: 340-54.

21. Muller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral

therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(4):251-261.

22. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Res Ther. 2007 May 8;4:9.

23. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):853-67.

24. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. Clin Infect Dis. 2009;48(11):e96-107.

25. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. J Antimicrob Chemother. 2011 Feb;66(2):235-9

26. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Mar;53(3):863-8.

27. Török ME Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)–associated tuberculous meningitis. Clin Infect Dis2011 Jun 1; 52:1374.

28. Viskovic K, Begovac J. Tuberculosis-Associated Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (TB-IRIS) in HIV-Infected Patients: Report of Two Cases and the Literature Overview. Case Rep Infect Dis. 2013;2013:323208. doi: 10.1155/2013/323208.

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. Hücresel 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 lenfositi 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 yeiden 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. Aşılama programı 3 doz (0.,1.,6 aylarda) olacak şekilde planlanmalıdır. Üç doz aşılamadan 4 hafta sonra bakılan anti-HBs seviyesi en az 10 IU/L ise koruyucu kabul edilmektedir. Bağışık baskılanmanın derecesine bağlı olarak aşının etkinliği azalabilmektedir. Her ne kadar CD4 T lenfositi sayısı >350 hücre/mm^3 olduğunda aşı yanıtı daha iyi olsa da, sayı yükselene kadar aşılamanın ertelenmesi önerilmemektedir. Ancak, aşıya yanıtı olmayanlarda ikinci aşılama için bazı uzmanlar CD4 T lenfositi sayısının >200 hücre/mm^3 olmasını beklemeyi tavsiye etmektedir.

» 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 etkili olabilir.

» Aşı yanıtı yetersiz olan bireylerde korunma için TDF veya TAF içeren bir ART rejimi başlanması önerilir.

» HIV ile yaşayan kişilerde bağışıklığın yetersiz olabilmesi nedeniyle, bazı uzmanlar anti-HBs'nin yıllık olarak kontrol edilmesini ve düzeylerin <10 mIU/mL olması halinde, özellikle de kişide HBV edinme açsından risk faktörleri devam ediyorsa ve kişi TDF veya TAF kullanmıyorsa ek bir rapel aşı dozu önermektedir.

» İzole anti-HBc pozitifliği olan kişilerin çoğunda HBV DNA negatiftir ve bu kişiler HBV enfeksiyonuna karşı bağışık değildir; bu nedenle HBV DNA'nın rutin olarak kontrol edilmesi önerilmez. Ancak bu kişilere standart doz hepatit B aşısı yapılmalı ve aşılamadan 1-2 ay sonra anti-HBs titreleri kontrol edilmelidir . Anti-HBs titresi >100 mIU/mL ise başka aşılamaya gerek yoktur; ancak titre <100 mIU/mL ise tam bir aşı serisi tamamlanmalı ve ardından anti-HBs testi yapılmalıdır. Bu durumda eşik değeri 100 mIU/mL kabul edilmektedir; çünkü bir çalışmada, rapel dozundan sonra 100 mIU/mL titreye ulaşan anti-HBs yanıtının izole anti-HBc pozitifliği olan kişilerin %100'ünde >18 ay boyunca koruduğu gösterilmiştir. Bu durum, titresi 10 ila 100 mIU/mL arasında olanların yalnızca %23'ü için geçerlidir. Anti HBs kantitatif titreleri mevcut değilse, hepatit B aşısının tüm serisi tamamlanmalı ve ardından anti-HBs testi yapılmalıdır.

» Seronegatif olan HIV/HBV koenfekte hastalar mutlaka hepatit A'ya karşı da aşılanmalıdır (0. ve 6. aylarda).

» Alkol kronik HBV enfeksiyonunun 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 enfeksiyonun 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 telbuvidin 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 lenfositi sayısı düşük veya sirotik hastalarda ART başlandıktan sonraki bir ay içinde bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu gelişme riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

» ART'nin değiştirilmesi gerekiyorsa ve hastada HBV baskılanmış ise HBV için etkili ilaçlar kesilmeden, HIV'in baskı altına alınması için uygun ARV ilaçlar tedaviye eklenmelidir.

» Eğer HBV'ye etkili olan ARV ilaçları kesmek gerekirse, hepatik alevlenme açısından dikkatli olunmalı ve transaminazlar yakından izlenmelidir. Alevlenmenin önlenmesi için entekavir kullanılması önerilebilir.

» HIV/HBV koenfeksiyonunda ART rejimi HBV'ye etkili ilaç içeriyorsa tedaviye ömür boyu devam edilmesi önerilmektedir. Şayet ART değiştirilecekse, HBV'ye etkili ilaç, HBeAg pozitif olanlarda HBe serokonversiyonundan sonra en az 1 yıl süreyle devam edildikten sonra, HBeAg negatif olgularda ise HBs serokonversiyonu geliştikten sonra kesilebilir.

» Ağır immünsüpresif tedavi (lenfoma/lösemi için kemoterapi veya kök hücre veya solid organ nakli) uygulanan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif kişiler, HBV reaktivasyonunu önlemek için TDF/TAF tedavisi almalıdır.

» HBV'ye maruz kalındığını gösteren izole anti-HBs pozitifliği (aşılama öyküsü olmayan) gibi göstergeleri taşıyan kişiler için de HBV reaktivasyonunun dikkatle izlenmesi gereklidir.

» B hücrelerini tüketen ilaçlarla (rituksimab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab) tedavi edilen kişilerde ART rejiminin içinde TDF/TAF bulunmalıdır. TDF/TAF kontrendike ise ikinci seçenek olarak ETV, 3TC ve FTC düşünülmelidir. Ancak, 3TC direncine bağlı olarak reaktivasyon gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

» HBV'ye karşı etkili ART ile tedavi edilmeyen ve diğer immünsüpresif tedavileri (örn. TNF alfa inhibitörü) kullanan hastalarda HBV reaktivasyonu açısından HBV-DNA ve HBsAg ile dikkatli izlem gereklidir; ancak bu mümkün değil ise rejime TDF/TAF eklenmesi önerilir.

» 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 lenfositi 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 lenfositi sayısının <200/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, viseral 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 g/dL olması, diyabet, tedavisiz HBV enfeksiyonu ve ART'ye CD4 T lefositi 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 lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 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 kişilerde 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. Zemindeki 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 lenfositi 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 başvurulan karaciğer biyopsisinin yerine serumda fibroz göstergelerinin kullanıldığı Fibrotest, Fibrosure, FIB-4 indeks değerlendirmeleri veya elastografi gibi noninvaziv tetkikler tercih edilmelidir.

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.

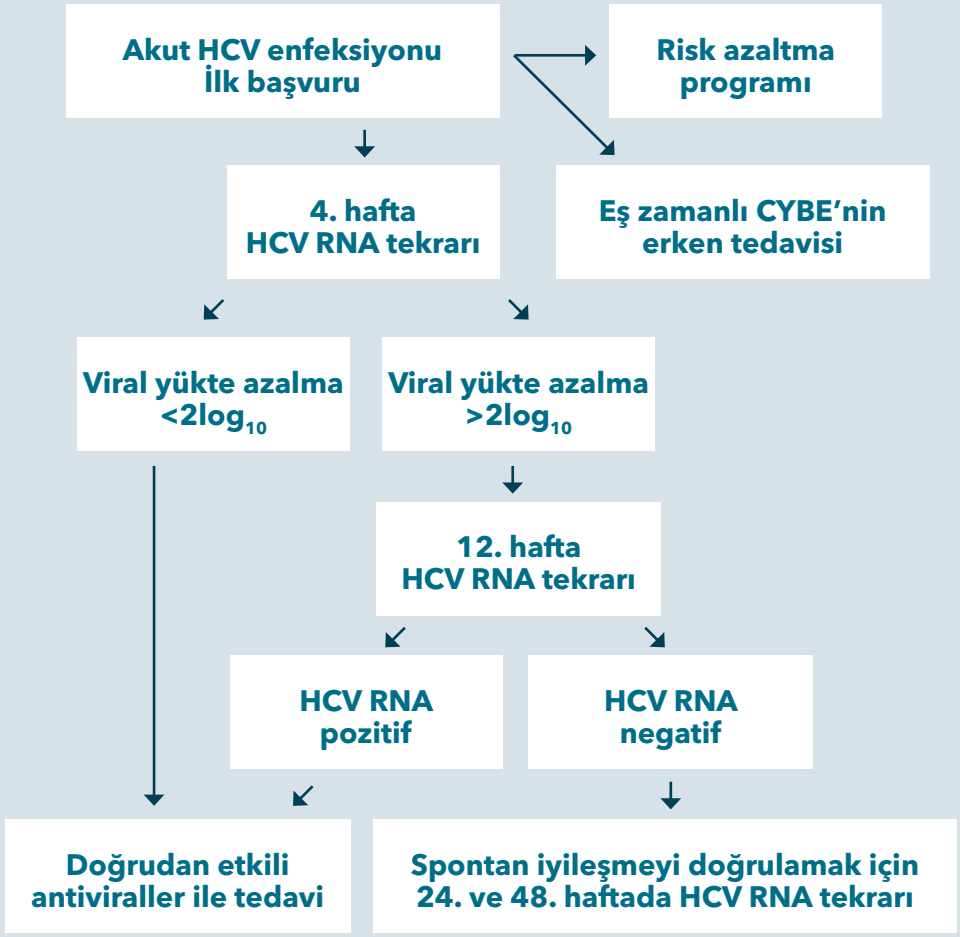
Tedavi

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 temelli 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 7.1'de sunulmuştur.

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

Şekil 7.1 Akut Hepatit C enfeksiyonunda tedavi algoritması



Tablo7.1 HIV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve ülkemizde bulunan antiviral ilaçlar arasındaki başlıca etkileşimlerin özeti

Antiretroviraller	*Glekaprevir/Pibrentasvir*	*Sofosbuvir/Velpatasvir*
EFV, ETR, NVP ve diğer güçlü CYP 3A4 ve P-gp indükleyicileri	Glekaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)	Velpatasvir konsantrasyonlarında önemli azalma (kaçının)
PI/r, PI/c, takviyesiz ATV	Glecaprevir ve pibrentasvir konsantrasyonlarında önemli artış (kaçının)	Güçlendirilmiş PI'ler velpatasvir konsantrasyonlarını artırabilir, ancak klinik denemede önemli bir olumsuz olay görülmemiştir. Birlikte kullanımına izin verilir.
TDF, TAF	Birlikte kullanımına izin verilir.	TAF tercih edilir
		TDF, güçlendirilmiş PI'larla birlikte kullanılıyorsa ve GFR <60 mL/dk ise izleme önerilir.
RPV, DOR, EVG/c, RAL, BIC, DTG, ABC, FTC, 3TC, MVC	Birlikte kullanımına izin verilir.	Birlikte kullanımına izin verilir.

