

SB. İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK

MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

Şef: Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI

**EDİNSEL İMMUN YETMEZLİK TANILI
HASTALARDA FARKLI TEDAVİ
REJİMLERİNİN VİRAL VE İMMÜNOLOJİK
YANITA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan Didem SARI

İSTANBUL - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi akademik ve demokratik bir ortamda tamamlama imkanı veren İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak Enfeksiyon Hastalıkları gibi engin bir denizde; zaman zaman hayal kırıklıkları yaşattıysam da, kılavuzluğunu esirgemeyen değerli Klinik Şefim Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya, Dahiliye rotasyonum esnasında beni kendi asistanlarından ayırmayan, İç Hastalıklarına bakış açımı genişleten 4. Dahiliye Klinik Şefi Allerji ve İmmunoloji Uzmanı Dr. Fusun ERDENER'e ve tüm dahiliye kliniği çalışanlarına, Pediatri rotasyonum esnasında Hastane Enfeksiyonları alanındaki çalışmalarıyla uzmanlık dalımın sonsuz sınırlarını zorlayan Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Klinikleri Koordinatörü Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bununla beraber ihtisas sürecimde kişisel bilgi ve becerilerinden faydalanmamı sağlayan, emeklerini ve dostluklarını esirgemeyen uzmanlarım Sayın Dr. Zeki BOZTAŞ, Dr. Bahadır CEYLAN, Dr. Aylin İZAT LİCE, Dr. Gülhan EREN ÖZDEMİR, Dr. Ferda SOYSAL ve Ruçhan ULUTÜRK'e, son senemde beraber çalışma şansına sahip olduğum uzmanlarım Münire FİDAN, Gülay ÖZKANTAR ve Özhan TARIM'a teşekkürler.

Asistanlık çalışma süresince kişisel performansımı artırmamda en büyük güç olan asistan arkadaşlarım Dr. Cemal YILDIRIM, Dr. Gülşen YÖRÜK, A. Cem YARDIMCI ve diğer asistan arkadaşlarıma; Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan tüm biyolog, laborant ve yardımcı personele, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinin tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline bu zor süreçte yardımlarını esirgemeyip, hayatımı güzelleştirdikleri için teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca tercihlerimi sessizce takip edip, ihtiyaç duyduğumda koşulsuz yardıma koşan, insani değerlere bağlı, aydın bir insan olma yolunda bana ışık tutan aileme, Tıp Fakültesine girdiğim andan itibaren yanımda olup, "bükemediğin bileği kemireceksin" felsefesini hayatıma getiren, aldığım her kararımın arkasında durmama destek olan sevgili eşime, varlıklarıyla dünyamı aydınlatan çocuklarım Bengisu ve Yiğit'e minnettarım.

İyi ki varsınız...

Dr. Nagehan Didem SARI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Dünya’da ve Türkiye’de HIV/AIDS.....	4
HIV VİRUSUNUN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	7
Virusun Replikasyon Döngüsü.....	10
HIV enfeksiyonunun immunopatogenezi.....	13
HIV VİRUSUNUN BULAŞMA YOLLARI.....	15
DOĞAL SEYİR.....	17
KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR.....	20
HIV ENFEKSİYONUN TANI VE İZLEMİNDE LABORATUVAR TESTLERİ.....	23
DİREKT TANI.....	25
Serolojik Testler.....	26
Doğrulama testleri.....	27
İLK DEĞERLENDİRME VE TAKİP.....	28
ANTİRETROVİRAL TEDAVİ ve KULLANILAN İLAÇLAR.....	30

Nükleotid ve Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri.....	32
Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri.....	35
Proteaz İnhibitörleri.....	36
Füzyon İnhibitörleri.....	38
Kemokin Reseptör Antagonistleri.....	38
FIRSATÇI ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ.....	38
TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ.....	43
GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ.....	62
KAYNAKLAR.....	63

TABLULAR

Tablo 1: Türkiye’de HIV’in bulaşma yolu analizleri (2007-2009 Sağlık Bakanlığı verileri)

Tablo 2: HIV-1 ve HIV-2’nin gen ve gen ürünleri

Tablo 3: HIV enfeksiyonu sınıflama sistemi

Tablo 4: HIV enfeksiyonunda klinik kategoriler

Tablo 5: Nükleozid ve nükleotid reverstranskriptaz inhibitörlerinin özellikleri

Tablo 6: Nonnükleozid reverstranskriptaz inhibitörlerinin özellikleri

Tablo 7: Proteaz inhibitörlerinin özellikleri

Tablo 8: Bazı fırsatçı enfeksiyonlarla CD₄ sayısı arasındaki ilişki

Tablo 9: Fırsatçı enfeksiyonların kemoprofilaksisi ve aşılama

Tablo 10: Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine kayıtlı HIV/AIDS tanılı hastaların takip ve tedavi durumlarına göre dağılımı

Tablo 11: Tedavi protokollerine göre 24 hafta tedavi alan hastaların dağılımları

Tablo 12: Birinci tedavi protokolündeki hastalara ait veriler

Tablo 13: Birinci tedavi protokolü uygulanan hastalardan 24. haftada HIV-RNA’sı tespit edilebilir düzeyde olan hastalara ait veriler

Tablo 14: İkinci tedavi protokolü uygulanan hastalara ait veriler

Tablo 15: İkinci tedavi protokolü uygulanan hastalardan 24. haftada HIV- RNA’sı tespit edilebilir düzeyde olan hastalara ait veriler

Tablo 16: Diğer tedavi protokolleri uygulanan hastalara ait veriler

ŞEKİLLER

Şekil 1: HIV virusunun yapısı

Şekil 2: HIV-1 virusunun genomik yapısı

Şekil 3: HIV-1'in replikasyon döngüsü

Şekil 4: HIV enfeksiyonunun doğal seyri

Şekil 5: HIV enfeksiyonunda serolojik seyir

Şekil 6: Birinci ve ikinci tedavi protokolünün 24. haftada immunolojik yanıt açısından karşılaştırılması grafiği

Şekil 7: Birinci ve ikinci tedavi protokolünün 24. haftada virolojik yanıt açısından karşılaştırılması grafiği

KISALTMALAR

- ABC:** Abakavir
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome
APV: Amprenavir
ARS: Akut Retroviral Sendrom
ART: Anti Retroviral Tedavi
ATV: Atazavir
AZT: Zidovudin
CCR5: C-Chemokine reseptors -5
CD4-8: Cluster of Differentiation 4-8
CDC: Centers for Disease Control
cDNA: sirküler deoksiribo nükleik asit
CXCR4: C-X-Chemokine Reseptor type 4
ddC: Zalsitabin
ddL: Didanozin
d4T: Stavudin
DLV: Delavirdin
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
dsDNA: double stringed Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EFV: Efavirenz
EIA: Enzyme Immuno Assay
ELISA: Enzyme Linked Immonosorbent Assay
ETV: Etravirine
f APV: Fosamprenovir
FTC: Emtricitabine
gp: Glikoprotein
HAART: Highly Active Anti Retroviral Therapy

HIV: Human Immunodeficiency Virus
HLA: Human Leukocyte Antigen
HTLV-3: Human T cell Lymphotropic Virus tip III
INV: İndinavir
Kb: Kilobaz
KS: Kaposi Sarkom
LTR: Long Terminal Repeat
LPV/r: Lopinavir/ritonavir
MAC: *Mycobacterium avium complex*
µL: Mikrolitre
ml: Mililitre
NFV: Nelfinavin
NK: Naturel Killer
NNRTI: Non Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
NRTI: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
NVP: Nevirapin
PCP: *Pnömcystitis carini* pnömonisi
PCR: Polimeraz Chain Reaction
PI: Proteaz İnhibitörü
PJL: Persistan Jeneralize Lenfadenopati
PJP: *Pnömcystitis jiroveci* pnömonisi
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA: Ribo Nükleik Asit
RTV: Ritonavir
SIV: *Simain Immunodeficiency Virus*
ST: Serebral Toksoplazmoz
SQV: Sakinavir
TNF: Tenofovir
TDF: Tenofovir dizoproksil fumarat

UNAIDS: United Nation Acquired Immune Deficiency Syndrome

3TC: Lamivudin

WB: Western Blot

WHO: World Health Organization

ZDV: Zidovudin



ÖZET

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2002 - Nisan 2010 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran tüm HIV/AIDS tanılı hastalar değerlendirmeye alınarak farklı tedavi protokollerinin viral ve immunolojik yanıtları arasındaki farklılıklar değerlendirildi.

Hastalar, tedavi alanlar, tedavi edilecek hastalık düzeyine ulaşmamış olanlar ve takiplerine devam etmeyenler olarak gruplandırıldı. Tedavi altındaki grup (n=75); tedavi kullanma sürelerine ve tedavi protokollerine göre ayrıldı. Oluşturulan bu gruplar incelenerek tedavinin başlangıcında ve tedavi başladıktan sonra, ilk yapılan CD₄ ve HIV-RNA tetkik sonuçları kaydedildi. Bu tetkiklerin tedavi süresince tekrarlanma kümelenmesi incelendi. Bu kümelenmelerin 12. hafta ve 24. haftada oldukları tespit edildi. Altı farklı protokollün uygulandığı görüldü. Uygulanan bu tedavi protokollerinin 12. haftada ve 24. haftadaki virolojik ve immunolojik yanıt açısından farklılıkları değerlendirildi.

Hasta kümelenmesinin en fazla olduğu Lopinavir/ritonavir temelli grupta (n=29) hastaların %86,2'sinde 24.haftada HIV-RNA düzeyinin saptanabilir düzeyin altında olduğu, bu esnada kanda HIV-RNA saptanabilir düzeyin üzerinde olan hastaların tedaviye uyumsuz oldukları görüldü. Hastalar bilinçlendirildikten 24 hafta sonra yapılan HIV-RNA tetkiklerinde; hastalardan birinde direnç geliştiği, diğerlerinde ise tedavinin başarılı olduğu tespit edildi.

Hasta kümelenmesinde ikinci sırada yer alan Efavirenz temelli grupta (n=18); hastaların %78'inde 24. haftada HIV-RNA düzeyinin tespit edilen sınırın altında olduğu, bu esnada kanda HIV-RNA'sı tespit edilen hastalarında tedaviye uyumsuz oldukları görüldü. Bilgilendirilen ve tedaviye uyumu arttırılan bu hastaların 12 hafta sonra HIV-RNA düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inmişti. Bu grupta direnç gelişimi tespit edilmedi.

Bu çalışmada; tedavi öncesi HIV-RNA düzeyi, CD₄ sayısı, cinsiyet, yaş ve uygulanan tedavi protokolünün tedavi başarısında önemli bir fark oluşturmadığı, tedavi başarısında en önemli faktörün hastanın tedaviye uyumu olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: HIV/AIDS, tedavi uyumu, tedavi başarısı, farklı tedavi protokolleri

THE EFFECT OF DIFFERENT THERAPY REGIMENS ON VIROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL RESPONSE IN HIV/AIDS PATIENTS

ABSTRACT

In this retrospective study, the differences between viral and immunologic responses of different treatment protocols were assessed by evaluation of all patients with HIV/AIDS diagnosis presented to MoH Istanbul Education and Research Hospital, Infectious Diseases Polyclinic between January 2002 and April 2010.

The patients were grouped as follows: patients on treatment; patients who did not achieve the level of intent-to-treat disease and patients lost to follow-up. The group on treatment (n=64) was categorized by treatment durations and treatment protocols. After these groups were reviewed, results of the first CD₄ and HIV-RNA test results were recorded before and after start of treatment. Clustering of these tests according to their repetition during the therapy was reviewed. These clusters were found to occur at Week 12 and Week 24. Six different protocols were observed. These treatment protocols were evaluated for differences in terms of viral and immunologic responses at Week 12 and Week 24.

In the Lopinavir/ritonavir based group (n=29) with the maximum patient clustering, it was observed that 86.2% of patients had HIV-RNA levels below the detectable level at Week 24 and that the patients with HIV-RNA in their blood above the detectable level were non-compliant with the treatment. In HIV-RNA tests performed 24 weeks after the patients were informed, it was detected that one of the patients developed resistance, but the treatment was successful for other patients.

In the Efavirenz based group (n=18) with the second maximum patient clustering, it was observed that 78% of patients had HIV-RNA levels below the detected limit at Week 24 and that the patients with HIV-RNA in their blood were non-compliant with the treatment. These informed patients with increased compliance with the treatment had HIV-RNA levels below the detectable level after 12 weeks. No resistance development was detected in this group.

In this study, it was concluded that pre-treatment HIV-RNA levels, CD₄ count, gender, age and treatment protocols created no significant difference in terms of treatment success and that the most important factor in treatment success was patient compliance with the treatment.

Keywords: HIV/AIDS, treatment compliance, treatment success, different treatment protocols

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tüm dünyada görülen bir pandemi olması nedeniyle “çağın vebası” olarak adlandırılan AIDS ilk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti’den gelen göçmenlerde fark edilmiş bir klinik tablodur. Bu kişilerde ender rastlanan *Pnömocystitis carinii jiroveci* pnömonisi (PCP) ve Kaposi Sarkomu (KS) vakalarının tespit edilmesi ile tanımlanmıştır. Tespit edilen bu enfeksiyonlar normalden ağır seyrederek tedaviye cevapsız kalmakta ve ölümlerle sonuçlanmaktaydı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşerek bu yeni hastalığa “AIDS” (Acquired Immune Deficiency Syndrome; Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu) adını vermişlerdir.