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; BIC, biktegravir; CYP, sitokrom P450; DOR, doravirin; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; ETR, etravirin; EVG/c, elvitegravir/kobisistat; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; FTC, emtrisitabin; MVC, maravirok; NVP, nevirapin; PI, proteaz inhibitörü; PI/c, proteaz inhibitörü/kobisistat; PI/r, proteaz inhibitörü/ritonavir; P-gp, p-glikoprotein; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; TAF, tenofovir alafenamit fumarat; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

olgularında 6-8 hafta sofosbuvir/ledipasvir tedavisinin başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Bazal HCV RNA düzeyi ≥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.

HIV/HCV koenfeksiyonu olan ve daha önce antiretroviral tedavi kullanmamış olan hastalara, CD4 T lenfositi sayısına bakılmaksızın ART başlanmalıdır. Çoğu durumda, önce ART'ye daha sonra hepatit C tedavisine başlamak tercih edilir. Antiretroviral tedavinin, genellikle hepatit C tedavisine başlamadan yaklaşık dört ila altı hafta önce başlatılması önerilmektedir. Bunun iki temel nedeni vardır:

» ART'nin önce başlatılması, tek başına antiretroviral ilaçların tolere edilebilirliğinin ve yan etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanır.

» ART ile vireminin baskılanması ve bağışık işlevin geri kazanılması, hepatit C tedavisine daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilir.

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 7.2'de sunulmuştur.

Tablo 7.2. 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	EBR/GZR	12 hafta(i)		Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta (ii)	Önerilmez
	SOF/VEL	12 hafta		RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	SOF/LDV +/- RBV	RBV'siz 8-12 hafta (iii)	RBV ile 12 hafta (iv)	RBV ile 12 hafta (ix)
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta (ii)	Önerilmez
2	SOF/VEL	12 hafta		RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
3	GLE/PIB	8 hafta (v)	8-12 hafta (ii,v)	Önerilmez
	SOF/VEL +/- RBV	12 hafta (vi)	RBV ile 12 hafta (vii)	RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL/VOX		8 hafta	Önerilmez
5 ve 6	SOF/LDV +/- RBV	12 hafta +/- RBV (viii)	RBV ile 12 hafta (iv)	RBV ile 12 hafta (ix)
	SOF/VEL	12 hafta		12 hafta + RBV
	SOF/VEL/VOX	8 hafta	12 hafta	Önerilmez
	GLE/PIB	8 hafta	8-12 hafta (ii)	Önerilmez

Koenfekte hastalarda kullanılacak DEA'lara karar verilirken değerlendirilmesi gereken en önemli parametre ilaç etkileşimleridir. Genel olarak ABC+3TC ve DTG kombinasyonu, etkileşimde olmadığı tüm DEA'larla güvenle kullanılabilir.

EBR, elbasvir; GLE, glekaprevir; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; PIB, pibrentasvir; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voksilaprevir; RAS, dirençle ilişkili substitüsyonlar

i Başlangıç HCV-RNA'sı <800.000 IU/mL olan ve/veya NS5A RAS'ları olmayan, GT1a ile enfekte kişilerde ve HCV-RNA <800.000 IU/mL olan, daha önce tedavi görmemiş GT4 ile enfekte kişilerde kullanılması önerilir. GT1b ile enfekte olup tedavi almamış, fibroz düzeyi F0-F2 olan kişilerde 8 hafta kullanılması düşünülebilir.

ii Daha önce tedavi almamış kişilerde 8 haftalık tedavi düşünülebilir.

iii Yalnızca F <3 ve bazal HCV-RNA <6 milyon IU/mL olan, daha önce tedavi görmemiş kişilerde RBV olmadan 8 haftalık tedavi.

iv Bazal NS5A RAS'ı olmayan, kompanse sirozu olan, tedavi deneyimli veya tedavi deneyimsiz kişilerde RBV verilmeyebilir. RBV'yi tolere edemeyen kişilerde tedavi 24 haftaya kadar uzatılabilir.

v Önceki IFN ve RBV +/- SOF veya SOF ve RBV tedavisi başarısız olan GT3 ile enfekte kişilerde tedavi süresi 16 hafta olmalıdır.

vi Tedavi deneyimli kişilerde, NS5A RAS'lar dışlanmamış ise RBV eklenmelidir; bu kişilerin RBV'ye karşı toleransı yoksa tedavi RBV olmadan 24 haftaya kadar uzatılabilir.

vii RAS testi mevcutsa ve NS5A RAS Y93H'nin bulunmadığını gösteriyorsa, kompanse sirozu olan, daha önce tedavi görmemiş kişilerde RBV verilmeyebilir.

viii Tedavi deneyimi olan (IFN/RBV/SOF'ye maruz kalan) kişilerde, 12 hafta süreyle RBV tedavisini ekleyin veya tedaviyi RBV olmadan 24 haftaya uzatın.

ix RBV'yi tolere edemeyen kişilerde tedavi 24 haftaya kadar uzatılabilir.

Kaynaklar

1. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006;44: 6-9.

2. Aydin OA, Yemisen M, Karaosmanoglu HK, et al. Low Prevalence of Hepatitis C Virus Infection Among HIV-Positive Patients: Data From a Large-Scale Cohort Study in Istanbul, Turkey. Hepat Mon 2014;14(8):e18128.

3. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodefiency 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 Charasteristics. 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, Loriot 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)-coinfectedindividuals 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 12.0, October 2023) Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

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 activeantiretroviral 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 tol iver 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 wtih 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 hepatitisC. 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. October 13, 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

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 lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3 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 retiniti 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 lenfositi sayısı düşük olan hastalarda hastalık belirtileri olmaksızın, diğer bir deyişle organ tutulumu olmadan da CMV enfeksiyonuna ilişkin mikrobiyolojik göstergeler pozitif olabilir. CMV'ye karşı gelişen antikorlar tanı amacıyla kullanışlı değildir; ancak IgG antikor düzeyinin negatif olması mevcut hastalık tablosunda CMV'nin etken olma ihtimalinin düşük olduğunu gösterir, ancak tamamen değerlendirme dışı bırakmaz

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.

6. CMV viremisi sıklıkla uç organ hastalığında mevcuttur. Ancak PZR testinin negatif olması CMV uç organ hastalığını dışlamaz. CD4 T lenfositi sayısı düşük olan hastalarda uç organ hastalığı olmadan da CMV viremisi mevcut olabilir. CMV viremisinin izlenmesi önerilmez.

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 Retiniti	
Başlangıç tedavisi (ardından idame tedavisine geçilmelidir)	
Görmeyi tehdit eden ani lezyonlar için (intravitreal tedavinin mutlaka sistemik bileşeni olmalıdır) *	
Tercih edilen tedavi	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 Valgansiklovir 2x900 mg, PO, 14-21 gün, ardından 900 mg/gün Bu tedavilerle birlikte veya tek başına: Gansiklovirin intravitreal enjeksiyonu (2 mg/enjeksiyon) veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonu (2,4 mg/enjeksiyon), lezyon inaktif olana dek haftalık tekrarlanır. Not: Hastanın klinik durumu iyiye gidiyorsa ve gastrointestinal absorpsiyonla ilgili herhangi bir endişe yoksa IV gansiklovir, oral valgansiklovir ile değiştirilebilir.
Alternatif tedavi	Yukarıda belirtilen intravitreal enjeksiyonlardan birisine ek olarak: Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 90-120 mg/kg/gün, IV veya Sidofovir** 5 mg/kg/hafta, IV, 2 hafta, ardından iki haftada bir 5 mg/kg, 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	
Valgansiklovir 2x 900 mg, PO, 14-21 gün, ardından ART ile bağışıklık düzelene kadar ilk 3-6 ay boyunca günde bir kez 900 mg.	
Bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveitin tedavisi	
İmmün iyileşme sağlanıncaya dek tüm CMV retiniti lezyonlarının tedavi edilerek boyutlarının küçültülmesi üveit insidansını azaltabilir. Üveit gelişirse perioküler steroit veya kısa süreli sistemik steroit verilir.	
CMV retiniti tedavisinde idame tedavisinin kesilmesi CMV tedavisi en az 3-6 ay sürdürülür ve lezyonlar inaktif hale gelinceye ve CD4 T lenfositi sayısı 3-6 ay boyunca >100 hücre/mm^3 düzeyinde sabitleninceye dek idame tedavisi verilir. Oftalmolojik konsültasyondan sonra, CD4 T lenfositi 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	Gastointestinal 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 retiniti 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.*

*** Sidofovir, serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL, kreatinin klirensi ≤55 mL/dk veya idrar proteini ≥100 mg/dL (≥2+ proteinüriye eşdeğer) olan hastalarda kontrendikedir. Sidofovirin nefrotoksik potansiyeli göz önüne alındığında, sidofovirin tenofovir ile dikkatli kullanılması tavsiye edilir.*

****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 başlandıktan 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 steroitlerin kullanılması 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

Orolabiyal 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.

Keratit, 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 rekürenslerinde veya rekürens 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 rekürensleri 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.
Orolabiyal 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 kaybolduncaya dek tedaviye devam edilir.
Kronik baskılayıcı tedavi Endikasyonları: » Ciddi rekürensleri olan hastalar **veya** » Rekürenslerin sıklığını azaltmak isteyen hastalar **veya** » ART başlandığında CD4 T lenfositi sayısı <250 hücre/mm^3 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 seropozitiftir.

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 lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısı ≥200 hücre/mm^3 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 aşılanması 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)	
Komplike olmayan vakalar	
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
Ciddi veya komplike vakalar	
	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)	
Akut lokalize dermatomal	
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
Dissemine deri lezyonları veya organ tutulumu	
	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 lenfositi 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 başlanmasının ardından 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 tutuluşu ve/veya deride yaygın tutuluş) » Kemoterapi ve ART » Kemoterapide lipozomal doksorubisin ilk seçenektir. » KS tedavisinde ve KS ile ilişkili BYYS tedavisinde steroit kullanımından kaçınılmalıdır, steroitler 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 • Steroitler 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 pozitiftir. 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 etkendir. 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 lenfositi 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 kaşınma 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

» 21-29 yaş arasındaki HIV ile enfekte kadınlarda HIV tanısı aldıktan hemen sonra Pap testi yapılmalıdır.

» Pap testi başlangıçta yapıldıktan sonra her yıl tekrarlanmalıdır.

» Eğer üç ardışık Pap testi normal ise, takip eden testler 3 yılda bir yapılabilir.