Bu hastalığa neden olan virus 1983 yılında izole edilerek klinik seyri ile de uyumlu olan HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus - İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) olarak adlandırılmış, yaklaşık 1 yıl sonrada daha hafif kliniğe yol açan, benzer antijenler içeren HIV-2 izole edilmiştir. Başlangıçta vaka sayısının az olması ve homoseksüel erkek grubunda görülmesi nedeniyle dikkat çekmemiş olan bu enfeksiyon, biseksüel erkekler aracılığı ile kadınlara; enfekte hamile kadınlardan da bebeklere geçebileceğinin anlaşılması ve bu yolla bulaş vakaların giderek artmaya başlaması ile tüm dünyanın odak noktası haline gelmiştir. Birleşmiş Milletler (BM) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO- World Health Organisation) ortak çalışma programları başlatmış ve her yıl bu küresel çalışmaları raporlarlandırarak açıklamıştır.

Birleşmiş Milletler Ortak Programı (UNAIDS), en son 24 Kasım 2009'da yayınladığı 'Küresel HIV/AIDS' raporunda; Aralık 2008 itibariyle HIV ile enfekte kişi sayısının; 2.7 milyonu ilk tespit olmak üzere, toplam 33.4 milyon olduğunu ve bu hasta grubunun da 2 milyonunun 15 yaş altı çocukların oluşturduğunu belirtmiştir.

Yayınlanan bu raporda Türkiye, Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgesi içinde değerlendirilmiştir. Bölgemizde 35 bin kişinin HIV ile enfekte olduğu, 20 bin kişinin AIDS ile ilgili hastalıklar yüzünden hayatını kaybettiği ve toplam 310 bin kişinin HIV ile yaşadığı öngörülmüştür.

Sağlık Bakanlığı'mızca (SB) yapılan resmi açıklamada, aynı tarihlerde toplam HIV enfeksiyonu sayısı 3.370 olarak bildirilmiştir. Ancak aynı resmi açıklamada gerçek sayının bu rakamın çok üstünde olduğu, kişilerin sosyal ve ekonomik nedenlerle, çok ağır tablolar gelişinceye dek sağlık kuruluşlarına başvurmadığının düşünüldüğü belirtilmiştir.

Yayıma yollarının özelliği, hastalığın belirtisiz geçen uzun bir döneminin olması ve tanı koymanın kan testleri dışında olanaksız olması, HIV ile enfekte olgu sayısının giderek artmasına; sosyal ve ekonomik boyutu olan güncel bir sağlık problemi olarak tüm dünyanın ve Türkiye'nin gündemine yerleşmesine yol açmıştır.

Enfeksiyonun kendine özgü klinik seyri; enfekte kişinin bağışıklık sisteminin baskılanması ve zaman içinde fırsatçı enfeksiyonlara ve malignitelere duyarlı hale gelmesidir. Etkin tedavi uygulanmadığında da virüsü alan kişinin ölümüyle sonuçlanmaktadır.

Etkin tedavinin amacı; HIV RNA'yı saptanabilir düzeyin altına düşürmek, hayat boyu düşük kalmasını sağlamak, bu sayede bulaştırıcılığı azaltmaktır. Ayrıca düşük seviyedeki CD₄ lenfosit sayısının artışı ve öngörülen fırsatçı enfeksiyonlara karşı gerektiğinde kemoprofilaksi uygulayarak fırsatçı enfeksiyonların gelişimini engellemek, beklenen yaşam süre ve kalitesi artırılırken baskılanan HIV-RNA düzeyi ile bulaştırıcılığın azalmasını sağlamaktır.

İlk HIV virüsüne etkili ilaç 1985 yılında kullanıma giren ilk nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTİ) olan zidovudin (ZDV ya da AZT)'dir. Bilim dünyasının yoğun çalışmalarıyla klinik kullanıma giren antiretroviral ajan sayısı giderek artarak, 1995'de yeni bir grup olan nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ) ve 1996'da da proteaz inhibitörleri (Pİ) onay olarak kullanıma girmiştir. Bunların ART'ye eklenmesiyle çok etkin antiretroviral tedavi (Highly Active Antiretroviral therapy - HAART) dönemi başlamıştır. İlk ortaya çıktığı yıllarda ölümlerle sonuçlanması kaçınılmaz olarak düşünülen HIV/AIDS enfeksiyonu geçen süre zarfında geliştirilen ART sayesinde artık kronik ve kontrol edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

Virusun genetik yapısı gereği mutasyonları sık olmakta, bu da tedavide çoklu ilaç kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri klinisyenleri pratik kullanım sağlayan çeşitli kılavuzlar hazırlamaya itmiştir. Hazırlanan bu kılavuzlar yıllık olarak yenilenmekte, yeni bulunan ilaçlarla tedavi protokolleri değişmektedir.

Biz de Ocak 2002 - Nisan 2010 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran HIV/AIDS tanılı hastalara; döneminin güncel kılavuzları ışığında uygulamış olduğumuz farklı ART tedavi protokollerinin, viral ve immunolojik yanıt açısından farklılığını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel yönelimi homoseksüel erkeklerde ve Haiti' den gelen göçmenlerde ender rastlanan *Pnömocystitis carinii jiroveci pnömonisi* (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) vakalarının tespit edilmesi ile yeni bir hastalığın farkına varılmıştır. Bu infeksiyonlar tedaviye iyi cevap vermemekte, hastalık ölümle sonuçlanmaktaydı. Araştırmacılar bu hastalığın daha önce literatürde rastlanmayan yeni bir hastalık olduğu konusunda birleşerek, bu yeni hastalığa “AIDS” (Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu, **A**cquired **I**mmune **D**eficiency **S**ndrome) adını vermişlerdir. 1983 yılında AIDS'e neden olan virüs izole edildi ve HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü, **H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus) olarak adlandırıldı (1-2).

Başlangıçta yalnızca belli grupları etkilediği zannedilen HIV enfeksiyonu tespit edildiği tarihten günümüze kadar dünyanın her bölgesinde, her yaş grubundan, her sosyal, kültürel, ekonomik tabakadan 65 milyondan fazla kişiye bulaşmış ve yaklaşık otuzdört milyon kişi bu hastalık nedeniyle ölmüştür (3).

DÜNYADA HIV/AIDS

HIV enfeksiyonunun dünyadaki coğrafi dağılımı önemli farklılıklar göstermektedir. Bu hastalığın en sık görüldüğü Sahra-altı Afrika'da 2008 yılında erişkinlerin % 5.2'si (22.4 milyon) HIV ile enfekte iken Doğu Asya, Kuzey Afrika, Orta Doğu, Batı ve Orta Avrupa'da bu oran %0.5'in altındadır. Sahraaltı Afrika'da Kenya,

Zimbabve ve Ruanda'da HIV prevalansı son yıllarda biraz düşüş göstermişse de, özellikle Güney Afrika'daki bazı ülkelerde epidemi yükselmeye devam etmektedir. Kuzey Amerika, Batı ve Orta Avrupa'da antiretroviral tedaviye erişim nispeten kolay olduğu için yaşam süresi uzamış, dolayısıyla HIV ile yaşayan insanların sayısı da artmıştır. Bu ülkelerde 1. 2 milyonu ABD'de olmak üzere yaklaşık 2 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü, Aralık 2008 verilerine göre:

HIV/AIDS ile yaşayanlar

Toplam	33. 4 milyon (31. 1 – 35. 8 milyon)
Erişkin	31. 3 milyon (29. 2 – 33. 7 milyon)
Kadın	15. 7 milyon (14. 2 – 17. 2 milyon)
15 yaş altı	2. 1 milyon (1. 2 – 2. 9 milyon)

2008 yılında HIV infekte yeni vakalar

Toplam	2. 7 milyon (2. 4 – 3. 0 milyon)
Erişkin	2. 3 milyon (2. 0 – 2. 5 milyon)
15 yaş altı	430 000 (240 000 – 610 000)

2008 yılında HIV/AIDS hastalığından ölenler

Toplam	2. 0 milyon (1. 7 – 2. 4 milyon)
Erişkin	1. 7 milyon (1. 4 – 2. 1 milyon)
15 yaş altı	280 000 (150 000 – 410 000)

TÜRKİYE'DE HIV/AIDS

Tüm dünyada HIV/AIDS vakalarının hızla arttığı gözlenirken Türkiye'nin bu salgının dışında kalması beklenmemektedir. Ülkemizde ilk defa 1985 yılında iki HIV/AIDS hastası bildirilmiş, sonraki her yıl vaka sayıları giderek artmıştır. 1992 yılına

kadar her yıl 30'lu rakamlarda olan yeni hasta sayıları, 2000'li yılların başından itibaren 150-200'lü, 2005 yılından beri de her yıl 300-350 yeni hasta rakamlarına ulaşmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Aralık 2009 verileri ise sadece 2009 yılı içinde tanı konmuş yeni 528 vakayı göstermektedir ki, bu sayı hastalığın tanımlandığı yıldan beri en yüksek hasta sayısı olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

Ülkemiz UNAIDS'in (United Nation) HIV epidemisi sınıflamasına göre, HIV enfeksiyonu uzun zamandan beri görülüyor olmasına rağmen herhangi bir alt grupta önemli derecede yaygınlaşmadığı, bildirilen enfeksiyonlar genellikle yüksek riskli davranışlarda bulunanlarda ortaya çıktığı ve HIV prevalansı herhangi bir alt grupta %5'i geçmediği için düşük düzeyli epideminin görüldüğü kategoride yer almaktadır (3).

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Aralık 2009 verilerine göre 3898 HIV/AIDS hastası vardır. Bunların 771'i AIDS basamağına ulaşmış, 3127 kişi ise HIV pozitifdir. 20-49 yaş arası (2447 kişi) ve erkeklere %70.24, kadınlara % 29.76 oranında rastlanmaktadır. 0-14 yaş grubundaki hasta sayısı 100' den az olduğu bildirilmiştir (4).

Tablo 1: Türkiye'de HIV'in geçiş yolu analizleri (2007-2009 SB verileri)

GEÇİŞ YOLU	2007 (%)	2008(%)	2009(%)
Homo/biseksüel ilişki	8,46	8,66	8,85
Damar içi ilaç kullanımı	4,35	3,95	3,57
Homo/bisexual+damar içi ilaç kullanımı	0,17	0,15	0,15
Hemofili	0,34	0,30	0,26
Kan transfüzyonu	1,58	1,51	1,36
Heteroseksüel ilişki	56,30	59,32	57,36
Anneden bebeğe geçiş	1,61	1,63	1,64
Nasokomiyal	0,58	0,50	0,51
Bilinmeyen	26,61	23,98	26,30

Ülkemizdeki yabancı uyruklu (özellikle Doğu Avrupa ve Bağımsız Devletler Topluluğu ülkeleri) seks işçilerinin hastalığı taşıması ana bulaş kaynağı olduğu tespit

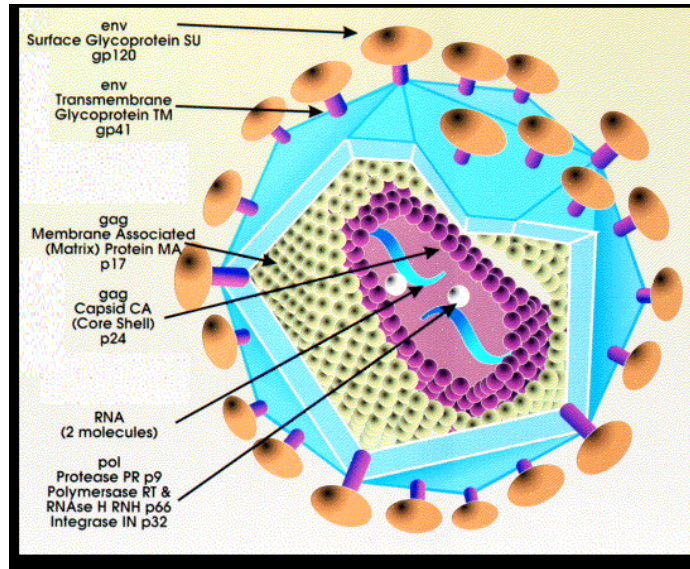
edilmiştir. Her yıl ülkemize turist olarak 24 milyon ziyaretçi gelmekte ve bunların ¼' ü bu ülkelerden olmaktadır. Ayrıca bu ülkelere yılda 3,5 milyon vatandaşımız seyahat etmektedir.

Hastalığın hiçbir belirtinin gözlenmediği ortalama 8-10 yıl gibi süresinin olması, cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda kişilerin sağlık kurumlarına başvurudan kaçınması, kayıt sistemlerinin yeterli olmaması bu sayının gerçekleri yansıtmadığını düşündürmektedir (4).