» 30 yaşın altındaki kadınlarda Pap testi ve HPV testinin birlikte yapılması önerilmemektedir.

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 0, 1 ve 6. aylarda IM uygulanır
HPV 4 valanslı aşı 0, 2 ve 6. aylarda IM uygulanır
HPV 9 valanslı aşı 0, 1-2 ve 6. aylarda IM uygulanır
İki veya dört valanslı aşı ile aşı şemasını tamamlamış kişilere 3 doz 9 valanslı aşı uygulanabilir, 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
İmikimod %5 krem: Haftada ardışık olmayan 3 gece yatmadan önce uygulanır, 6-10 saat sonra sabun ve su ile yıkanır, 16 haftaya kadar lezyonlar kaybolunca dek devam edilir.
Podofilox %0,5 solüsyon veya jel: Görünür anogenital siğillere 3 gün boyunca günde iki kez uygulanır, ardından 4 gün tedavi uygulanmaz. Bu döngü, gerekirse dört defaya kadar tekrarlanabilir.
Sinekatekin %15 yağ*: 16 hafta boyunca lezyonlar kaybolunca 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 kaybolunca 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 lökoansefalopati, bir polyoma virüsü olan JC virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin fokal demiyelinasyonu ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur. Sıklıkla CD4 T lenfositi 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 duyusal 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 immünosüpresyonun düzeltilmesi için etkin bir ART rejimi başlanmasıdır.
- HIV ile ilişkili PML'de BYYS sık gelişir ve steroit 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 lenfositi sayısının düşük (<200 hücre/mm^3) 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 *Chlamydophila* 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 lenfositi 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 lenfositi 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 nüksler 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 lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3 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 probları, 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/mm^3) 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.
Salmonella 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 lenfositi sayısı ≥200 hücre/mm^3 ise 7–14 gün • CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 ise 2–6 hafta <u>Bakteremi varsa:</u> • CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 ise 14 gün (metastatik odaklar varsa uzatılabilir) CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 ise 2–6 hafta <u>Sekonder profilaksi:</u> • Tekrarlayan *Salmonella* gastroenteriti • CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 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 *Salmonella* 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) Tedavi süresi: • 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 başlandıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa, dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli ve antibiyotik direnci aranmalıdır. » Etkili ART, *Shigella* enfeksiyonlarının nüks riskini azaltabilir.
Campylobacter spp.	**Hafif hastalık** (CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3) • Semptomlar birkaç günden fazla devam etmedikçe tedavi yok **Hafif-orta düzeyde hastalık** • Duyarlı ise siprofloksasin 500-750 mg PO **veya** 400 mg IV 12 saate bir **veya** • Azitromisin 500 mg/gün PO (Bakteriyemi olan hastalara önerilmez) **Alternatif** • Levofloksasin 750 mg/gün PO/IV **veya** • Moksifloksasin 400 mg/gün PO/IV Bakteremik hastalarda florokinolona aminoglikozit eklenir. ***Campylobacter* bakteremisi** • Siprofloksasin 500-750 mg PO **veya** 400 mg IV 12 saatte bir + aminoglikozit Tedavi süresi: • Gastroenterit: 7–10 gün (azitromisin ile 5 gün) • Bakteriyemi: ≥14 gün • Tekrarlayan bakteriyemi: 2–6 hafta	» Endike ise oral **veya** IV rehidrasyon yapılmalıdır. » Motilite önleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. » Antibiyotik tedavisine başlandıktan 5-7 gün sonra klinik cevap yoksa dışkı kültürü tekrarlanmalı, alternatif tanı yöntemleri düşünülmeli **veya** antibiyotik direnci akla getirilmelidir. » Bakteremik hastalarda bir aminoglikozitin eklenmesi, kinolon direncinin ortaya çıkmasını önleyebilir » Etkili ART, *Campylobacter* 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 *C. difficile* 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 • Doksisiklin 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 İM (aynı seansta her iki kalçaya 1,2 milyon Ü), haftalık olarak 1., 8. ve 15. günler Penisilin alerjisi olanlar **veya** parenteral tedaviyi reddedenler • Doksisiklin 200 mg/g (tek doz 200 mg **veya** 100 mg 2x1) PO 21-28 gün Nörosifiliz, oküler sifiliz ve aurikular sifiliz • Kristalize penisilin 18-24 milyon ü/gün, IV (3-4 milyon ü, 4 saatte bir, 10-14 gün) • Hospitalizasyon **veya** IV kristalize penisilin mümkün değilse + Seftriakson 1-2 gr/g, 10-14 gün + Prokain penisilin 1,2-2,4 milyon ü/gün ve probenesid 500 mg 4x1, 10-14 gün • Penisilin alerjisi varsa penisilin desensitizasyonu ve ardından birinci seçenek tedavi Gebelikte sifiliz • Evreye göre birinci seçenek tedavi, penisilin alerjisi varsa desensitizasyon ve ardından tedavi

Tablo 8.12. Bartonelloz tedavisi

Enfeksiyon	Tedaviye ilişkin öneriler	Diğer öneriler
Bartonelloz	*Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomiyelit için ilk seçenek tedavi* • Doksisilin 100 mg PO/IV 12 saatte bir **veya** • Eritromisin 500 mg PO/IV 6 saatte bir *Basiller anjiyomatoz, pelioz hepatit, bakteremi ve osteomiyelit için alternatif tedavi* • Azitromisin 500 mg/gün PO • Klaritromisin 500 mg PO günde iki kez Doğrulanmış Bartonella endokarditi için ilk seçenek tedavi • Doksisilin 100 mg IV + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir 6 hafta, ardından ≥3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisiklin veya • Doksisilin 100 mg IV + gentamisin 1mg/kg IV 8 saatte bir 2 hafta, ardından ≥3 ay her 12 saatte bir 100 mg IV/PO doksisiklin Santral sinir sitemi enfeksiyonlarının tedavisi • Doksisilin 100 mg IV/PO +/– rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir Diğer ağır enfeksiyonlar için (multifokal hastalık veya klinik dekompansasyon) tedavi: • Doksisiklin 100 mg IV/PO +/– rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir veya • Eritromisin 500 mg IV/PO 6 saate bir + rifampisin 300 mg IV/PO 12 saatte bir	İlk tedaviden sonra (>3 ay) relaps görülürse, CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 ise doksisiklin **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/mm^3 • Bazı uzmanlara göre, ancak *Bartonella* 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 lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3) 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 lenfositi sayısı >100 hücre/mm^3 ise tedavi kesilebilir	• Klaritromisin ve azitromisin duyarlılık testleri yapılmalıdır. • BYYS'de nonsteroit antienflamatuvar ilaçlar orta ve şiddetli semptomları olan hastalar için kullanılabilir. • BYYS belirtileri devam ederse, kısa süreli (4-8 hafta) sistemik kortikosteroitler (20-40 mg prednizolon) kullanılabilir.
Mycobacterium kansasii	Rifampisin (600 mg PO (veya Rifabutin 300 mg PO) + İzoniazid (300 mg PO) + Etambutol (15-20 mg/kg PO) veya Rifampisin (600 mg PO)+ Klaritromisin 2 X 500 mg PO + Etambutol (15-20 mg/kg PO) Tedavi süresi negatif kültür sonucundan sonra 12 ay	

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

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

Hastanın yaşadığı coğrafi bölge ile ilişkili olarak *Plasmodium* (sıtma), *Leishmania, Trypanosoma* (Chagas hastalığı) ve *Isospora* (Cystoisosporiasis) türlerinin etken olduğu paraziter 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 lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3 olanlarda enfeksiyon riski yüksektir. CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 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, başağrısı, 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/mm^3 olan bireylerde görülür. Bu olgularda fokal nörolojik kusur veya nöbet görülmesi durumunda hemen kraniyal BT veya MRG yapılmalıdır; MRG lezyonları görüntülemede BT'den daha duyarlıdır. Bakteriyel apseler ve santral sinir sistemi lenfoması ile toksoplazmozu ayırt etmek zor olabilir. Görüntülemede, kortekste gri cevherde ya da bazal gangliyonlarda sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyonun görülmesi tipiktir; olguların üçte birinde lezyon tek olabilir. Nadiren hemoraji görülür. Radyolojik olarak saptanan lezyonların tümünde toksoplazma akla gelmelidir; ancak birden fazla lezyon varsa toksoplazmoz tanısı daha olasıdır. Pozitron emisyon tomografi veya tek-fotonlu emisyon BT, toksoplazma ansefalitini lenfomadan ayırmada yardımcı olabilir. Ancak hiç bir görüntüleme tetkiki tam olarak özgül değildir.

Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ansefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır. Tedaviye yanıt tanıyı destekler. 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 başlandı 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 toksoplazmozu 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 görüntülemede 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 pozitiftir; 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 steroit 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/mm^3 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/mm^3 ya da >100 hücre/mm^3 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 + Sülfadiyazin + Folinik asit	İlk gün 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO • ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV 1 x 10-15 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
Alternatif tedavi	Pirimetamin + Klindamisin + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 4 x 600-900 mg/gün PO/IV 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	veya TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
Alternatif tedavi	**veya** Pirimetamin + Atovakon + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile) 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip edin.
	veya Sülfadiazin + Atovakon	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV 2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiyazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini » kontrol edin
	veya Pirimetamin + Azitromisin + Folinik asit	İlk gün : 200 mg PO, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün PO • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün PO 1 x 900-1200 mg/gün PO 1 x 10-15 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nötropeni açısından takip et.

[a]*Aynı 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/mm^3 düzeyinde seyrettiğinde sekonder profilaksi güvenle kesilebilir. Ancak profilaksi kesilmeden önce MRG kontrolü yapılmalıdır; MRG'de lezyon görülmesi durumunda CD4 T lenfositi sayısı ≥200 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3, CD4 T lenfositi yüzdesi <%14 ise ve/veya tekrarlayan oral kandidoz varsa başlanır.			
CD4 T lenfositi sayısı >100 hücre/mm^3 ve HIV RNA 3 aydan uzun süre saptanamaz düzeyde ise veya CD4 T lenfositi 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 lenfositi 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/mm^3 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 lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olan HIV ile enfekte bireylerde ishal birkaç gün sürer; CD4 T lenfositi sayısı <50 hücre/mm^3 olan HIV ile enfekte olgularda ise ciddi sıvı ve elektrolit kaybına neden olan kronik ishal nedenidir. Kriptosporidyuma bağlı kronik ishal AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır.