HIV VİRUSU

HIV VİRUSUNUN MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

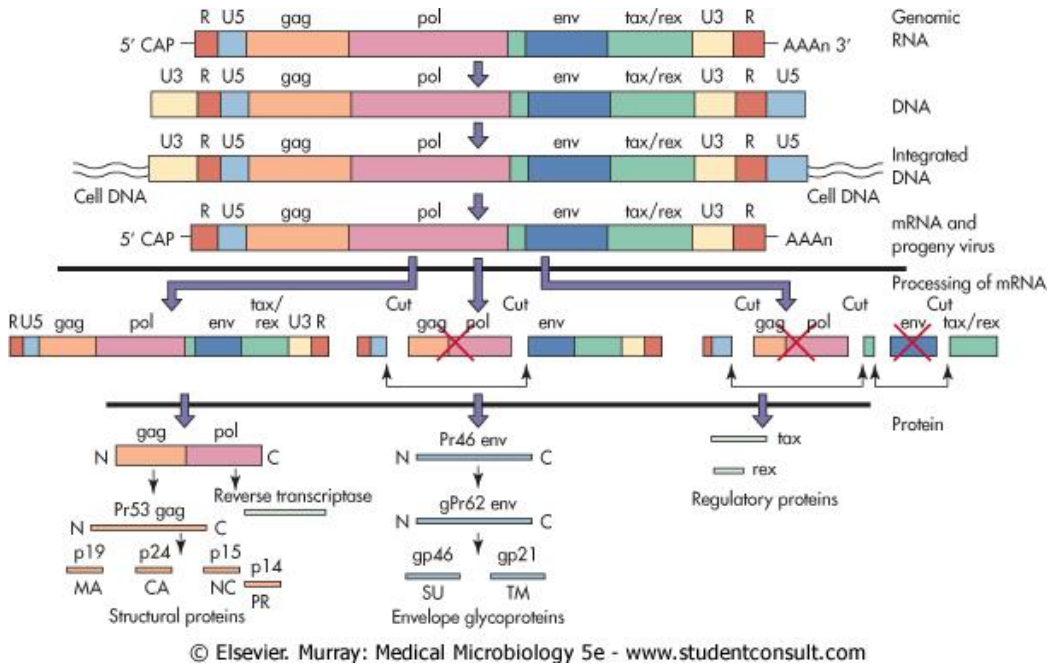
İlk hastaların görülmesinden 2 yıl sonra, 1983 yılında, AIDS'li hastaların kanlarından sitopatik bir retrovirus izole edilmiştir. Önceleri T- lymphotropic virus tip III (HTLV-3) olarak tanımlanan bu virüse “*Human Immunodeficiency Virus*” (HIV) adı verilmiştir. Daha sonraları bu virüsün Afrika kökenli olduğu ve buradan tüm dünyaya yayıldığı anlaşılmış, Dominik Cumhuriyeti'nde yaşamış olan Bantu'lu bir erkeğin 1959 yılından beri saklanan kanından HIV izole edilmiştir (6).



Şekil 1: HIV virusunun yapısı (kaynak 5'den alınmıştır)

Retrovirüsler ailesinin *Lentivirüs* cinsine ait bir virüs olarak sınıflandırılan HIV; maymun, şempanze gibi insan dışı primatlarda hastalık yapan “*Simain İmmunodeficiency Virus*”a (SIV) hem yapı hem de yaptığı hastalık açısından çok benzemektedir. Bu nedenle HIV’in şempanzeden insana zoonotik bir virüs geçişi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sonraki yıllarda özellikle Batı Afrika’lı hastalarda sık görülen ve benzer hastalık tablosuna yol açan varyant virüse HIV-2 adı verilmiş, ilk izole edilen virüs HIV-1 olarak tanımlanmıştır (7). Elektron mikroskopik incelemede birbirlerine çok benzemelerine karşın moleküler ağırlıkları ve aksesuar genleri farklılıklar göstermektedir (8,9).

HIV, ileri zarflı pozitif iplikli RNA virüsleridir. HIV virusu diğer retrovirüslere benzer organizasyon gösterir. Olgun virus partikülleri, 100 - 150 nm çapındadır. Lipid zarf ile çevrili konik bir çekirdeğe sahiptir. Zarf glikoproteinleri (gp) 120 ve gp41 olup lipid tabakayı yalnızca gp 41 geçebilir. Gp120 ise nonkovalent bağ ile gp41’e bağlanmıştır. Lipid tabakanın altında matriks proteini olan p17 ve onun altında da kapsid proteini olan p24 bulunmaktadır.



Şekil-2: HIV- 1 virusunun genomik yapısı (kaynak 5’den alınmıştır)

Konak hücre sine entegre olan HIV'in proviral DNA genomu; virüsün yapısal ve enzimatik proteinlerinin yapımı için gerekli olan poliproteinleri kodlayan genleri içerir. Bu genler *gag*, *pol*, *env*, yapısal proteinlerin, *vpr*, *tat*, *rev*, *nef*, *vif* ve *vfu* düzenleyici proteinlerin sentezinden sorumludur. Genomun her iki ucunda "long-terminal repeat" (LTR) adı verilen dizileri bulunur. 5' LTR dizileri-*gag pol env* 3'LTR şeklinde olup gerek 3', gerekse 5'ucundan konak DNA'sına yapışarak farklı transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasında kullanılan "başlatıcı" (promoter) ve "hızlandırıcı" (enhancer) gen dizilerini içerir. Viral glikoproteinler *env* geni tarafından kodlanan poliproteinlerin proteolitik yıkımı sonucu oluşur. Glikoproteinler virüsün yüzeyinde görülebilen mantar şeklinde dikensi çıkıntılar oluştururlar. Daha büyük olan gp120 glikoproteinini virüsün doku tropizmini, küçük olan gp41 glikoproteinini hücreden hücreye füzyonu sağlar. Aşırı miktarda glikolize olan gp120'nin antijenitesi ve reseptör spesifitesi kronik HIV enfeksiyonu sırasında değişikliklere uğradığı için virüsün bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesi mümkün olmamaktadır. Çekirdek birbirinin aynı iki tek iplikli RNA kopyası içerir. Bu RNA'lar 10 kb uzunluğunda olup RNA'lar nükleokapsit ve matriks kabuğunu oluşturan yapısal proteinler ve *pol* geni ürünleri ile kaplıdır. Lipid yapılı zarf virüsün enfekte hücreden tomurcuklanması sırasında kazanılır. Glikoprotein yapısındaki gp120/41, zarftan uzanan çıkıntıları oluşturur. Olgun bir virionda *gag/pol* gen ürünleri 20/1 oranında bulunmaktadır (10).

Düzenleyici genler viral replikasyon için mutlak gerekli genler olmamakla birlikte bunlardan *nef*, *tat* ve *rev*'in viral replikasyon döngüsünün erken döneminde olduğu saptanmıştır. Bunlardan *tat* geninin in vitro kültürlerde LTR bölgesinden transkripsiyonu güçlü biçimde aktive ettiği ve bu sayede viral replikasyonun başlatılmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir. *Tat* ve *rev* genlerinin proviral HIV-1 DNA'nın RNA'ya transkripsiyonunda ve RNA'nın uzamasında rol aldıkları ve translasyon için önemli oldukları saptanmıştır. *Nef* geninin en önemli özelliklerinden birisi sitotoksik CD₈ (+) T hücrelerinin etkisinden korunmak ve CD₄(+) T hücreleri tarafından virüsün tanınmasına engel olmaktadır. *Vpr* makrofaj gibi hücrelerde virüsün replikasyonunda rol oynamaktadır. *Vpu* ise virüsün enfekte hücreden

tomurcuklanmasında, *vif* ise viral yapıların hücre içine transportundan sorumlu olan gendir.

Tablo2: HIV-1 ve HIV- 2'nin gen ve gen ürünleri

Gen	Gen ürünlerinin tanımı	Gen ürünleri HIV 1	Gen ürünleri HIV-2
Kor(<i>gag</i>)	Gag protein prekürsörü	p55	p53-55
	Kapsid proteini	p24	p26
	Matriks proteini	p17	p16
Polimeraz (<i>pol</i>)	Rt komponenti	p66	p68
	Rt komponenti	p51	
	Endonükleaz komponenti	p32	p33
Zarf (<i>env</i>)	Env glikoprotein prekürsörü	gp160	gp125
	Dış env glikoprotein	gp120	gp105
	Transmembran env glikoprotein	gp41	gp36

HIV'in Replikasyon Döngüsü

İn vivo 24 saatte replikasyon tamamlanır (10). HIV-1 virusunun hedef hücresi konak dokudaki monosit, makrofaj ve antijen sunan hücrelerde bulunan CD₄ (+) T lenfositlerdir. CD₄ monomerik glikoprotein yapıda olup, T lenfositlerin % 60'ı ile kemik iliği ve timus kaynaklı hücreler, monosit, makrofaj, dentritik hücreler ile merkezi sinir sistemindeki mikroglia hücrelerinde bulunurlar. Virusun replikasyonu şekil 3'de özetlenmiştir. HIV-1'in gp120 aracılığıyla ile CD₄ (+) T lenfositlerine tutunmasıyla replikasyon başlar (11). Gp120'nin CD₄(+) T hücresine bağlanması

virüsün yalnızca hücre içerisine girişi açısından değil, aynı zamanda hücre içerisine mesaj iletilmesi ve CD₄(+) T hücrelerinde apoptozun uyarılması açısından da önemlidir. HIV-1 konak hücreye girişi için lenfosit ve monositlerde bulunan koreseptörlere ihtiyaç vardır. Kemokin olarak da adlandırılan bu reseptörlerden monosit ve makrofajlarda bulunanı CCR5 iken lenfositlerde bulunanı CXCR4 ve daha az CCR5'dir (12,13). Bu farklılık HIV-1'in lenfositlere ve monosit-makrofajlara afinitesini açıklamaktadır. Konak hücredeki bazı membran proteinleri de virüsün konak hücreye girişini kolaylaştırmaktadır. Buna en iyi örnek C tip lektinler (DCSIGN)'dir. Bunlar dentritik hücrelerden yüksek konsantrasyonda salınırlar. HIV-1 zarf glikoproteini olan gp120 aracılığıyla CD₄(+)T lenfositte bağlanmakta ve gp41 virüsün hücreye girişinde rol oynamaktadır. Virüs konak hücreye girdikten sonra RNA DNA'ya dönüşmektedir. Bu işleme revers transkripsiyon adı verilir. Bu aşamada revers transkriptaz enzimi rol oynar. Bu dönüşüm 4-6 saatte sitoplazma da gerçekleşmektedir. Bu dönüşümden amaçlanan; virüs RNA'sını konak hücre kromozomal DNA'sına viral DNA olarak entegre etmektir. Revers transkriptaz enziminin 3 enzimatik fonksiyonu bulunmaktadır;

1- RNA'ya bağlı DNA polimeraz aktivitesi (viral RNA'yı viral cDNA'ya kopyalama)

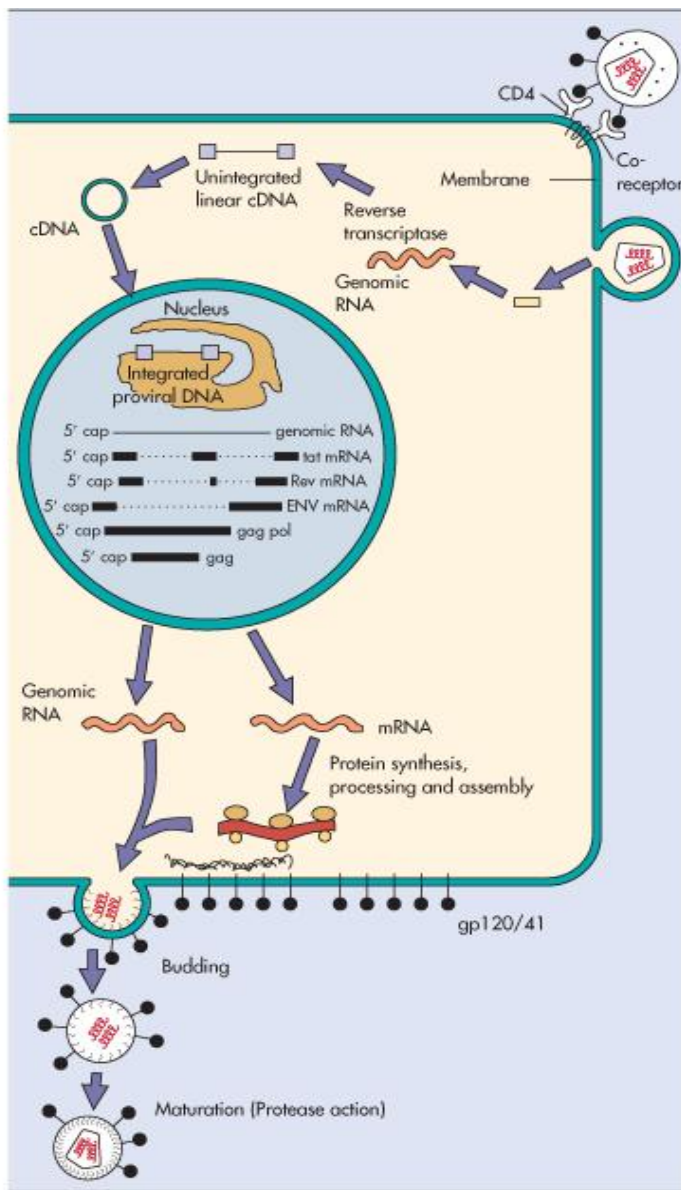
2- DNA'ya bağımlı DNA polimeraz aktivitesi (sarmallı viral cDNA'yı + sarmallı viral cDNA'ya çevirmekte)

3- Ribonükleaz H (RNase H) aktivitesi (viral cDNA sentezi sırasında viral RNA kopyası oluşmakta)

Revers transkripsiyonun son ürünü çift sarmallı DNA (dsDNA) molekülüdür. Sitoplazma da oluşan bu revers transkripsiyon ürünleri (dsDNAs) hücrenin nükleusuna taşınır. Burada konak hücre kromozomal DNA'sına virüs DNA'sı entegre olur. Bu entegrasyon olayı virüs tarafından kodlanan integraz (IN) enzimi tarafından gerçekleştirilir. Entegrasyon tamamlandıktan sonra virüs DNA'sı konağın genetik bir ürünü olarak hareket etmeye başlar. Bu provirüs konak hücrede viral gen ürünlerini sentezlettirmeye başlar. Primer RNA transkriptleri konak hücrede bulunan RNA polimeraz II'ler tarafından yapılır. *Tat* ve *rev* düzenleyici genleri virüs genlerinin

salınımında ve çoğalmasında rol oynayan iki önemli proteindir. *Nef*, *vif*, *vpu* ve *vpr* HIV-1'in virulansından sorumlu olan genlerdir (11).

Virusun gen ürünleri sentezlendikten sonra *gag* proteinleri virusun giyinmesinde, paketlenmesinde ve konak hücreden tomurcuklanmasında rol oynar. Bu aşamada virus olgun bir virus haline geçer (12).



© Elsevier. Murray: Medical Microbiology 5e - www.studentconsult.com

Şekil -3: HIV -1'in replikasyon döngüsü(kaynak 5)

HIV Enfeksiyonunun İmmünopatogenezi

HIV vücuda giriş yerine bağlı olarak, CD₄(+) T lenfositlerini, monositleri veya makrofajları infekte eder. Bazı HIV suşları yalnızca CD₄(+) T hücrelerini enfekte ederken (T- tropik virus), bazıları yalnızca makrofajları (M-Tropik virüs), bazıları da hem T lenfosit hem de makrofajları (dual-tropik virus) enfekte eder. Virüsün tropizmini belirleyen faktörler arasında koreseptörlerin de etkisi olduğu anlaşılmıştır. Bu koreseptörlerin hastalık süreci içinde evrimi sonucu başlangıçta CCR5 koreseptörü ile ilişkili makrofaj tropik virüs popülasyonu hakimken, hastalığın ileriki aşamalarında CXCR4 ilişkili T- tropik virus popülasyonu artmaktadır. HIV'in hücreye girişinde rol alan en az 7 koreseptör tanımlanmıştır. Bunlar arasında belki de en önemlisi CCR5 reseptörüdür. Çünkü genetik mutasyon sonucu bu reseptörü taşımayan kişiler HIV enfeksiyonuna karşı dirençli olabilmektedirler. Virüsün girdiği yerlerdeki epitelde bulunan dentritik hücrelerin virüsü alıp lenf bezlerine taşıdığı ve hastalığın vücutta yayılmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Dentritik hücreler lenfoid dokuda hücreden hücreye doğrudan temas ile HIV'i CD₄(+) hücrelere geçirirler. Dentritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri immun sistemin en önemli antijen sunan hücreleridirler. HIV'in günümüzde en sık bulaş yolu genital mukoza aracılığıyla cinsel temas sonucu olmaktadır. Rhesus cinsi maymunlarda ortaya konulduğu gibi vajen epitelinde bulunan doku dentritik hücreleri cinsel yoldan virüsün çok kısa sürede bulaşmasında en önemli yapıyı oluştururlar. Dentritik hücreler antijen sunumunda çok özelleşmiş olan hücrelerdir. Antijeni CD₄(+) T lenfositlerine sunarlar. Antijen sunumunda bu kadar özelleşmiş olmalarının nedeni çok miktarda MHC sınıf I ve II antijeni bulundurmaları ve kostimülatör hücrelerle sinyal iletiminin bulunmasıdır. Dentritik hücrelerin T lenfositlerine bağlanabilme ve orada tutunabilme yetenekleri ise DCSIGN adı verilen C tipte lektin içeriyor olmalarından kaynaklanmaktadır. DCSIGN ile intrasellüler adezyon molekülü-3 (ICAM-3) arasındaki bağlantı dentritik hücreler ile T hücreleri arasında adımın başlamasına ve T hücre bağışık yanıtının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (13). Dentritik hücreler virüse spesifik bağışık yanıtın oluşmasında ve HIV-1'in yakınındaki dokuya taşınmasında önemli rol oynarlar (14).

Langerhans hücreleri (epidermal ya da epitelyal) ile dermal ya da subepitelyal hücreler arasındaki en önemli fark; Langerhans hücrelerinin DCSIGN sunmamaları ve HIV-1 ile vajinal subepitelyal tabakada karşılaştıklarında enfekte olmaları ya da viriyonu hücre içine almalarıdır. Epidermal DCSIGN negatif dentritik hücrelerin, makrofaj (M) tropik virüsleri seçtikleri düşünülmektedir. Epidermal dentritik hücreleri tarafından taşınan M tropik HIV sonradan subepitelyal DCSIGN pozitif dentritik hücrelere bağlanabilir. Bu hücrelerin virüsün T hücrelerine girişinde önemli rol oynadığı ve böylelikle HIV enfeksiyonunun şiddetinin artışına yol açtığına inanılmaktadır. Dentritik hücreler sonradan internal iliyak lenf nodlarına geçerek viral antijeni aktive olmuş, virüse özgül CD₄(+) T lenfositleri sunarlar. Dentritik hücreler viral replikasyona ancak aktive CD₄ hücrelerinin varlığında katkıda bulunabilirler (14).

HIV enfeksiyonunun seyri sırasında; CD₄(+) T lenfositlerinin sayısında azalma olurken plazma virüs miktarında artış görülür. CD₄(+) T lenfositleri antijeni, antijen sunan hücrelerdeki HLA sınıf - I molekülleri aracılığıyla tanır. CD₄(+) T lenfositleri ise antijenik peptidleri sunabilmesi için HLA sınıf-II moleküllerine ihtiyaç duyarlar. HIV'e özgü bağışık yanıtın ortaya çıkmasında kişiye özgü HLA'nın da önemli rolü bulunmaktadır. Kişiye ait bazı genetik varyasyonların da HIV'in hücrelere girişini etkilediği anlaşılmıştır. Bunlar arasında CD₄(+) T hücreleri ve makrofajlarda bulunan, önemli bir reseptör protein olan kemokin CCR5'in varyantları, yine başka bir kemokin reseptör olan CCR2B varyantları ve HIV'i bloke eden bir protein olan CCL3L1 varyantları sayılabilir. CCR5 varyasyonunda homozigot Δ32 delesyon pleomorfizmi olan kişiler HIV'den korunmakta, heterozigot varyasyonu olanlarda ise hastalık yavaş ilerlemektedir (13). Valinin izolosin yerine geçtiği CCR2B V641 polimorfizminde ise hastalık yavaş ilerlemekte, AIDS'e gidiş yavaşlamaktadır. CCL3L1 gen kopya sayısı ortalamanın altında olan kişilere ise HIV daha kolay bulaşmakta ve hastalık daha hızlı seyretmektedir. CCL3L1 sayısı ortalamanın üzerinde olanlarda ise tersi durum söz konusudur. Ayrıca HLA-B 27 ve HLA-B 57 genlerinin yavaş ilerleme, HLA-B35 geninin ise hızlı ilerleme ile ilişkili olduğu, aynı HLA-B alellerini taşıyan çiftler arasında bulaşmanın daha kolay olduğu ileri sürülmüştür (13,15).

HIV Virusunun Bulaşma Yolları

İlk yıllarda nasıl bulaştığı iyi bilinmediğinden tüm dünyada panik yaratan HIV enfeksiyonu süreç ilerledikçe ve tüm dünyadan toplanan sörveyans ve epidemiyoloji verileri birleştirildiğinde, bu hastalığın yalnızca üç yolla bulaştığı anlaşılmıştır.

- 1) Cinsel yolla bulaş
- 2) Özellikle kontamine enjektör veya transfüzyon gibi girişimler sonucu kan yolu ile bulaş
- 3) Enfekte anneden bebeğe perinatal bulaş

Belirlenen bu üç ana bulaş yolu ile ilgili riskli davranışları, cinsiyet ve yaş ayrımı olmaksızın toplumun her kesiminden insan gösterebilmektedir. Bu nedenle bulaş açısından risk gruplarından ziyade riskli davranışlar söz konusudur.

Cinsel yolla bulaşma: HIV enfeksiyonu dünyanın değişik yerlerinde farklı sıklıklarda yayılmış olması kısmen de olsa her cinsel aktivitenin aynı derece riskli olmamasına bağlanabilir. Kan, semen ve vajinal sıvıları içeren enfekte kanlı sıvılar ile genital mukozanın doğrudan temas ettiği cinsel ilişki; korunmasız cinsel temas olarak tanımlanır ve HIV'in en önemli bulaş yoludur (16-18). Bulaşma için HIV pozitif kişi ile yapılan tek bir cinsel temas bile yeterli olabilir. Cinsel temasın niteliği geçiş riskini belirler. Peno-vajinal cinsel ilişki sonrası erkeğe HIV bulaşma olasılığı 3/10 000 iken kadına bulaşma olasılığı 20/10 000'dir. Eşcinsel erkekler arasındaki risk ise alıcı için her 10 000 anal ilişkide 50 ile 300 arasında değişmektedir (19-22). Cinsel ilişki ile bulaşmada korunmasız cinsel ilişki sayısı, farklı cinsel partner sayısı, cinsel partnerin enfeksiyon açısından riskli olma olasılığı yüksek prevalanslı bölgeden gelme, damar içi madde kullanımı gibi risk faktörleri arttıkça bulaşma riskinin de arttığı gösterilmiştir. HIV viral yükü, hastalığın evresi, antiretroviral tedavi verilip verilmemesi, sünnet, eşlik eden diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı diğer sosyo demografik faktörleri oluşturmaktadırlar.

Yapılan araştırmalar, yaptıkları doku hasarı nedeniyle cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların varlığının HIV'in bir kişiden diğerine geçişini 2-9 kez artırdığını

göstermektedir. Hastalığın tanımlandığı 1980'li yılların başlarında en sık rastlanan bulaşma yolunun korunmasız yapılan homoseksüel cinsel temas olduğu bildirilirken, bugün HIV'in pek çok ülkede %60-65 oranında korunmasız yapılan heteroseksüel cinsel temas ile bulaştığı bilinmektedir (22).

Kan ve kan ürünleri ile bulaşma: Kanda virüsün yoğun miktarda bulunması nedeni ile virüsü taşıyan kişilerden alınmış kan ve kan ürünleri ile hastalık bulaşabilmektedir. 1985 yılında HIV'e karşı yapılan antikor testlerinin bulunması ile dünyanın her yerinde kan ve kan ürünlerinin hastaya verilmeden önce HIV yönünden test edilmesi zorunlu bir hale getirilmiştir. Ülkemizde 1987 yılından beri tüm kan ve kan ürünlerine antikor testi yapıldıktan sonra hastaya verilmektedir. Bu nedenle 1987 yılından beri kan ve kan ürünleri ile olan bulaşma azalmıştır. Ancak hastalığın 10 –12 hafta süren pencere döneminin olması ve acil durumlarda test yapılmadan kan ve kan ürünlerinin kullanılabilmesi az da olsa (1/1.800.000) bu yolla geçiş olabileceğini göstermektedir. Mesleki olarak HIV-1 ile enfekte kana perkutan maruz kalma sonucu bulaşma oranı % 0,3'dür (23).

Anneden bebeğe bulaşma: HIV ile enfekte anneden bebeğe intrauterin gestasyon döneminde, doğum sırasında ve doğumdan sonra emzirme ile geçebilmektedir. Bulaşmaların büyük çoğunluğu gebeliğin son iki ayında, özellikle annenin sekresyonlarıyla karşılaşma riskinin en fazla olduğu travayda meydana gelir. Ancak sekiz haftalık bir fetüsün dokularında virüs varlığının gösterilmiş olması, ayrıca bazı bebeklerde doğar doğmaz HIV hücre kültürlerinin ve HIV-RNA testlerinin pozitif sonuç vermesi az da olsa doğumdan önceki dönemde de bulaşma olduğunun göstergesi sayılmaktadır. Anne sütünün özellikle Afrika gibi fakir bölgelerde perinatal bulaşmaların üçte biri veya yarısında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Kolostrum ve ilk 14 gün içinde verilen sütlerde virüs miktarı daha fazla olduğu için bulaşma olasılığı daha yüksektir (24). Anneden çocuğa HIV bulaşma oranlarını etkileyen pek çok faktör vardır. Bu faktörlerin başında annenin kanındaki virüs miktarı gelir. Garcia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada annede viral yük ne kadar yüksek ise perinatal bulaşma riski o kadar fazla olduğunu göstermiştir. Şöyle ki 1000 kopya/ml az iken risk