Klinik

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

Tanı

Dışkı örnekleri laboratuvara gönderilirken, klinik şüphe ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Aksi takdirde

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

Tedavi

Etkinliği gösterilmiş özgül bir tedavisi yoktur. İmmün durumu iyi olan bireylerde ishal kendini sınırlar. Bu nedenle ART ile immün durumun düzeltilmesi tedavinin ilk basamağıdır. Yeterli hidrasyonun sağlanması, antiretroviral ilaçların absorpsiyonunun sağlanabilmesi için loperamit ile ishali azaltan semptomatik tedavilerin uygulanması önerilmektedir.

FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Günümüzde antiretroviral tedaviye HIV enfeksiyonunun erken döneminde başlanması ve antiretroviral tedavi rejimlerinin etkinliğinin yüksek olması nedeniyle olgu sayıları geçmiştekine göre daha az olmakla beraber, fungal enfeksiyonlar halen en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan fırsatçı enfeksiyonlar arasındadır. Bunu etkileyen faktörlerden en önemlisi CD4 T lefositi 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 nonprodüktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar. *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi gelişmesinde en temel risk faktörü immünosüpresyon düzeyidir; hastalık CD4 T lenfositi sayısı >200 hücre/mm^3 olanlarda son derece ender (tüm PCP olgularının %5'inden az) görülür. CD4 T lenfositi sayısının <200 hücre/mm^3 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 düşündüren 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.

Pneumocytis 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. Pneumocystis jirovecii pnömonisinin tedavisi

İlaçlar ve dozları	Süre
Tercih edilen	21 gün
Trimetoprim15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
Alternatif	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
veya	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
veya	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
veya	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

Not: Başvuru sırasında PaO_2 düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla 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 jiroveci'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 lenfositi düzeyi ≤200 hücre/mm^3 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** Aerozolize pentamidin ayda bir 300 mg **veya** Atovakon günde 1500 mg PO
3. Seçenek	Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin (10 mg) günde bir PO

Not:

1. Bazal CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 olup, ART başlandıktan sonra artarak en az üç ay süreyle ≥200 hücre/mm^3 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 lenfositi sayısı ≥200 hücre/mm^3 iken PCP gelişirse, ART ile CD4 T lenfositi sayısındaki artış yanıtına bakılmaksızın profilaksi yaşam boyu sürdürülmelidir.

Aşağıdaki durumlarda PCP için primer profilaksi yapılması önerilmektedir:

» CD4 T lenfositi sayısı <200 hücre/mm^3 olanlar
» Orofaringiyal kandidiyaz saptananlar
» CD4 T lenfosti yüzdesi <% 14 olanlar
» CD4 T lenfositi sayısı >200 ve <250 hücre/mm^3 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, steroit ve spesifik antifungal kullanımından kaçınmak da kandidiyazın ortaya çıkma ihtimalini azaltır.

Klinik

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

[a]*Dirençli 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 menenjiti olan olguların %90'ından fazlasına tanı koyabilmek mümkündür. Kesin tanı için kültür gereklidir. Kriptokokal polisakkarit antijenini serumda veya BOS'da saptamaya yönelik testler olan lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri de kullanılabilir.

Tedavi

Tedavi hastalığın her dönemi için farklılıklar göstermektedir. (Tablo 8.19)

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, H*istoplasma 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 lenfositi sayısının ≤150 hücre/mm^3 olması, diğer risk faktörleridir. CD4 T hücresi sayısı ≥150 hücre/mm^3 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/mm^3 olan ya da zidovudin ve kotrimoksazol gibi ilaçlara bağlı nötropeni gelişen ya da kortikosteroit 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 yardımlı 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 Practises. 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. (Erşim 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. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, Van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 Jul 7;56(1):2000535.

12. 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.

13. EACS 2023 Guidelines, version 12.0, October 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

14. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 10.0 November 2019. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 21 Aralık 2020).

15. Erişkin bağışıklama rehberi, 2023. HIV ile enfekte hastalarda aşılama. S:64-65. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

16. 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.

17. 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.

18. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 8 Aralık 2021).

19. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

20. 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).

21. 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.

22. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. JEADV 2014;28(12):1581-93.

23. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R.J. 2020 European guideline on the management of syphilis. Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Mar;35(3):574-588.

24. Kaya O. Kriptokok enfeksiyonları. BAMÇAG Bülteni, Kasım 2011, 2:D51-56.

25. 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.

26. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, Bos LD, Chalmers JD, Derde L, de Waele J, Garnacho-Montero J, Kollef M, Luna CM, Menendez R, Niederman MS, Ponomarev D, Restrepo MI, Rigau D, Schultz MJ, Weiss E, Welte T, Wunderink R. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2023 Jun;49(6):615-632.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. Murthy N, Wodi AP, Cineas S, Ault KA. Advisory Committee on Immunization Practices.Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2023.; Ann Intern Med. 2023 Mar;176(3):367-380.

31. 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).

32. 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.

33. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukeoncephalopathy C. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):255-73.

34. 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.

35. 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.

36. UCSF HIV/AIDS Division at SFGH. Positive Health Program and University of California, San Francisco. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 8 Kasım 2018)

37. 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)

38. Ünal S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. 3. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014;115-137

39. 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.

40. 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.

41. Volberding Paul A., Sande Merle A., Lange Joep, Greene Warner C. Global HIV/AIDS Medicine, 2008; 309 ve 376.

42. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

43. 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 güvenirliği 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 kousunda 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 dâhil)[2]	İhmal edilebilir
Seks oyuncaklarını paylaşma[2]	İhmal edilebilir

[1]Kondomsuz cinsel temas

[2]Bulaş teknik olarak mümkün fakat şimdiye kadar bulaş görülmemiş

Tablo 9.3. Mesleki temas sonrası profilaksi önerileri*
Virüs içerdiği kabul edilen sıvılar Kan ve kan içeren her tür vücut sıvısı Semen ve vajinal sekresyon Doku sıvıları Vücut boşluklarından drene edilmiş her tür sıvı *assit, beyin omurilik sıvısı, amniyotik, rektal, peritoneal, sinoviyal, plevral veya perikardiyal sıvılar ve yara sekresyonları* Anne sütü
Profilaksi önerilen temas türleri Virüs içerdiği kabul edilen sıvıların mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya bu sıvılarla kontamine olmuş kesici-delici aletlerle perkütan temas.

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

Tablo 9.4. Mesleki olmayan temas sonrası profilaksi önerileri	
Gerçek Risk Kabul Edilen Temas Türleri	**İhmal Edilebilir Temas Türleri**
HIV pozitif olduğu bilinen kaynaktan Kan içeren semen, vajinal ve rektal salgı, anne sütü, kanlı diğer vücut sıvılarının ve kanın,	HIV pozitif olduğu bilinmeyen kaynaktan Gözle görülür kan içermeyen idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının,
vajen rektum nazal sekresyon göz ağız bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması	vajen rektum nazal sekresyon göz ağız bütünlüğü bozulmuş deri ile teması veya perkütan teması

Temastan sonra olgunun yönetimi

Hızlı dekontaminasyon

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

Temas sonrası profilaksi uygulaması

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

Temas sonrası profilaksi rejiminin planlanması

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

Kaynak biliniyorsa kaynaktan ve kaynak ile temas edenden

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

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

Temas edenden

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

Kaynak HIV pozitifse kaynaktan

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

Temas sonrası profilakside kullanılabilecek ilaç kombinasyonları

Profilaksi rejiminin seçimini etkileyen faktörler
(1) Bulaşın tipi ve HIV bulaş riski,
(2) Kaynağın antiretroviral ilaç direnci,
(3) Antiretroviral ilaçların yan etki profili ve başlanan rejime kişinin uyumu,
(4) Antireroviral 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+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 kullanılabilecek 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	

[a]Darunavir 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 antikorunan bakılabilir.

» 2. ve 4. haftada tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları tekrar kontrol edilmeli.

» Kan, doku, sperm veya organ bağışından kaçınmalı. Cinsel ilişkiden kaçınmalı veya bariyer önlemlerini kullanmalı. Bebeği varsa emzirmemeli, hamile ise bilgilendirilmeli.

» İzlem sırasında primer HIV enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular (ateş, lenfadenopati, boğaz ağrısı, deri ve mukozada döküntüler, bulantı, kusma) ortaya çıkarsa, HIV antikoru ve HIV RNA istenmeli.

» Profilaksi başlanan olgu 72. saatte yeniden ilaç yan etkisi, ilaç uyumu açısından değerlendirilmeli, en az iki hafta sonra tam kan sayımı 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 11 Eylül 2023)

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 11 Eylül 2023)

6. European AIDS Clinical Society Guidelines. Sürüm 12.0. Ekim 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023)

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. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et alAntiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2022 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel JAMA. 2023;329(1):63-84. doi:10.1001/jama.2022.22246

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 11 Eylül 2023)

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 11 Eylül 2023).

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 sıklığı 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 ≥%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

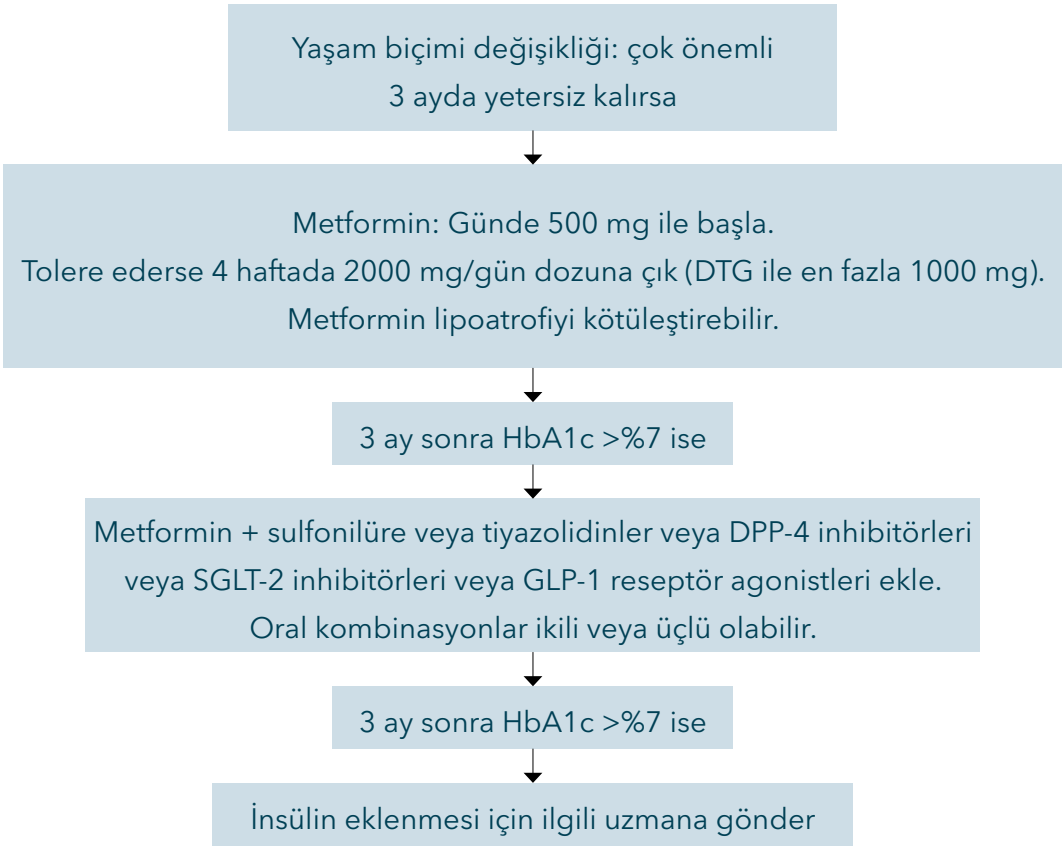
Aşağıdakilerden biri tanı için yeterlidir:

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 diabetes mellitus tedavisi



Tip 2 diabetes mellitus tedavisi

1-İlk önerilen tedavi yaklaşımı yaşam biçimi değişikliği ve metformin kullanımıdır. Metformin lipoatrofiyi kötüleştirebilir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda ve DTG kullananlarda doz azaltılmalıdır.

· eGFR >50 ise tam doz (2x1000 mg/gün) verilebilir.

· eGFR 30-45 mL/dk ise 1000 mg/gün önerilir.

· eGFR <30 mL/dk ise kullanılmaz.

· Kişi DTG kullanıyorsa yarı doz önerilir (maksimum doz 1000 mg).

Metformin gastrointestinal sistem entoleransı (karın ağrısı, şişkinlik ve ishal) yapabilir. Bu nedenle günde 500 mg ile başlanır ve kişi tolere edebilirse 4 günde bir 500 mg arttırılarak tam doza (2x1000 mg/gün) çıkılır.

2-Kanıtlanmış koroner arter hastalığı (KAH) varsa, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riski yüksek ise (yaş ≥55 + sol ventrikül hipertrofisi veya koroner, karotis, alt ekstremite arter darlığı >%50), kalp yetersizliği veya KBH varsa tedavi yaklaşımı aşağıdaki gibi önerilmektedir.

· ASKVH riski yüksek olanlarda GLP-1RA veya SGLT-2i önerilir. Bu iki gruptaki ilaçlardan endikasyonlarında net bir şekilde belirtilenler, ASKVH riski yüksek olanlarda kullanıldığı zaman kardiyovasküler olayların gelişimini önlemektedir (primer korunma). Metformin + GLP-1RA + SGLT-2i kombinasyonu ile hedeflenen HbA1c değerine ulaşılamıyorsa DPP-4i (eğer GLP-1RA almıyorsa), bazal insülin, piyoglitazon (TZD/ glitazon) ve sülfonilüre (SU), hedefe ulaşılıncaya kadar sırasıyla eklenebilir.

· Ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük (<%45) seyreden kalp yetersizliği olanlarda veya KBH olanlarda (eGFR 30-60 mL/dk arasında veya eGFR >60 mL/dk + spot idrar albümin/kreatinin >30 mg/gün; özellikle 300 mg/gün ise) SLT2i grubu ilaçların (empagliflozin, kanagliflozin and dapagliflozin) kullanılması önerilir. Bu grup ilaçlar kalp yetersizliğinden ölümleri veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları %25 oranında azaltmakta, ayrıca KBH'nin ilerlemesini de yavaşlatmaktadır (sekonder korunma). Metformin + SGLT-2i kombinasyonu ile hedeflenen HbA1c değerine ulaşılamadıysa GLP-1RA, DPP-4i (eğer GLP-1RA almıyorsa), bazal insülin ve SU hedefe ulaşan kadar sırasıyla eklenebilir. DPP-4i grubundan saksagliptinin kullanılması önerilmez. Piyoglitazon ise hangi evrede olursa olsun kalp yetersizliği olan kişilerde kullanılmaz.

3-ASKVH riski, KAH, kalp yetersizliği veya KBH olmayan tip 2 diyabetes mellitus olgularında ise tedavi yaklaşımı aşağıdaki gibi önerilmektedir:

· Yaşam biçimi değişikliği ve metformin ile hedeflenen HbA1c değerine ulaşılamıyorsa tedavi rejimine DPP-4i veya GLP-1RA veya SGLT2i veya piyoglitazon eklenebilir. Hedef değere ulaşana kadar uygun kombinasyonların yapılması sürdürülür (bazal insülin ve SU dâhil). DPP-4i ile GLP-1RA aynı anda kullanılmamalıdır.

4-GLP-1RA ve SGLT2i vücut ağırlığının azalmasına yol açmaktadır. Bunların vücut ağırlığını azaltıcı gücü sırasıyla şu şekildedir: Semaglutid > Liraglutid > Dulaglutid > Eksenatid > Liksisenatid

Tedavinin hedefleri

1. Glikozda dalgalanma (hiper-/hipoglisemi) olmamalıdır.
2. HbA1c ≤%7 olmalıdır (kalp yetersizliği olanlarda ~8 dolaylarında).
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, mümkünse 55 mg/dL seviyelerine indirilmelidir.

6. Kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.
7. Nefropati, retinopati ve nöropati taramaları HIV ile enfekte olmayan diyabetlilerde olduğu gibi yapılmalıdır.
8. Tip 1 DM uluslararası rehberlere göre tedavi edilmelidir

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı karaciğerin yağ (trigliserit) infiltrasyonu (hepatik steatozun hepatositlerin >%5'inde tespit edilmesi) ile karakterize bir hastalığıdır. Bu tanı, görüntüleme veya karaciğer biyopsisi ile konulabilmektedir. Bu hastalığın tanısı hem sekonder nedenlerin, hem de aşırı günlük alkol kullanımının (kadınlarda ≥20 g/gün ve erkelerde≥30 g/gün) dışlanmasını gerektirmektedir. NAFLD sıklıkla metabolik sendromun komponentleriyle (obezite, hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet veya T2DM) birliktedir. Bu nedenle uzmanlar, NAFLD terminolojisi yerine metabolik süreçlerle ilişkili yağlı karaciğer hastalığı ('metabolic-associated fatty liver disease-MAFLD)' terminolojisini kullanmayı önermişlerdir. HIV ile enfekte bireylerde NAFLD prevalansı genel toplumdakine oranla daha yüksektir (ABD'de ~%30). Karaciğer fonksiyon testi (KCFT) bozukluğu olan HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık olarak yarısında NAFLD olduğu tespit edilmiştir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının sınıflaması

1-Non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL): Saf steatoz (trigliserit infiltrasyonu var, yangı yok)

2-Non-alkolik steatohepatit (NASH): Trigliserit infiltrasyonu yangı ile birliktedir; fibrozis var veya yoktur. NASH tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmaktadır.

Nonalkolik steatohepatit (NASH) sınıflaması

a. Erken-NASH: Fibrozis F0-F1

b. Fibrotik-NASH: Fibrozis F2-F3 (köprüleşme)

c. Sirotik-NASH: Fibrozis F4

d. Hepatosellüler karsinom: Genellikle siroza bağlı olarak gelişmekteyse de, NASH tanılı olgularda siroz olmadan da gelişebilir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı

» USG NAFLD tanısında ilk tercih edilen yöntemdir

» USG yoksa serum biyogöstergeleri ve skorları kullanılabilir. Fibroscan fibrozis düzeyini belirler.

» Karaciğer biyopsisi: Steatoz, hepatositlerde balonlaşma, lobüler yangı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının tedavisi

» Yaşam biçimi değişikliği: Tedavinin omurgasıdır ve vücut ağırlığının azaltılması son derece önemlidir. Akdeniz tipi beslenme steatozu geriletebilir ve insülin duyarlılığını artırır. Ek olarak aerobik (haftada 3-5 gün 150-200 dk orta yoğunlukta yürüyüş) ve direnç egzersizleri yapılmalıdır. Günde 500-1000 kalori kısıtlayarak vücut ağırlığı yılda %7-10 dolaylarında azaltılmalıdır.

» Farmakoterapi: NASH tanılı hastalara sınırlandırılmalıdır (özellikle fibrozis ≥F2, diyabetikler, metabolik sendromu olanlar, ALT yüksekliği devam edenler ve nekroenflamasyou yüksek düzeyli olanlar)

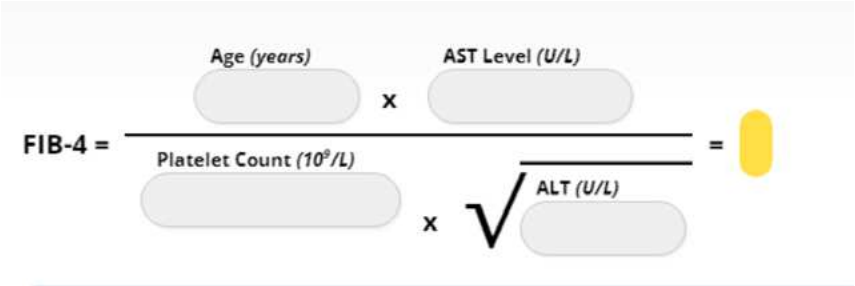
» NASH tedavisi ve yönetimi: Piyoglitazon, E vitamini ve bariyatrik cerrahi gibi seçenekler hepatologlarla tartışılmalıdır. HIV ile ilişkili NAFLD'nin tedavisi için, tesamorelin ve E vitamini etkili bulunsa da bu konuda geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

» Endikasyonu varsa statinler güvenle kullanılabilir. Fakat statinlerin ve n-3 poliansatüre yağ asitlerinin NAFLD'ye olumlu etkisi yoktur.

HIV ile yaşayan bireylerde NAFLD'nin değerlendirilmesi ve hastanın yönetimi

USG en yaygın ve ilk başvurulan yöntemdir. USG ile NAFLD saptandığında FIB-4 (serumda biyokimyasal skorlama) ile ileri düzeyde fibrozis olup olmadığı belirlenmelidir FIB-4 aşağıdaki formül ile hesaplanır (Şekil 10.2)

Şekil 10.2. FIB-4 değerinin hesaplanması.



» İleri fibrozis riski düşük olanlar (FIB-4: ≤1.3): Bu hastalar enfeksiyon hastalıkları kliniğinde yönetilebilir. Vücut ağırlığının azaltılması son derece önemlidir. Alkol alımı tamamen kesilmelidir. Hiperkolesterolemi, DM ve hipertansiyon tedavi edilmelidir.