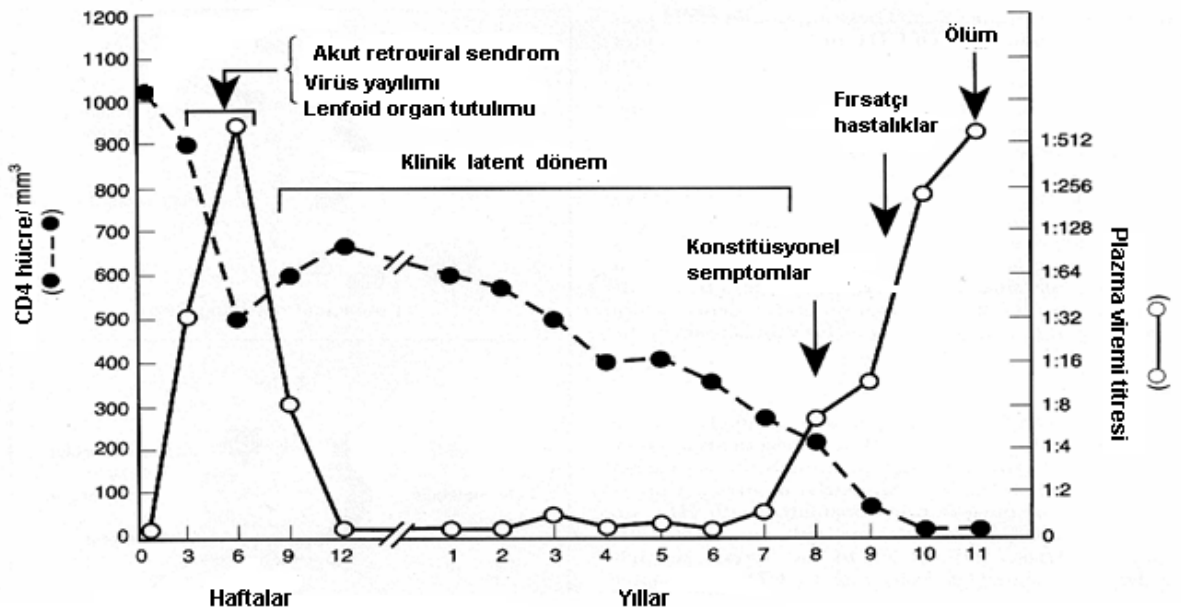
% 1,2-2 iken, 100 000 kopya/ml üstünde risk % 40.6 olarak belirlenmiştir (25). Viral yükün kendiliğinden düşük olması veya tedavi ile düşürülmesi bulaştırıcılığı önemli ölçüde azaltmakta fakat tamamen yok edememektedir. HIV-RNA miktarının saptanabilir düzeylerin altında bulunduğu durumlarda bile perinatal bulaşma olabilmektedir. Perinatal bulaşmaların çoğu doğum sırasında gerçekleştiği için doğuma ait faktörler anneden bebeğe HIV bulaşma riskini önemli ölçüde etkilemektedir. Travay başlamadan ve membranlar yırtılmadan önce elektif sekiyo (sezaryan) uygulanması anneden bebeğe HIV geçişini % 55-80 oranında azaltmaktadır. Bir çalışmada proteaz inhibitörü (Pİ) veya non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTİ) içeren antiretroviral tedavi almayan hastalarda vajinal yolla doğum sonrası bulaş oranı % 10.5 bulunurken, sekiyo uygulananlarda bulaş oranı %1.8'de kalmıştır (26). Gebelikte ya da travayda uygulanan ART ile bu risk %2'nin altına iner (27).

Dokunmak, el sıkışmak, sarılmak, aynı yerde oturmak, aynı saunayı, havuzu, banyoyu, tuvaleti paylaşmak, aynı tabağı, bardağı, çatalı, kaşığı kullanmak, aynı giysileri giymek, telefon kulaklığı, gözyaşı, ter, tükürük, sivrisinek, böcek, arı sokması ile HIV bulaşmamaktadır.

Doğal Seyir

HIV'e maruz kaldıktan birkaç gün sonra lenf bezlerinde virus replikasyonu iyice artmıştır ve bunu viremi takip eder. Viremi ile tüm vücuda yayılan virüs periferik lenfoid dokulardaki T hücrelerini, makrofajları ve dendritik hücreleri enfekte eder. Enfeksiyon yayıldıkça viral antijenlere yönelik humoral ve hücrel immün yanıt da gelişmeye başlar. Enfeksiyonun bu dönemi akut HIV sendromu (akut retroviral sendrom) denen klinik tablonun görüldüğü dönemdir. Virüse karşı gelişen bu immün yanıt enfeksiyonu kısmen kontrol altına alır ve virüs üretimini biraz baskılar. Böylece hastalığın yaklaşık 12. haftasında viremi azalmıştır fakat yine de saptanabilir düzeylerde. Başlangıçtaki bu akut enfeksiyon döneminin ardından, virüs sürekli olarak lenf bezleri ve dalakta replike olduğu ve hücre yıkımına yol açtığı ikinci döneme geçilir. Bu dönemdeki replikasyon hızı düşüktür ve periferik T hücrelerinin çoğunda

virüs yoktur. Ama yine de tüm vücuttaki yaklaşık 10^{12} T lenfositin %90'ından fazlasını barındıran lenfoid dokuda her gün yaklaşık $1-2 \times 10^9$ CD₄(+) T hücresi HIV tarafından yıkılır. Hastalığın erken dönemlerinde vücut CD₄(+) T hücre üretmeye hızla devam eder ve CD₄(+) T hücreleri neredeyse yıkıldıkları hızda yerine konabilir. Latent dönem adı verilen bu dönemde immün sistemde önemli bir hasar yoktur birçok mikroorganizma ile başa çıkılabilir, ayrıca HIV enfeksiyonuna ait bir klinik bulgu da yoktur. Fakat yıllar içinde T hücre sayısı yavaş da olsa azalır ve immün sistem giderek zayıflar, CD₄ hücreler belirli bir düzeyin, özellikle 200 hücre/ μ L'nin altına indiğinde fırsatçı hastalıklar görülmeye başlar, kontrolsüz kalan viral replikasyon hızla artar ve bu dönemlerde herhangi bir tedavi girişimi olmaz ise hasta ölür (14, 28, 29).



Şekil 4: HIV enfeksiyonunun doğal seyri (kaynak 14)

HIV, CD₄(+) T hücrelerini sitopatik etki ile doğrudan lizise uğratarak veya dolaylı yollardan öldürerek ya da işlevlerini bozarak bağışıklık yetmezliğine yol açar. Virüsün hücrelere doğrudan toksik etkileri arasında virüsün tomurcuklanma ile hücreden dışarı salınırken plazma membran geçirgenliğini bozması, sitoplazmada bulunan entegre

olmamış viral DNA'nın toksik etkisi, enfekte T hücrelerinin plazma membranlarının enfekte olmamış hücreye füzyonu sonucu çok çekirdekli dev hücreler veya sınırsız hücre oluşumu gösterilebilir. HIV enfeksiyonlu hastalarda ölen CD₄(+) T hücre sayısının HIV ile enfekte hücre sayısından çok daha fazla olduğu anlaşılmıştır. HIV pozitif hastalarda sıklıkla ortaya çıkan bir çok enfeksiyon sonucu sürekli aktive olan T hücrelerinde aktivasyon sonrası görülen apoptosis, ayrıca HIV spesifik sitotoksik T lenfositlerin enfekte olmayan hücreyi de hedef alarak öldürmesine bağlı olarak enfekte olmayan CD₄(+) T lenfositler de ortadan kaldırılmaktadır. Ayrıca hücre içinde yeni sentezlenen CD₄'e bağlanan gp120 lenfositin CD₄ ekspresyonunu bloke ederek antijenik uyarılara kayıtsız kalmasına neden olur. İmmün sistemin ana koordinatörü olan T_H1 ve T_H2 sayısındaki azalma ya da işlev bozuklukları sitotoksik hücrelerin, makrofajların ve B hücrelerinin de işlevlerini ve proliferasyonlarını bozarak hem hücresel hem de humoral bağışıklığı zayıflatır. Makrofajlar T lenfositlere göre çok daha az CD₄ taşımalarına rağmen CCR5 koreseptörü taşıdıkları için HIV enfeksiyonuna duyarlıdırlar fakat HIV'in sitopatik etkisine daha dayanıklıdırlar, böylece virüs için iyi bir rezervuar oluştururlar. HIV ile enfekte makrofajların antijen sunumu ve sitokrin salınımı işlevleri bozulur (30-32).

HIV ile enfekte kişilerde HIV gen ürünlerine özgü hem humoral, hem de hücresel immün yanıt oluşur fakat bu yanıt virüsü eradike etmek için yetersiz kalır. Bu başarısızlığın nedenlerinden biri olarak CD₄ hücrelerin sayısının ve işlevinin azalmış olması gösterilebilir. Ayrıca virus çeşitli mekanizmalar ile immün sistemin etkilerinden kaçabilmektedir. Bunların başında virüsün yanlış yapmaya çok müsait olan revers transkripsiyonu nedeni ile mutasyon hızının çok yüksek olması gelmektedir. Bu mutantlar daha önceki viral proteinlere karşı oluşan antikor ya da T hücre yanıtından kaçabilirler. Ayrıca HIV'in *Nef* proteini MHC klas 1 molekülünün ekspresyonunu baskılayarak HIV ile enfekte hücrenin sitotoksik T lenfositlerden saklanabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca HIV ile enfekte kişilerde HIV ve diğer mikroorganizmalara spesifik T_H2 hücreler T_H1 hücrelere göre daha fazla artar. T_H2 sitokinler de hücresel

bağışıklığı baskıladığı için “bağışıklık sapması” denen bir durum ortaya çıkar ve enfekte kişinin HIV de dahil hücre içi mikroorganizmalara karşı savunması bozulur (33).

Klinik Belirtiler ve Bulgular

HIV enfeksiyonunun klinik tabloları primer enfeksiyon (akut retroviral sendrom) ile başlayıp asemptomatik enfeksiyon dönemi, erken semptomatik enfeksiyon dönemi ve fırsatçı hastalıkların görüldüğü ileri bağışıklık yetmezliği dönemi ile devam eden, tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanabilen geniş bir yelpaze oluşturur.

Klinik tablolar ile bağışıklık durumunun göstergesi olan CD₄(+) T lenfosit sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır ve CD₄ hücre sayısı azaldıkça klinik tablo ağırlaşmaktadır. Bundan yola çıkılarak, HIV enfeksiyonunun evrelendirilmesinde CD₄ sayıları ile klinik kategorilerin ortak kullanıldığı bir sınıflama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 3). Bu sisteme göre A3, B3, C1, C2 ve C3 kategorisinde olan hastalar AIDS olarak nitelendirilir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 1993 yılında gözden geçirilen sisteme göre klinik kategoriler şöyledir: Grup A'da asemptomatik enfeksiyon, akut HIV enfeksiyonu veya persistan jeneralize lenfadenopati (PGL); Grup B'de semptomatik HIV hastalığı; Grup C'de ise AIDS tanımlayan hastalıklar olarak tanımlanan ve ileri derece bağışıklık bozukluğu sonucu ortaya çıkabilen fırsatçı enfeksiyon ve kanserleri içeren hastalıklar yer alır (Tablo 4).

Tablo 3: HIV enfeksiyonu sınıflama sistemi (kaynak 34)

	Klinik kategori A	Klinik kategori B	Klinik kategori C
CD4>500 h/μL	A1	B1	C1
CD4:200-499 h/μL	A2	B2	C2
CD4<200h/μL	A3	B3	C3

Bu ve benzeri sınıflama sistemlerinin eksik yönleri vardır ve özellikle klinik çalışmalarda hastaların tanımlanması için kullanılmışlardır. Örneğin yukarıda anlatılan sınıflandırmada viral yük hesaba katılmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ)

oluşturduğu 4 evreli klinik evreleme sisteminde ise CD₄ sayıları yer almamaktadır. Önemli olan HIV enfeksiyonlu bir hastanın klinik yelpazenin herhangi bir yerinde olabileceğini bilerek hastayı CD₄ sayıları ve viral yükleri de hesaba katarak bir bütün olarak değerlendirmektir.

HIV ile karşılaştıktan 2-4 hafta sonra hastaların bazılarında akut retroviral sendrom (ARS) adı da verilen primer HIV enfeksiyonuna ait belirti ve bulgular görülür. Mononükleoz veya diğer basit ateşli enfeksiyon hastalıklarını taklit ettiği için tanınması zor olan bu klinik tabloyu hastaların hepsi fark etmeyebilir. Primer enfeksiyonun tanınma oranları çeşitli çalışmalarda %40 ile %90 arasında değişmektedir (29,35). Virüse karşı ilk bağışıklık yanıtı sonucu ortaya çıkan ARS'ye ait semptomlar sıklık sırasına göre ateş, lenfadenopati, farenjit, döküntü, miyalji veya artralji, trombositopeni, lökopeni, diyare, baş ağrısı, bulantı, kusma, transaminaz yükselmesi, hepatosplenomegali, pamukçuk, nöropati ve ensefalopati olarak sıralanabilir (36,37). Bu aşamada hastaların viral yükü çok yüksek (genellikle HIV-RNA>100 000 k/μL) ve CD₄ sayıları düşük olmasına rağmen henüz serokonversiyon oluşmadığı için ELISA ve Western Blot tesleri ile anti-HIV antikorları saptanamayabilir (38,39). Birkaç günden 10 haftaya kadar sürebilen fakat genellikle 2 haftadan önce sona eren ARS'nin hemen ardından serokonversiyon gerçekleşip anti-HIV antikorları saptanabilir. ARS sonlandıktan sonra veya bazı hastalarda ARS'ye ait klinik belirti ve bulgular hiç ortaya çıkmadan klinik asemptomatik dönem başlar. Ortalama 8-10 yıl süren bu latent dönemin süresi bulaş yoluna ve kişisel faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda serokonversiyondan AIDS'e kadar geçen süre ortalama olarak eşcinsel erkekler için 9.8 yıl, transfüzyon sonucu enfekte olanlar için 7 yıl, damar içi madde kullanımı ile enfeksiyonu alanlarda 8-12 yıl bulunmuştur. Çok küçük bir grup olan ve “uzun süre yaşayanlar” adı verilen bazı kişilerde ise semptomsuz sürenin 18 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (40-41).