» İleri fibrozis riski orta olanlar (FIB-4: 1.3-2.67): Elastografi/ Fibroscan yapılmalıdır. Sonuç ≤7.8 kPa ise kişi düşük riskli, >7.8 kPa ise yüksek riskli kabul edilir.

» İleri fibrozis riski yüksek olanlar (FİB-4: >2.67 veya elastografi >7.8 kPa): Bu olgular portal hipertansiyon, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesi açısından risk taşıdıklarından hepatoloji kliniğinde izlenmelidir.

HIV ile enfekte olan bireyde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı ve yönetimi

Başka bir nedene bağlı olmadan, ardışık iki yıl içinde ≥3 ay öksürük ve balgam çıkarma öyküsü bulunanlarda anamnez ile olası kronik bronşit tanısı konur.

Aşağıdaki yakınmalardan en az birinin olduğu kişiler KOAH açısından taranmalıdır:

» Kronik ve progresif dispne: Akranlarıyla düz yolda yürürken veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığının olması

» Kronik öksürükve/veya balgam

» Tekrarlayan vizing: Vizing veya göğüste sıkışma hissi KOAH tanısını dışlamadığı gibi, varlığı da

astım tanısını doğrulamaz.

Bu yakınmaları olmayan HIV ile yaşayan bireyler yılda bir kez bu yakınmalar açısından sorgulanmalıdır.

KOAH kesin tanısı spirometri ile konur. Postbronkodilatör FEV1/FVC değerinin <%70 olması tanı koydurucudur. KOAH'lı hastalar KVH ve pulmoner hipertansiyon yönünden iyi değerlendirilmelidir. Bronkodilatör kullandıktan sonraki FEV1/FVC değeri >0,70, fakat zorlu vital kapasite azalmış ve/veya CO difüzyon kapasitesi bozulmuş ise kontrastsız toraks BT çektirilmelidir veya kişi göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.

KOAH'da sağkalımı artıran üç girişim

1- Sigaranın bırakılması

2- Stabil ve alevlenme olmayan hastada kronik (≥15 saat/gün) oksijen tedavisi:

Endikasyonları:

» İstirahat konumunda PaO2 değerinin ≤55 mmHg veya SpO2 değerinin ≤%88 olması ve hiperkapni olsun ya da olmasın hipoksinin 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olması.

» PaO2 >55 ile <60 mmHg arasında olanlarda pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği veya polisiteminin (hematokrit >%55) eşlik etmesi.

3-Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIV): Akut hiperkapnik solunum yetersizliği durumunda KOAH, osteoporoz, vücut ağırlığında azalma, malnütrüsyon ve sarkopeni gibi akciğer dışı sistemik hastalıklara yol açabilir. KOAH'da uzun süre ağızdan ve/veya solunum yoluyla yüksek doz kortikosteroit kullanılmasının faydası yoktur; bu uyugulama pnömoni riskini artırmaktadır.

LABA veya LAMA veya LABA/LAMA'ya orta doz inhaler kortikosteroit (İKS) eklenmesi alevlenme öyküsü ve/veya bronşiyal astımı ve/veya eozinofilisi (>%3) olanlarda ya da KOAH atağı LABA+LAMA ile kontrol atına alınamayanlarda önerilir. Eozinopenisi (< %1) olanlarda İKS kullanılmamalıdır. Akut alevlenmelerde antibiyotikler önerilir. LAMA/LABA/IKS kombinasyonları KOAH'ın kontrol altına alınmasını ve klinik açıdan iyileşmeyi sağlamak suretiyle yaşam beklentisini artırmaktadır.

Korunma

KOAH tanılı kişilere, korunma amacıyla aşağıdaki aşıların uygulanması önerilmektedir.

» Yıllık grip aşısı

» Pnömokok aşısı: Konjuge pnömokok aşısı ve 1 yıl sonra polisakkarit pnömokok aşısı

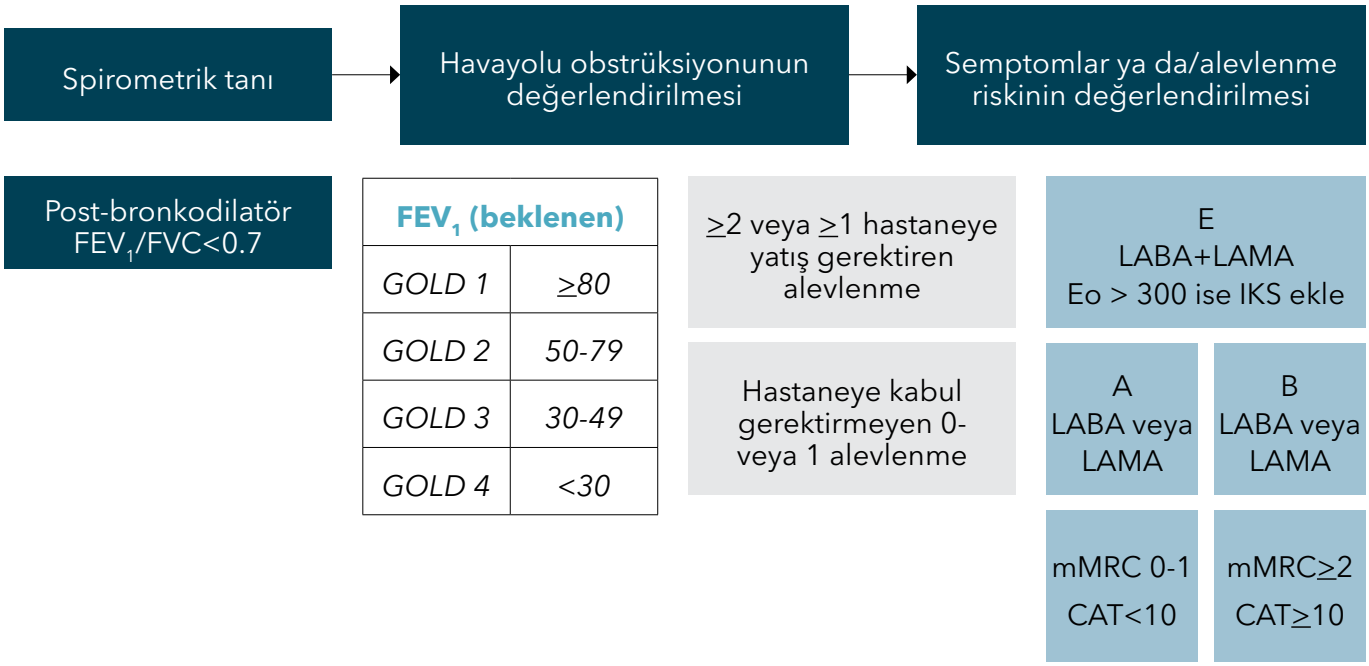
» SARS-CoV-2 aşısı

» Boğmaca aşısı

KOAH'da bronkodilatörler ile ARV ilaçlar arasındaki etkileşimler

Kobisistat veya ritonavir CYP 3A4 inhibitörü olduğundan, kombine edildiği antiretroviral ilacın serum düzeyini artırmaktadır. Bu nedenle kART tedavisinde bu iki maddeden biri yer alıyorsa bronkodilatör ilaçlarla etkileşiminin olabileceği unutulmamalıdır. Bu etkileşimler HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı'nın 4. bölümündeki tablolarda gösterilmiştir.

Şekil 10.3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 KOAH tedavisi için semptomların ve alevlenmelerin değerlendirilmesi ve tedavi önerileri



18 numaralı kaynaktan adapte edilmiştir.

- mMRC (Semptom): Düz yolda yürürken dispne olması

- mMRC≥2 . Eğer dispne olmuyorsa mMRC 0-1 kabul edilebilir.

LAMA: Uzun-etkili muskarinik antagonistleri

LABA: Uzun etkili beta 2- agonistleri

İKS: İnhaler kortikosteroitler (beklametazon, budesonid, flutikazon)

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. Albüminürisi bulunan ve eGFR değeri <30 mL/dk olan HIV ile enfekte hastalarda HIV ile enfekte olmayanlara göre mortalite daha yüksek olup, kardiyovasküler olay riski 6 kat daha fazladır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığının varsa ortaya çıkarılması ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlayacak önlemlerin alınması hasta takibinde önemlidir. HIV pozitif bireylerde böbrek hastalığına ilişkin tanımlar ve böbrek hastalığı olan HIV ile enfekte bireylere yaklaşım Tablo 10.2-10.8'de özetlenmiştir.

Tablo 10.2. HIV pozitif bireyin böbrek hastalığı açısından taranması ve değerlendirilmesi			
	Tanı anında/ ART öncesi	ART sonrası izlem sıklığı	Yorum
KBH[a] için risk faktörleri	+	Yıllık	HT, DM, HBV, HCV enfeksiyonu, CD4 T lenfositlerinin <200 hücre/mm³ 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.

[a]KBH: ≥3 ay boyunca eGFR değerinin ≤60 ml/dk olması

[b]HIV ile enfekte hastalar için geliştirilmiş risk skorlaması ile takip yapılabilir.
https://chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores

[c]Kreatinin değeri kas kütlesinden 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, glukokortikoit 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.

[d]Proteinürinin ≥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+

[a]Protein ekskresyon oranı.

[b]İdrarda 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 ≤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 - ≤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 lenfositi 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 değerin 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 ≤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.

[1]Proksimal renal tübüler disfonksiyon: Proteinüri, hipofosfatemi ve fosfatüri, hipokalemi, hipoürisemi, renal asidoz, normoglisemik glikozüri beklenir. Açlık halinde sabah spot idrarda FexP (>%20 veya hipofosfatemi varsa >%10), FexUa (>%10), FexHCO3 (S-bikarbonat <21 mmol/L ve idrar pH >5,5 renal tübüler asidoz işaretidir), FexK hesaplanmalıdır. Renal yetmezlik ve poliüri ile ilişkili olabilir. Çoğunlukla bu bulgulardan sadece bazıları görülür. Proksimal tübüler hastalık doğrulanırsa TDF yerine TAF temelli veya tenofovir içermeyen rejime geçilir. İdrarda ölçülebilirse Beta2 mikroglobulin gibi düşük moleküler ağırlıklı protein atılımının artışı da PRTD lehinedir.

Tablo 10.6. 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, ürolitiyazis, ABH
PI (IDV, ATV, NFR, SQV, LPV, RTV)	İntratübüler presipitasyon (az çözünmeye bağlı)	ABH, KBH, akut ve kronik interstisyel nefrit, nefrolitiyazis, 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)	Nefrolitiyazis: Kristalüri, hematüri (genellikle mikroskobik), piyüri, akut böbrek yetmezliği	Nefrolitiyazisin 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.			
ddI ≥60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	100 mg q24h
<60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	75 mg q24h	75 mg q24h
d4T ≥60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h
<60 kg	30 mg q12h	15mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h
FTC	200 mg q24h	200mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q24h
3TC	300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	50-25 mg q24h	50-25 mg q24h
TAF	25 mg q24h	25 mg q24h	25 mg q24h	veri yoktur	25 mg q24h
TDF	300 mg q24h	300 mg q48h	300 mg q72-96h	300 mg q7d	300 mg q7d
ZDV	300 mg q12h	300 mg q12h	300 mg q12h	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				
TAF/FTC	25/200 mg q24h		Önerilmez		200 mg q24h
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.			ilave 200 mg
RPV	25 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			
PI					
ATV/r	300/100 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.			önerilmez
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.
CAB	30 mg q24h	Dozun ayarlanmasına gerek yoktur.
CAB LA RPV LA	400/600mg/2ay 600/900mg/2ay	
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.	
Tutunma inhibitörü		
HTR	600 mg q12h	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. HIV ile enfekte kadınların erken menopoza girme ihtimalinin yüksek olduğu ve osteoporoza yatkın hale gelebilecekleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir. HIV aynı zamanda insülin direnci ve tip 2 diyabet, dislipidemi ve metabolik sendrom riskini de artırmaktadır. Öte yandan, diyabet de kırık riskini artırdığından, bu metabolik ve endokrin faktörler, HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz ve kırık riskini doğrudan veya dolaylı olarak artırabilir.

Tablo 10.9. Tanımlar

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

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, hipogonodal 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). Amerika Birleşik Devletleri Bone Health and Osteoporosis Foundation (BHOF) 2022 rehberinde HIV/AIDS, osteoporoza neden olan veya katkıda bulunan durumlar arasında yer almaktadır.

Tablo 10.10. Sekonder osteoporoz nedenleri

Viral enfeksiyonlar	HIV enfeksiyonu
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, glukokortikoitler, 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 apopitozunu 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, ddI, 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 ng/mL (25 nmol/L) olması D vitamini eksikliği, <20 ng/mL (50 nmol/L) olmasıysa D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır ve HIV ile enfekte hastaların %60-90'ında görülür.

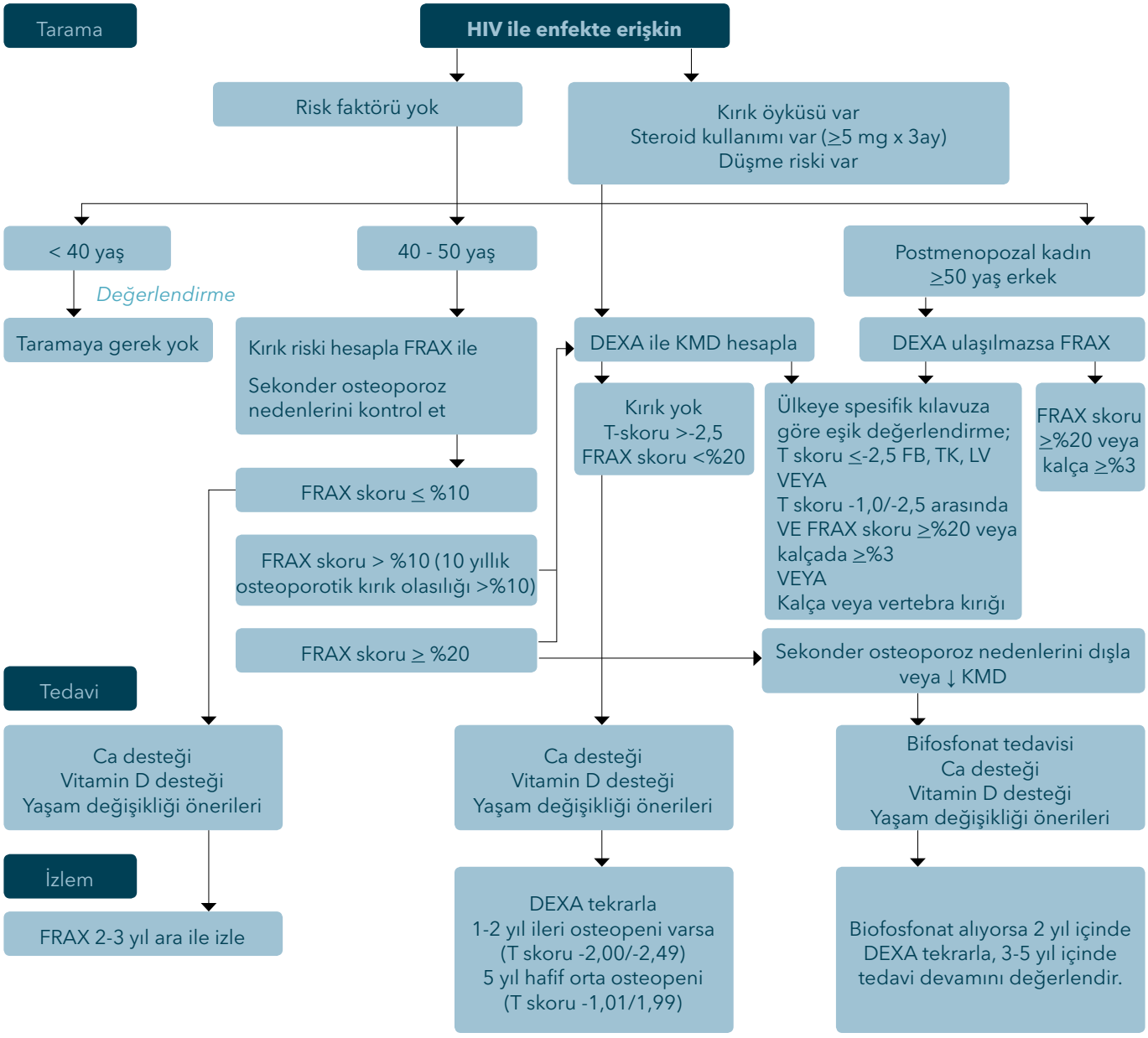
NRTI'lar içerisinde TAF'nin kemik üzerindeki olumsuz etkisi TDF'ninkinden daha azdır. TDF içeren rejimlerden TAF temelli rejimlere geçişte kemik dokusu üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir.

Osteoporozun taranması 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, steroit kullanımı (≥ 5mg prednizolon ≥3 ay) ve düşme riski olması] açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörü olmayan <40 yaşındaki hastalarda tarama yapmaya gerek yoktur; 40-50 yaş arasında olan ve risk faktörü bulunmayan hastalar için FRAX skoru hesaplanmalıdır. Risk faktörlerinin ilave edilmesi durumunda tüm hastalara, risk faktörü olmaksızın postmenopozal kadın ve ≥50 yaşındaki erkek hastalara da DEXA yapılması önerilmektedir (Şekil 10.4)

FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX/) skoru 10 yıllık majör kırık (vertebra, ön kol, femur boynu veya kalça) veya tek başına kalça kırığı olma riskini hesaplamaktadır. 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 ulaşılamıyorsa yine FRAX skoru hesaplanmalıdır. FRAX skoru hesaplanırken HIV enfeksiyonunun sekonder bir neden olarak kabul edilerek işaretlenmelidir. Majör kırık için FRAX skoru <%10 ise D vitamini ve Ca desteği ile yaşam tarzı değişiklikleri, >%10 ise DEXA yapılması, >%20 veya kalça skoru >%3 ise sekonder osteoporoz nedenleri dışlanarak DEXA yapılması önerilir.

Şekil 10.4. HIV ile enfekte hastada osteoporoza yaklaşım



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

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.

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.

Antiretroviral ilaçlardan özellikle TDF kullanımı nedeniyle kemik mineral dansitesinin azaldığını ve kırık oranının arttığını bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. TDF içeren bir rejim alan hastalar üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, iki zoledronik asit infüzyonunun, kemik mineral dansitesini farklı bir ART rejimine geçişten daha fazla artırdığı gösterilmiştir.

Denosumab, teriparatid, abaloparatid ve romosozumab osteoporoz tedavisinde etkili olduğu gösterilen ajanlardır. Ancak bunların HIV ile enfekte bireylerde kullanılmalarını destekleyen geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Osteoporoz beklenmedik şekilde ileri düzeydeyse, KMD'nin azalmasına yol açan önemli ikincil nedenler varsa veya tedavi başarızlığı 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 SİSTEM HASTALIKLARI

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 %45,7, %29,5, %34,9 ve %17,0 şeklinde 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/flatter, 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 lenfositi düzeylerinin düşük olması (en düşük değer veya güncel CD+ T lenfositi 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 lenfositi 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, ambulatuar olarak veya evde kan basıncının izlenmesi sonucunda kan basıncının >140/90 mmHg tespit edilmesi hipertansiyon olarak kabul edilmelidir. European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) rehberi, hipertansiyonu, kan basıncı seviyeleri, KVH risk faktörleri, HT'ye bağlı organ hasarı veya yandaş hastalıkların bulunup bulunmamasına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak evrelere ayırmıştır (Tablo10.12). Evre 2 ve 3'deki hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinden sonra hemen tedavi başlanması 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

[a]*SCORE 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 ortanca 50 yaş civarında görülürken, bu genel toplumda 64 yaş civarındadır. Ancak HIV ile yaşayan bireylerin yaş dağılımının daha genç olduğu göz önüne alındığında, erken görülme durumu ortadan kalkmaktadır. HIV ile enfekte hastalarda hem klinik, hem de subklinik KVH'nin arttığının gösterilmesi, bu hastalarda kardiyovasküler riskin en iyi nasıl değerlendirilmesi gerektiği sorusuna yol açmaktadır. Bu alandaki çalışmaların büyük çoğunluğu, genel toplum için kullanılan risk değerlendirme algoritmalarının HIV ile enfekte toplumdaki riski, var olandan daha düşük kestirdiği sonucuna varmıştır. Risk skorlarının performansı, geliştirildikleri bölge veya topluma göre de değişmektedir. Avrupa'da DAD kohortu kullanılarak geliştirilen model, geleneksel risk faktörlerinin yanında antiretroviral ilaca maruz kalma

unsurunu da içermektedir. Bu modelin Avrupa'da KVH riskini kestirme performansı, Framingham risk skorunun performansından daha iyidir. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) 2013 risk kestirme algoritmasına göre HIV ile enfekte bireylerin %25'i yüksek riskli grupta iken, Framingham skoru ile bu oran %10'dur; ancak her iki skor da gerçek KVH 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 sistemlerini 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. Klinik izlemde hipertansiyon ve diyabet genellikle daha iyi takip edilirken, tütün, aşırı alkol ve keyif verici madde kullanımı, obezite ve mental sağlık daha az önemsenmekte ve irdelenmektedir. İzleyen hekim riski hesaplarken, HIV'e özgü risk faktörlerini de (örn. en düşük CD4 T lenfositi 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.