Tablo 4: HIV enfeksiyonunda klinik kategoriler

<p>KATEGORİ A Asemptomatik HIV enfeksiyonu Persistan jeneralize lenfadenopati Akut primer HIV enfeksiyonu</p> <p>KATEGORİ B Basiller anjiomatoz Orofarengeal kandidiyaz Tedaviye yanıt vermeyen vulvovaginal kandidiyaz Servikal displazi/karsinoma insitu Konstitüsyonel semptomlar; ateş, ishal, kilo kaybı Oral tüylü lökoplaki İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik enflamatuvar hastalık Periferik nöropati Herpes Zoster enfeksiyonu</p> <p>KATEGORİ C Trakea, bronş veya akciğer kandidiyazı Ösofajial kandidiyaz Servikal kanser Dissemine veya akciğer dışı koksidioidomikoz Akciğer dışı kriptokokkoz Kronik intestinal isosporiyaz (>1 ay) Kronik intestinal kriptosporidiyaz (> 1 ay) Sitomegalovirüs hastalığı (karaciğer, dalak, lenf bezi hariç) Sitemegalovirüs retiniti HIV'e bağlı ensefalopati <i>Herpes simplex'e</i> bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni veya ösofajit Dissemine veya akciğer dışı histoplazmoz Kaposi sarkomu Burkitt lenfoması Primer beyin lenfoması Dissemine veya akciğer dışı <i>Mycobacterium avium complex(MAC)</i> veya <i>M.kansasii</i> enfeksiyonu <i>Mycobacterium tuberculosis</i> enfeksiyonu <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Tekrarlayan pnömoniler Progressif multifokal lökoensefalopati Tekrarlayan <i>Salmonella</i> septisemisi Beyinde toksoplazmoz HIV tükenmişlik sendromu</p>

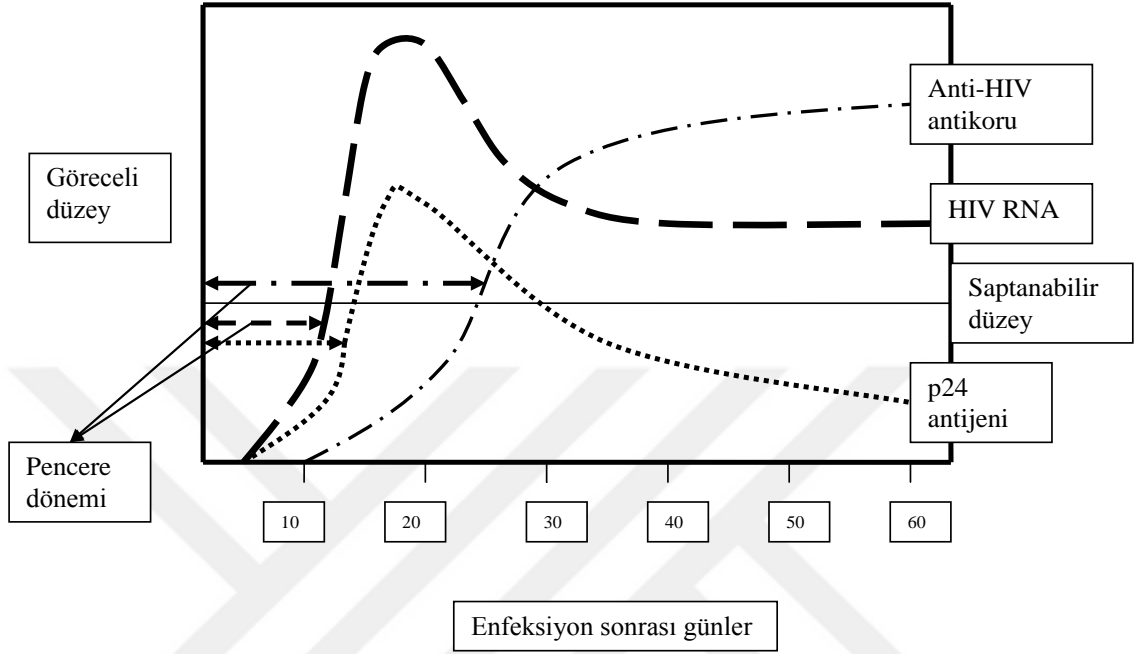
Bu kişilerde HIV-RNA düzeyi de düşük seyretmektedir. Asemptomatik dönemde belirti ve bulgu olmamasına rağmen düşük düzeyde de olsa virüs replikasyonu sürmekte, CD₄ sayısı giderek düşmekte ve bağışıklık sistemi bozulmaya devam etmektedir.

Klinik latent dönemin sonunda, bağışıklık sistemindeki bozulmaya paralel olarak kategori B ve C'deki hastalıklar görülmeye başlar. Klinik bulgular hemen tüm organ sistemleri ile ilgilidir. Bu hastalıklara ek olarak oral ülserler, jinjivit ve periodontit, fotosensitivite, seboreik dermatit gibi papüloskuamöz hastalıklar, yüzeysel mantar enfeksiyonları, ilaç reaksiyonlarında artış, polimyosit, piyomyosit, perkardiyal effüzyon, myokardit, HIV ile ilişkili nefropati de HIV enfeksiyonlu kişilerde sık rastlanılan durumlardır. Santral sinir sistemi tutulumu da HIV ile ilişkili demans olarak görülür (42,43).

HIV İnfeksiyonunun Tanı ve İzleminde Laboratuvar Testleri

İnfeksiyonun başlangıcından hastalığın son evresine kadar HIV'i hastanın çeşitli vücut sıvılarında özellikle plazmada farklı düzeylerde saptamak mümkündür. İnfekte viral RNA'nın yanı sıra proviral DNA'yı da saptamak mümkündür.

İlk HIV enfeksiyonunu takiben başlayan asemptomatik dönemde virus kandan, seksüel sıvılardan ve serviksten izole edilebilir (44). Serolojik olarak HIV enfeksiyonu takip edilecek olursa akut enfeksiyon serumda ilk saptanan virus merkezi p24 antijenidir. Serokonversiyon öncesi dönemde hastalığın varlığını belirleyebilmek için kanda p24 antijen testi veya nükleik asid testlerinden yararlanılabilir. p24 antijeninin virüsün alınmasından sonra ortalama 16. günde, nükleik asid testlerinin de 12. günde pozitifleştikleri bildirilmektedir. Serokonversiyon meydana gelmeye başladığında hem gp120, hemde gp24 antijenlerine karşı antikorlar oluşur. Ancak tarama için özellikle hem p24 antijeni ve hem de anti-HIV antikorlarını aynı anda araştıran ELISA testleri kullanılmakta, nükleik asid ve HIV-RNA testleri klinik şüphenin çok fazla olduğu durumlar dışında rutin kullanımda önerilmemektedir (45).



Şekil 5: HIV enfeksiyonunda serolojik seyir

AIDS olgularında HIV enfeksiyonunu göstermek gayesiyle iki ana yöntemden yararlanır (36);

1. HIV'e karşı oluşan antikor cevabının ölçülmesi için kullanılan serolojik yöntemler,
2. HIV'in RNA'sının, proviral DNA'sının veya virusun kendisinin saptanması. Virusa özgül antijenlerin veya enzimlerin saptanması bu gruba alınabilir.

Bunlara ek olarak, CD₄ hücre sayımı özellikle hastalığın evresinin saptanması ve tedavi protokole hastalığın evresinin saptanması ve tedavi protokolünün başlaması yönünden önem taşımaktadır (36).

HIV için kullanılan laboratuvar testlerinin yapılması gereken koşullar şunlardır;

1. Risk altında olan kişiler; intravenöz uyuşturucu kullananlar, eşcinseller, biseksüel erkekler, çok partnerli heteroseksüeller, hemofili hastaları veya sık kan transfüzyonu alan bireyler ve eşleri,
2. HIV pozitif anneden fetüse ve yenidoğan bebeğe geçişin saptanması,
3. HIV pozitif olduğu saptanan kişilerin takibi,
4. AIDS hastalarına verilen tedavi etkinliğinin saptanması,

DİREK TANI

p24 antijen tayini: Erken enfeksiyonun tanısında önemlidir. İlk hafta genellikle tayin edilemez fakat daha sonra HIV-1 antikor yanıtından önce tayin edilebilir. Plazma ya da serumdaki HIV-1 p24 antijen varlığı, antijen capture enzyme immunoassey (EIA) ile saptanır. Pozitif sonuç verenlerin nötralizasyon işlemi ile konfirme edilmeleri gerekir (46,47).

HIV-1 DNA kantitasyon yöntemleri: Standart HIV-1 DNA PCR yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %96 ve %99 olarak bildirilmiştir (48). Real-time PCR yöntemlerinin kullanımı ile %98,1 duyarlılık ve %100 özgüllük bildirilmiştir (49).

HIV-1 RNA Viral yük yöntemleri: Tedavi kararlarını vermeyi yönlendirmede en sık kullanılandır (50,51). Amplicor HIV-1 Monitor Assay (Roche diagnostics), hedef HIV-1 RNA'sının revers transkripsiyonu ve cDNA'nın PCR ile çoğaltılmasına dayanır (52,53). Dezavantajı sınırlı dinamik ölçüm aralığına sahip olmasıdır. Minimal ampikon kontaminasyon riski vardır. Standart assay dinamik aralığı 400-750 000 kopya/ml arasındadır; ultrasensitif assay'ın dinamik aralığı ise 50-100 000 kopya/ml arasındadır (54).

Virus izolasyonu ve kültürü; Aktif enfeksiyonu göstermek için en kesin tanı virüsün izolasyonudur. Hastadan alınan klinik örneğin, sağlıklı donörden elde edilen ve fitohemaglutinin ve interlökin-2 ile stimüle edilmiş hücreler ile hasta hücrelerini karıştırılarak ekilmekte ve HIV-1, hücre ölümüne yol açtığı için, stimüle edilmiş taze donör hücreleri her hafta eklenmektedir. İkinci aşamada, hücre kültürü süpernatantında, serbest kalan p24 antijeni veya revers transkriptaz saptanması yöntemiyle ortaya çıkarılır (55).

SEROLOJİK TESTLER

HIV enfeksiyonunun tanısı, önce bir tarama testi ile HIV antikorlarının taranması ve takiben bir doğrulama ya da tamamlayıcı test ile HIV antikorlarının saptanması ile koyulur. Tarama testleri, yüksek derecede duyarlı ve kolay uygulanan testlerdir. Doğrulama testleri ise daha spesifik (tarama testlerine göre daha az duyarlı), ama uygulaması ve yorumu daha kompleks testlerdir (56). Bu serolojik testler; primer tanı, kan ürünlerinin taranması, kan ve vücut sıvıları ile mesleki temasın değerlendirilmesi ve epidemiyolojik sürveyans gibi nedenlerle kullanılabilir. Kan ürünlerinin HIV ve transfüzyonla bulaşan diğer hastalıklar açısından taranması, bu tür taramaların uygulandığı bölgelerde HIV'in ana bulaşma yollarından birini önlemiştir (57).

Antikor arama testleri: Standart EIA'ler

Son 30 yılda HIV antikor testlerinin geliştirilmesinde çok önemli aşamalar kaydedilmiştir. Birinci jenerasyon antikor testleri, HIV viral protein lizatlarına karşı antikor tayin ediyordu. İkinci jenerasyon kitler, katı faza bağlı antijen olarak rekombinant HIV antijenlerini ve rekombinant HIV-2 antijenlerini içerdiler. İkinci jenerasyon testler birinci jenerasyona göre daha az yalancı pozitifliğe yol açtılar ve HIV-2'nin tayinini sağladılar. Üçüncü jenerasyon testler, rekombinant antijen ve peptid kaplı katı faz kullandılar ve hasta örneğindeki HIV antikorları, işaretli rekombinant antijenle tayin edildi. Antijen-antijen sandviç yöntemlerle Ig M ve diğer non-Ig G antikorları da tayin edilmektedir. Dördüncü jenerasyon yöntemlerde, antijen ve antikor

tayini birleştirilmiştir. Böylece serokonversiyon daha önce tespit edilmektedir (47, 58, 59). Bu teknikle anti-HIV antikörlerinin bir defa saptanması kesin tanı için yeterli değildir. Bu tekniğin %0.06 - %0.12 arasında değişen oranda yanlış pozitiflik sonucu mevcuttur. Bir kez pozitif tespit edilen serum (hastadan başka bir serum örneği alınarak) mümkünse başka bir kit ile test tekrarlanmalıdır.

DOĞRULAMA TESTLERİ

1) Western Blot: HIV'e özgül antikorun saptanması ve doğrulanması için en sık kullanılan testtir. İki kere ELİSA ile pozitif saptanan hastalarda önerilir. Erken dönemde yeterli antikor oluşmadığında yalancı negatif sonuç verebilir. O zaman test 3 hafta sonra tekrarlanmalıdır. HIV antijenleri elektroforezde moleküler ağırlıklarına ayrılmakta ve membrana aktarılarak striplere bölünmektedir. Laboratuvar stripleri, hasta serumu ile inkübe edilmekte, yıkanmakta ve spesifik viral proteinlere bağlanan hasta antikörlerini tayin eden enzimle işaretli anti-human antikorları ile reaksiyon oluşturulmaktadır. HIV-1'e ait antikörler tayin edilebilir: gp160, gp120, p66, p55, gp51, gp41, p31, p24, p17 ve p15. Western Blotlar HIV tipleri ve sıklıkla HIV alt tipleri için spesifiktir. Bu nedenle HIV-1 ve HIV-2 için ayrı WB kullanılmalıdır (60-62). Western Blot'lar hücre kültürlerinde üretilmiş HIV'den hazırlanır, bu nedenle nitroselüloz strip üzerinde nonviral proteinler olabilir ve nonspesifik reaksiyonlar yol açabilir.

2) Radioimmunoprecipitation Assay: HIV- 1 ve HIV - 2 ile enfekte kişilerin immun durumu göstermekte kullanılan bir testtir. Western Blot'takine benzer teknik kullanılır. Elektroforez sonrası jelden transfer yerine, rekombinant ya da sentetik antijenler striplere yerleştirilir. Bu reaksiyonda gerekli antijenler yerleştirilir ve non spesifik hücre proteinlerinden kaynaklanan çapraz direncin yol açtığı geri plan faktörü ortadan kaldırılmış olur (60,61).

3) İndirek immun Floresan testi: Western Blot ve ELİSA ile devamlı pozitif çıkan ancak RT-PCR ile kanda HIV- RNA tespit edilemeyen olguları doğrulamak için kullanılır. HIV ile enfekte ve enfekte olmayan lenfositler, lam üzerine fikse

edilmişlerdir. Lam önce hasta serumu ile sonra da floresanla işaretli anti-insan antikoru ile inkübe edilir. Yorum için enfekte ve enfekte olmayan hücreler, her hasta için karşılaştırılır.

Doğrulama testlerinin yorumu ve değerlendirilmesi: En sık kullanılan tetkik olan WB'da DSÖ kriterlerine göre en az iki zarf proteini tayin edilmelidir (63). p24, gp41 veya gp120/160 (64,65). Tüm bantların yokluğunda sonuca negatif denmektedir. Kuşkulu HIV-1 WB sonucu elde edildiğinde, kişi 2 haftadan 6 ay sonraya kadar tarama testi ve WB ile takip edilmelidir.

Sadece doğrulama testi pozitif bulunan hastalara HIV enfeksiyonu tanısı konulabilir ve bildirim yapılabilir. HIV enfeksiyonu bildirim ülkemizde zorunludur ve hastanın kimliğini gizli tutan bir kodlama sistemi ile Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı D-86 formu ile Bakanlığa yapılır. Kodlama sisteminde hastanın adının ve soyadının ilk iki harfi, baba adının ilk iki harfi ve doğum yılının son iki rakamını içerir. Laboratuvar kaynaklı düzenlenen bu form iki defa pozitiflik saptanması üzerine serum örnekleri merkez laboratuvara gönderilmekte, burada doğrulamaları yapılarak bir üst yazı ve ekteki formlar tetkiki yapan laboratuvara gönderilmektedir. Kullanımda olan bu formun güncel kullanımda uygunsuz bölümlerinin revizyonu gerekmektedir. Zira hastalar ilk ELİSA tetkiki yaptırdığı zaman sisteme dahil olmakta ve bu aşamadaki CD₄ ve HIV- RNA'ları kayıt altına alınmakta daha sonra ki aşamalar bildirim dışı kalmaktadır.

İLK DEĞERLENDİRME VE TAKİP

Doğrulama testi ile tanısı kesinleştirilen hastaya ilk yapılması gereken hastalığının ne olduğu, hastalığının seyri, tedavi olanakları, hastalığı başkalarına bulaştırmaması için hangi önlemleri alması gerektiği ve psiko-sosyal danışmanlık alabileceği kuruluşlar hakkında bilgi vermektir. Ayrıca hastadan korunmasız cinsel ilişkide bulunduğu şimdiki ve daha önceki partnerlerini hastalık ve bulaş konusunda uyarması istenir. Zira virus alındıktan klinik bulgular ortaya çıkana dek geniş bir zaman aralığı mevcuttur. Kişi bu dönemdeki riskli davranışlarıyla virüsü yaymaya devam etmektedir. Hastalık ortaya

çıkana kadar geçen süre kişisel faktörlere, alınan virus miktarına ve alınma şekline göre birkaç yıl ile 15 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 9-10 yıl kadardır. Başlangıçta bağışıklık sisteminin hasarı belirgin olmasa da hastalık ilerledikçe fırsatçı enfeksiyonlara ve kansere eğilim artar. Hekim olarak yapacağımız en iyi şey hastanın başvuru anındaki aşamasını tespit edip, hastayı yakından takip ederek en uygun zamanda tedaviye başlamak gerekir (66).

Bağışıklık durumunu izlemenin en iyi yolu kanda CD₄ (+) T lenfosit düzeyinin tespit edilmesidir. Sağlıklı bir bireyde bu sayı 700-1500 h/μL'dir. Hastalığın ilk yıllarında bu sayı yavaş yavaş azalır. CD₄ hücre sayısı 350 h/μL olana kadar kişinin sağlığının önemli bir tehdit altında olmadığı kabul edilir. Bu değer altında HIV/AIDS ile ilgili fırsatçı enfeksiyon görülme olasılığı artar. Kişi bu aşamadan sonra tedavi edilmezse bağışıklık sistemi daha da bozulur ve hiç tedavi almayan hastalar kaybedilir. Bu nedenle hastalar tanı alır almaz CD₄ düzeyi tespit edilir ve 3-6 ay aralıklarla takibe devam edilir.

Hastalığın ilerleme hızını ve tedaviye ne zaman başlanacağını anlamamızın vireminin göstergesi olarak da kantitatif HIV- RNA testleri istenir. HIV enfeksiyonunun yol açmış olabileceği anemi, trombositopeni veya lökopeninin tespiti için hemogram, karaciğer veya böbrek bozukluklarına yönelik biyokimyasal kan ve idrar tetkikleri, akciğer grafisi, eşlik eden kronik hepatit B veya C ve sifilis varlığını ortaya çıkarmak için serolojik testler, ayrıca anamnez ve fizik muayene sonucu olasılık dahilinde olan fırsatçı hastalıklara ait testler istenir. Kadın hastalara servikal kanserler açısından jinekolojik konsültasyon ve servikal yayma önerilir.

Hepatit B için bağışıklığı olmayan hastalara hepatit B aşısı yapılır. Eşlik eden kronik hepatit B veya C hastalığı bulunanlar bu hastalıkların tedavisi için değerlendirilir. Ayrıca her hastaya influenza ve pnömokok aşısı yapılır. Hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, boğmaca, difteri, tetanoz aşuları gibi çocukluk ve erişkin aşı programlarında yer alan aşular hastanın bağışıklık durumu göz önünde tutularak planlanır. Fakat çiçek ve BCG aşuları, ileri derecede bağışıklık bozukluğunda,

suçiçeği aşısı önerilmez. Ağır ve orta derecede akut fırsatçı enfeksiyonların bulunduğu ve viral yük ölçümlerinin kritik olduğu dönemlerde aşılar ertelenebilir. Ayrıca hastalar PPD testi yapılarak tüberküloz riski açısından değerlendirilir ve tüberkülin testi 5 mm'nin üzerinde bulunanlara akciğer grafisinde aktif enfeksiyon bulunmaması koşulu ile kemoproflaksi verilir.

Bağışıklık sisteminin bozulmasına paralel olarak ortaya çıkabilen bazı fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için CD₄(+) T lenfosit sayısı göz önünde tutularak kemoproflaksi uygulanır. CD₄(+) T lenfosit sayısı 200 h/μL'in altında bulunur ise PJP'ni önlemek amacı ile günde bir kez oral trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMZ) forte tablet verilir ve bu proflaksiye CD₄ sayısı 200 h/μL'in üzerine çıkıp üç ay bu şekilde kalana kadar devam edilir. PJP proflaksisi için alternatif olarak dapson, aerosol pentamidin veya atovakon da kullanılabilir. Günde bir kez oral olarak verilen TMP-SMZ forte tablet proflaksisi CD₄ hücre sayısı 100h/μL'in altına düştüğünde görülme olasılığı çok artan toksoplazma ensefalitine karşı da hastayı koruyacaktır. Toksoplazma ensefaliti proflaksisi için alternatif olarak dapson veya atovakon da kullanılabilir. CD₄ hücre sayısı 50 h/μL'in altına düştüğünde ise MAC enfeksiyonlarını önlemek amacı ile haftada bir oral 1200 mg azitromisin veya günde iki kez oral 500 mg klaritromisin ile primer proflaksi yapılabilir. Toksoplazma için proflaksi CD₄ sayısı 200 h/μL'in üzerine çıkıp üç ay bu şekilde kalırsa, MAC için profilaksi ise CD₄ sayısı 100 h/μL'in üzerine çıkıp üç ay bu şekilde kalırsa kesilebilir (66,67).

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Zidovudin 1987 yılında keşfiyle başlayan antiretroviral tedavide geçen süre içerisinde büyük başarılar kaydedilmiştir.

Antiretroviral tedavide, virusun hedef hücreye tutunmasını ve girişini önleyen kemokin reseptörleri, virus RNA'sının hedef hücreye entegrasyonu için gerekli olan revers transkriptaz enzimi ile, viral gen ürünlerinin yapısal proteinlere dönüşmesini sağlayan proteaz enzimi hedeflenmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlar 5 gruptur. RT

inhibitörleri HIV-1 için spesifiktir. HIV-2 ve diğer RT'lara etkili değildir. Tedavinin amacı; viral replikasyonun uzun süreli baskılanması ve kullanılan ilaçlara direnç gelişiminin engellenmesidir. Viral replikasyonun baskılanması bulaştırıcılığında azalmasını sağlayacak, bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasıyla yaşam kalitesi de artacaktır (68).

İLK TERCİH TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Tedavi kararı verildiğinde en iyi viral süpresyonu yapacak ilaçlar seçilmelidir. Bu amaçla en iyi şu rejimlerle gerçekleştirilmektedir (69).

- a) 2 NRTİ ve 1 Pİ
- b) 2NRTİ ve 1 NNRTİ
- c) 2 NRTİ ve 2 Pİ

TEDAVİ İZLEMİ

Tedavi yanıtını değerlendirmede esas yaklaşım viral yük seviyesinin izlenmesidir. Tedaviye yeni başlayan hastalarda optimal tedavi cevap kriteri:

- 8. haftada 2 log 10 kopya/ml azalma,
- 12. haftada 400 kopya/ml altında viral yük,
- 24. haftada 50 kopya/ml altında viral yük.

Hasta uyumu; hasta önerilen dozun %95 ve fazlasını kullanırsa %80 ihtimalle 6. ayda viral yük 500 kopya/ml'nin altına inmektedir. Şayet %95'in altında ilaç dozu kullanırsa bu olasılık birden %50'nin altına inmektedir.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Maksimum viral süpresyon; genellikle 24 haftalık tedavi sonrasında 20-50 kopya/ml'nin altına inen viral yük olarak tanımlanmaktadır. Maksimum viral süpresyon minimum viral replikasyon olarak tanımlanabilir. Ayrıca göz önüne alınması gereken bazı noktalar vardır;

- 5 000 kopya/ml altında fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir.
- Viral yük açısından direnç gelişme eşik değeri belirsizdir.
- Belirgin antiviral etkinliğin yokluğunda bile tedavinin yararı vardır.
- Çoğu hasta için viral yükün 20-50 kopya/ml'nin altına indirilmesi imkansızdır. Bu nedenle bu eşik değerini temel alan ilaç değiştirmelerde tedavi seçeneklerinin çabuk kaybedilebileceği dikkate alınmalıdır.

ANTİRETROVİRAL TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Nükleotid ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ-NtRTI)

NRTI ve NtRTI vücuda girdiğinde aktif değildir, hücrel kinazlarla DNA zincirinin uzamasını sağlayan 3'OH grubu olmayan nükleozid trifosfat formuna fosforile olması gerekir (70). Bu bileşikler viral revers transkriptaz (RT) enziminin kompetitif inhibitörleridir ve zincirin uzamasını durdururlar. NRTI'lerinin trifosforilasyona, NtRTI'ların ise difosforilasyona gereksinimi vardır. Bu ilaçlar hem HIV-1 hemde HIV-2'nin RT enzimlerine etkilidir, NNRTI ve PI'lerle kombine edilerek kullanılırlar. Bazı RT aktivitesi gösteren HBV'nin DNA polimerazına da etkilidir. Nadir fakat ciddi yan etkileride olan hepatik steatoz ve laktik asidoz bu sınıfın bütün üyeleri ile ilişkili olarak gelişebilir. NRTI ve NtRTI ile gelişen bu toksik etkiler; mitokondriyal DNA polimeraz gamanın inhibisyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (71,72). Bu ilaç grubuna ait özellikler tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Nükleotid ve nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ-NtRTİ)'nin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formül	Doz	Oral biyo yararlanım	Serum Yarılanma	İntrasellüler yarılanma	Atılım	Yan etkiler
Abakavir (ABC) Ziagen® Trivizir®(ZDV+3TC+ABC) Epzikom®(3TC)	ABC 300mg ABC300 mg+ ZDV 300mg+ 3TC150 mg ABC600mg +3TC300mg	2x1 1x1	%83	1,5 saat	12-26 saat	Alkol dehidrogenaz ve glukuronil transferaz tarafından metabolize edilir. %82'si böbrekten atıldığından CL<50mL/dk ise verilmez	Ölümcül hipersensitivite
Didenozin(ddl) VidexEC®	Oral tb ve süspansiyon	VA>60 400mg/gün, VA<60 250mg/gün	%30-40	1,5 saat	>20 saat	%50 renal, KRY' de doz ayarlaması gerekir	*pankreatit, *periferal nöropati, *bulantı, diyare, *hepatosteatoz+laktik asidoz
Emtrisitabin(FTC) Truvada®	Kapsül FTC200+TDF 300mg	200mg/gün 1x1	%93	10saat	>20 saat	KRY'de doz ayarlaması gerekir Cr Cl<30ml/dk olanda kullanılmaz	*minimal toksisite, *hepatik steatoz+laktik asidoz
Lamivudin(3TC) Epivir® Combivir®	150, 300mg tb, ,süsp. 3TC150mg +ZDV300	300mg/gün 2x1	%86	5-7 saat	18-22 saat	KRY'de doz ayarlaması gerekir Combivir Cr Cl<50ml/dk olanda kullanılmaz	*minimal toksisite, *hepatik steatoz+laktik asidoz