Dislipideminin yönetiminde farklı kuruluşların rehberleri kullanılabilmektedir. 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 riski 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, riski 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.

ESC 2021 ülkeleri güncel kardiyovasküler mortaliteleri göz önüne alarak dört farklı risk bölgesine ayırmış ve yeni risk hesaplayıcı SCORE2 buna göre kalibre edilmiştir. Ülkemiz yüksek riskli bölgede yer almaktadır. Ülkemizde yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, kardiyovasküler hastalığı olduğu belgelenmiş ve halen lipit düşürücü ilaç kullanan bireyler dışarıda bırakıldığında, 40-75 yaş arasındaki HIV ile enfekte toplumun SCORE2 kullanılarak 2021 Avrupa rehberine göre %75,3'ü, ASCVD risk kestirimi kullanılarak 2019 Amerikan rehberine göre ise %47,1'i statin kullanımına adaydır. Bu bulgular, HIV ile enfekte bireylerde büyük bir statin açığının bulunduğuna işaret etmektedir.

Statinlerin yangı üzerindeki olumlu etkileri nedeni ile HIV ile enfekte hastalarda daha yaygın kullanılıp kullanılmaması konusu henüz açıklığa kavuşmamış bir alandır. Bazı statin ve antitrombotik ilaçların bazı antiretroviraller ile etkileşimi bulunmaktadır (Tablo 10.13). 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 lipit düşürücü tedavinin düşünülmesini önerse de, birçok uzman bu alanda yeterli delil bulunmadığı, yaş ve diğer riskler gözetilmeksizin böyle bir uygulamanın pek de doğru olmadığını düşünmektedir.

Bu sorulara cevap olabilecek bir çalışma olan REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV)' çalışmasının ilk sonuçları, KVH öyküsü olmayan asemptomatik HIV ile enfekte hastalarda, güncel rehberler ile statin önerilmeyen düşük-orta riskli hastalarda 4 mg pitavastatinin ortanca 5,1 yıllık takip süresi boyunca majör kardiyovasküler olayları % 35 azalttığını göstermiştir. Bireylerin ortanca ASCVD risk skoru %4,5 (ÇDA 2,1-7,0; tüm toplumda <%15) ve ortanca LDL düzeyleri 107 mg/dL bulunmuştur. LDL değerindeki azalmanın beklenenden büyük olması, sistemik yangının azalması üzerinden bir fayda sağlandığına işaret etmektedir. Halen devam eden mekanistik alt çalışmanın sonuçlarının bu alandaki bilgimizi artırması beklenmektedir. Kontrol grubuna göre yeni diyabet gelişen olguların, miyalji ve miyopati sıklığının çok az artmasına rağmen, tedavinin istenmeyen etkiler nedeni ile kesildiği olguların oranı %1,1 olmuştur. Bu çalışma sonucunda düşük-orta riskli HIV ile

yaşayan bireylere yaklaşımın değişip değişmeyeceğini veya pitavastatin dışındaki statinlerin de bu amaçla kullanılabilirliğini zaman gösterecektir. Ancak günümüzde yüksek riskli hastaların tespiti ve gerekli önlemlerin alınması çok daha fazla önem arz etmektedir.

Tablo 10.13. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ile antiretrovirallerin etkileşimi

Statinler		
Rosuvastatin 5-40 mg	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim	Düşük dozda başla
Atorvastatin 10-80	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim	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	Sitokrom 3A4 ile zayıf etkileşim	PI ve NNRTI ile daha yüksek doz
Simvastatin 10-40	Sitokrom 3A4 ile etkileşim	PI ile önerilmez
Pitavastatin 1-4	Bilinen ilaç etkileşimi yok	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	EFV ve ETV ile etkileşim, PI veya COBI ile zayıf etkileşim	EFV, ETV, PI veya COBI ile kullanma
Tikagrelor	PI ile etkileşim (kanama riski)	
Prasugrel	PI ile zayıf etkileşim	
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 yanıtsızlığa 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 aşı uygulamaları

» Hepatit B virüsü aşı 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 bağışıklıkta daha fazla azalmaya yol açabilmektedir.

» HIV ile enfekte hastalarda yandaş hastalıklar, tedaviye yanıtı etkilemektedir.

» Reaktif lenfadenopatiler ve görüntülemede 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.

» Kanser tanısı konulmuş HIV ile enfekte bireylerde kontrol noktası inhibitörleri ile yapılan immünoterapilerin güvenlik profilinin ve bu tedavilere yanıt oranlarının, HIV ile enfekte olmayan bireylerdekine benzer olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda immünoterapinin CD4 T lenfositi sayıları ve HIV viral yük üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir.

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

**43 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 ekstranodal 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 lenfositi 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 multifokaldir 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 ekstranodal 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. Ahmed MH, Bondje S, Jiwan R, Rawther F, Duku A, Husain NE, vd. Early menopause in acquired immunodeficiency syndrome. J Res Med Sci. 22 Aralık 2021;26:122.

2. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl 1):S73-S85.

3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140:e596–e646.

4. Boccara F. Cardiovascular health in an aging HIV population. AIDS. 2017;31 Suppl 2:S157-S163.

5. 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.

6. Campos P, Ortiz A,Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clinical Kidney Journal, 2016; 9(6): 772–781

7. Carr A, Grund B, Schwartz AV, Avihingsanon A, Badal-Faesen S, Bernadino JI, vd. The rate of bone loss slows after 1-2 years of initial antiretroviral therapy: final results of the Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START) bone mineral density substudy. HIV Med. Ocak 2020;21(1):64-70.

8. Carr A, Kerr SJ, Richardson R, Ebeling P, Pocock N, Rojas J, vd. Prolonged Effect of Zoledronic Acid on Bone Mineral Density and Turnover in HIV-Infected Adults on Tenofovir: A Randomized, Open-Label Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(12):2192-7.

9. 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.

10. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, et al. Elevated cancer-spesific mortality among HIV- infected patients in the United States. J Clin Oncol 2015; 33:2376-83.

11 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.

12. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, version 11.1, October 2022. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

13. 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.

14. 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.

15. Friis-Møller N, Thiébaut 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

16. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, vd. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab. 01 Şubat 2019;104(2):234-40.

17. Glesby MJ. Cardiovascular complications of HIV infection. Top Antivir Med 2016 Dec/ 2017;24:127-31.

18. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 30 Aralık 2023).

19. 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

20. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. N Engl J Med. 2023 Aug 24;389(8):687-699.

21. 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.

22. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Bağlantı için tıklayın. (Erişim: 26 Aralık 2021).

23. 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.

24. King EM, Swann SA, Prior JC, Berger C, Mayer U, Pick N, vd. Vitamin D intakes among women living with and without HIV in Canada. HIV Med. Mayıs 2023;24(5):628-39.

25. Korten V. [Prevalence of HIV infection in Turkey and importance of cardiovascular disease]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(2):113-117.

26. Korten V, Yıldırmak 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

27. Korten V, Gökengin D, Yildirmak 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

28. 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.

29. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022 Oct;33(10):2049-2102.

30. 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.

31. 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

32. 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.

33. 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.

34. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. 2018 UpToDate Bağlantı için tıklayın. (Erişim 26 Aralık 2021).

35. McCulloch DK, Hayward RA.Screening for type 2 diabetes mellitus. 2018 UpToDate Bağlantı için tıklayın. (Erişim 26 Aralık 2021).

36. 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.

37. 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.

38. Nadel J, Holloway CJ. Screening and risk assessment for coronary artery disease in HIV infection: an unmet need. HIV Med. 2016 Aug 24.

39. Napoli N, Incalzi RA, De Gennaro G, Marcocci C, Marfella R, Papalia R, vd. Bone fragility in patients with diabetes mellitus: A consensus statement from the working group of the Italian Diabetes Society (SID), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Gerontology and Geriatrics (SIGG), Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 06 Mayıs 2021;31(5):1375-90.

40. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann M. HIV: Inflammation and Bone. Curr HIV/AIDS Rep. 2012 March; 9(1): 16–25.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Rubbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. J Natl Cancer Inst 2015 ;107:pii.dju503

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2439-2454.

50. Selvin E, Hayward RA.Screening for type 2 diabetes mellitus. 2023 UpToDate. Bağlantı için tıklayın. (Erişim 30 Aralık 2023).

51. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2018; 138:1100–1112.

52. Sharma A, Hoover DR, Shi Q, Tien PC, Weber KM, Shah JG, vd. Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Menopause Are Independently Associated With Lower Bone Mineral Density: Results From the Women's Interagency HIV Study. Clin Infect Dis. 24 Ağustos 2022;75(1):65-72.

53. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV-A Systematic Review and Meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 01 Ocak 2020;83(1):1-8.

54. 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.

55. 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.

56. Triant VA, Grinspoon SK. Epidemiology of ischemic heart disease in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(6):540-547.

57. Triant VA, Perez J, Regan S, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. Circulation. 2018;137(21):2203-2214.

58. Tükenmez Tigen E, Gökengin D, Özkan Özdemir H, et al. Prevalence of cardiovascular disease (CVD) and comparison of risk category predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and four other CVD risk calculators among PLWHIV in Turkey. HIV Glasgow 2022 Meeting Abstract: P146

59. Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Sağlık Bakanlığı Yayın No 946, Ankara, 2014: 3.

60. 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.

61. 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.

62. Vizcarra P, Gallego J, Vivancos MJ, Sifuentes WA, Llop M, Casado JL. Evaluation of the fracture risk assessment tool for determining bone disease and the impact of secondary causes of osteoporosis in people living with HIV. HIV Res Clin Pract. 2020;21(2-3):63-71.

63. 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.

64. 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.

65. Youssef J, Sadera R, Mital D, Ahmed MH. HIV and the Pituitary Gland: Clinical and Biochemical Presentations. J Lab Physicians. Mart 2021;13(1):84-90.

66. 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.

67. Zarif T, Nassar AH, Adib E, et al. Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV and Cancer: A Real-World Report From the Cancer Therapy Using Checkpoint Inhibitors in People Living With HIV-International (CATCH-IT) Consortium. J Clin Oncol 2023; 41:3712.-23

HIV/AIDS
TANI İZLEM VE TEDAVİ
EL KİTABI

ISBN 978-605-335-979-1