Jenerik adı Ticari adı	Formül	Doz	Oral biyo yararlanım	Serum yararlanma	İntrasellüler yararlanma	Atılım	Yan etkiler
Stavudin (d4T) Zerit®	15, 20, 30, 40mg kapsül	VA>60 kg 40mg 2x1 VA<60kg 30mg 2x1	%86	1 saat	7,5 saat	%50renal , KRY' de doz ayarlaması gerekir.	periferal nöropati, Lipodistrofi, pankreatit, laktik asidoz, hiperlipidemi hızlı ilerleyen asendan nöromusküler güçsüzlük,
Tenofovir dizoproksil fumarat (TDF) Viread®	Viread 300mg	1x1	Açlıkta%25,yağlı yemekle %39	17 saat	>60saat	Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekir	Asteni, baş ağrısı, diyare, bulantı, kusma, renal yetmezlik, hepatik steatoz+laktikasidoz
Zalsitabin (ddC) Hivid®	0.375-0,75 mg tb	0,75 3x1	%85	1,2 saat	Bilinmiyor	%70 renal .KRY'de doz ayarlaması gerekir	Periferal nöropati Stomatit, hepatiksteatoz+laktikasidoz, pankreatit
Zidovudin (AZT, ZDV) Retrovir®	100,300 mg tb	300 mg 2x1	%60	1,1 saat	7 saat	Glukuronize edilerek renal atılım .KKRY'de doz ayarlaması	Kemikiliği baskılaması (makrositik anemi ,nötropeni) GİS intoleransı, baş ağrısı, uykusuzlukasteni, hepatiksteatoz+laktikasidoz

NONNÜKLEOZİD REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ (NNRTİ)

NNRTI sınıfındaki ilaçların aktivasyonu içinde anabolize olmalarına gerek yoktur. Ortak bir yapıları yoktur, ancak HIV-1 RT enziminin katalitik kısmına nonkompetitif olarak bağlanırlar, HIV-2'nin RT'sine bağlanmazlar. Bu durum DNA polimerizasyonunun bozulmasına ve DNA zincirlerinin kısa sonlanmalarına yol açar (73,74). Hepsi sitokrom P450 (CYP450) sistemi ile metabolize edilir, aynı sistemde PI ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da metabolize edilir. İlaçlar arasındaki etkileşim; diğer antiretroviral ajanların ve bunlarla ilişkili semptomlar için kullanılan ilaçların indüksiyonuna veya inhibisyonuna yol açabilir. NNRTI, iki NRTI veya NtRTI ile birlikte kombinasyonlarda kullanılır. PI bazlı tedavi rejimlerini kullanamayan hastalarda kullanılabilir. Bu sınıftaki tüm ilaçlara çapraz direnç gelişimi için nispeten az sayıda mutasyonun yeterli olması, bu ilaç grubunun dezavantajıdır (66). Bu ilaç grubuna ait özellikler tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Nonnükleozid reverstranskriptaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı Ticari adı	Formül	Doz	Oral biyo yaralanım	Serum yarılanma ömrü	Atılım	Yan etki
Delavirdin (DLV) Rescriptor®	100,200 mg	400mg 3x1	%85	5,8 saat	CYT 450 (3A inh) met. %51 renal, %44 dışkı	Döküntü, KCFT artma, başağrısı
Efavirenz(EFV) stocrin®	600 mg tb	1x1 yatmadan önce	Bilinmiyor	40-55 saat	CYT P450 (3A miks ind/inh.) met .%14-34 renal, %16-61 dışkı	Döküntü, SSS semp KCFT artma, teratojenik,
Nevirapin (NVP) Viramun®	200mg tb, süsp	İlk 14 gün 1x1,sonra2x1	>%90	25-30 saat	CYT P450 (3As ind.) met.%80 renal, %10 dışkı	Döküntü ,semp .hepatit
Etravirine(ETV) Intelence®	100mg tb	2x1	Bilinmiyor	35-50 saat		döküntü

PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (PI)

Klinik kullanıma 1996'da girmeleri ile HIV'in ilerleyişini durdurulması ve prognozun oldukça iyileşmesine büyük katkıları olmuştur. Bu sınıftaki ilaçların NNRTI'lere benzer şekilde antiviral etkinlikleri için hücre içinde anabolize edilmelerine gerek yoktur. Bu ilaçların hedefi; HIV-1 ve HIV-2'nin kodladığı, *gag* ve *gag-pol* öncül poliproteinlerinin translasyonu sonrasındaki süreçte rol alan proteazlardır (73,75,76). Proteazın PI'ler tarafından kompetitif inhibisyonu, enfeksiyöz olmayan immatür viral partiküllerin oluşumu ile sonuçlanır.

PI'ler, maksimum antiretroviral etkinliğin sağlanması ve direncin en aza indirilmesi amacıyla genellikle NRTI ve NtRTI'lerle birlikte kombine edilerek HAART rejimlerinde kullanılırlar. Başlangıçta kullanılan PI bazlı rejimler; biyoyararlanımlarının kısıtlı olması, dozlarının sık olması ve toksisite nedeniyle tedavi başarısızlıklarına yol açmıştır. PI'lerin biyoyararlanım ve toksisitelerini belirleyen bazı özellikleri vardır. Plazma proteinlerine, özellikle alfa 1 asid glikoproteine(AAG) yüksek oranda bağlanırlar. Bağlı olmayan az miktardaki ilaç toksik etki kadar tedavi edici etkinlikten de sorumludur. PI'ler P-glikoproteinlerin ve çoklu ilaç direnci ile ilişkili proteinin substratıdır (77). Bunlar incebarsak ve karaciğerde özellikle de CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 başta olmak üzere CYP 450 enzim sistemi ile metabolize edilirler (78). Bir PI spesifik CYP450 izoenzimlerini indükleyebilir ve/veya inhibe edebilir. Böylece kendinin ve diğer PI'lerinin metabolizmasını etkiler. CYP 450 sistemi; NNRTI'leri ve diğer HIV enfeksiyonu ile ilişkili durumlarda kullanılabilen diğer birçok ilacı metabolize eder. Dolayısıyla toksik etkiyi artırabilen/veya birlikte verilen ilacın dozunda değişikliğe gereksinim gösterebilen birçok olası ilaç-ilaç etkileşimi tedavi rejimi seçimini karmaşık hale getirmektedir (66). PI'lerin çoğu CYP3A4 inhibitörü olmasına rağmen en güçlü inhibitör RTV'dir. Bu nedenle RTV, ikinci bir PI'nin farmakokinetik profilini iyileştirmek için kullanılır (79,80). RTV'nin subterapötik düzeyleri, ikinci bir PI'nin sistemik temasıyla metabolizma hızının artması ve yarı ömrünün uzaması sonucu artar (78) bu da ikinci ilaç dozu için doz ve yiyecek etkisini azaltır. Bunun bir örneği LPV' dir, tek başına biyoyararlanımı çok düşüktür ve yarı ömrü çok kısadır. Fakat RTV ile kombine edildiğinde ilk kez tedavi başlanacak hastalarda ve kurtarma tedavisinde tedavi edici olarak kullanılır (81). RTV'nin diğer

PI'lerin farmakokinetiğine etkisi, ilacın biyoyararlanımını belirleyen CYP450 sisteminin kısımlarıyla etkileşiminin farklılığıyla değişir (80).

Tablo 7: Proteaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı ve Ticari adı	Formül, saklama koşulları	Doz	Oral biyo yararlanım	Serum yarı ömrü	Atılım	Yan etkiler
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Kaletra®	LPV133.3mg+RTV33.3 mg Buzdolabında son kullanım tarihine dek, <25C°'de 2ay	2x3	Bilinmiyor	5-6 saat	CYT P450 (3A inh ve substrat)	GIS:bulantı ,kusma, diyare, asteni, hiperlipidemi,hiperglisemi, yağ dağılımında bozulma, hemofilililerde kanama eğilimi
Nelfinavir(NFV) Viracept®	250 mg, 625mg tb , süspansiyon Oda ısısında 15-30 C°	1,250mg 2x1 veya 750 mg 3x1	%20-80	3,5-5 saat	CYT P450 (3A inh ve substrat)	Diyare, hiperlipidemi, hiperglisemi, yağ dağılım bozukluğu, hemofilililerde kanama eğilimi, KCFT artma
Ritonavir (RTV) Norvir®	100mg kap. Süspansiyon oda ısısında<25C°,<30 gün yada buzdolabında	2x600mg	bilinmiyor	3-5 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	GIS: bulantı, kusma, diyare, perioral ve extremitelerde parestezi, hiperlipidemi, hepatit, asteni, tatbozukluğu, yağ dağılım bozukluğu, KCFT artma, hemofilililerde kanama eğilimi
Sakinavir(SQV) Invirase® fortovase®	200 mg kapsül oda ısısı	RTV ile	Tek PI'i olarak %4	1-2 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	GIS: bulantı, kusma, diyare, başağrısı, hiperlipidemi, KCFT artış yağ dağılım bozukluğu, hemofilililerde kanama eğilim
Amprenavir(APV) Agenerase®	50,150mg kap,süspan. Oda ısısında <25C°	1200x2	bilinmiyor	7.1-10,6 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	GIS: bulantı ,kusma, diyare,perioral parestezi, hiperlipidemi, yağ dağılım bozukluğu, KCFT artma, hemofilililerde kanama eğilimi
Atazavir(ATV) Reyataz®	100,150,200 mg kap Oda ısısında <25C°	EFV/TDF yadaRTV ile	bilinmiyor	7 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	İndirekt bil.artışı, PR aralığında uzama, hiperglisemi, yağ dağılım bozukluğu, hemofili lilerde kanama eğilimi
Fosamprenavir (f-APV) Lexiva®	700 mg tb oda ısısında <25C°	1400mgx2	bilinmiyor	7,7saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	Döküntü, bulantı, kusma, daire, başağrısı, hiperlipidemi KCFT ,hiperglisemi, yağdağılım bozukluğu, hemofilililerde kanama eğiliminde artma
Indinavir(INV) Crixivan®	200,333,400mg kap 15-30C°'de nemden korunmalı	800mgx3	%65	1,5-2 saat	Cyt P450 (potent 3A4 inh)	Nefrolityazis,bulantı,indirekt bil aratışı,hiperlipidemi ,hiper glisemi,yağ dağılım bozukluğu hemofilililerde kanama eğilimi başağrısı,görme bulanıklığı, döküntü metalik tat, trombositopeni, hemolitik anemi,a lopesi

Füzyon İnhibitörleri

HIV'in konak hücre sine girişini hedefleyen yeni bir gruptur. Enfuvirtid (T20) bu sınıfın ilk onaylanan ilacıdır. Bu ajan, HIV-1 zarf glikopeptidinin gp41 alt ünitesinin ilk heptadına bağlanan 36 aminoasitlik bir sentetik polipeptiddir. Bu peptidin sekansı HIV-1 (LAI) alt tip B kökeninden türetilmiştir. Bu bağlanma, virus zarfı ile hücre membranının füzyonunu için gerekli şekil değişikliğini engellemektedir (82). Giriş inhibisyonu hedef hücre enfeksiyonunu önlemektedir. Bu yeni bir mekanizmadır, çünkü ilaç hücre içinde değilde hücre dışında etkilidir. T20 günde iki defa, cilt altı enjeksiyonla uygulanır. Biyoyararlanımı %84 ve serum yarı ömrü 3.8 saattir. HIV- 2'ye etkili değildir (83). T20'nin plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Halen direnç gelişmiş hastalarda kullanılmaktadır. Sitokrom P-450 üzerinden metabolize olmadığından ilaç etkileşimleri daha azdır. Bu ilaç grubu üzerine çalışmalar devam etmektedir (84,85).

Kemokin Reseptör Antagonistleri

Ağustos 2007'de FDA'dan onay alarak kullanıma giren füzyon inhibitörleri gibi virusun hücreye girişini engelleyen ilaçlardır. HIV hedef hücresi olan CD₄ yüzeyinde bulunan reseptörüne gp120 ile bağlanır. Bu etkileşim gp120 yapısındaki V3 sarmalının değişerek gp41'in kemokinin koreseptörüne (CCR5 ya da CXCR4) bağlanmasını sağlar. İşte bu grubun ilk üyesi olan maraviroc bu bağlanmayı önler. CXCR4 üzerine etkisizdir. Serumda %75'i albumin ve alfa asit glikoproteine bağlıdır. Serum yarılanma ömrü 15 - 30 saattir. Sitokrom P3A üzerinden metabolize olur. Öksürük, ateş, üst solunum yolu enfeksiyonları, karın ağrısı, döküntü yapabilir.

FIRSATÇI ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ

Etkili antiretroviral tedavinin (ART) kullanılmaya başlaması ile birlikte fırsatçı enfeksiyonların görülme sıklığında bir azalma olmakla birlikte HIV enfeksiyonlu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserler hala görülmeye devam etmektedir. Zira hala bazı ülkelerde ekonomik nedenlerle ART kullanılamamakta, bazen de bazı hastalar

fırsatçı enfeksiyonlar gelişene kadar HIV ile enfekte olduklarının farkında olmamaktadır. Ayrıca tedaviye uyum, ilaç emilimi bozukluğu, ilaçlar arası etkileşim, direnç sorunu gibi nedenler sonucu görülebilen tedavi başarısızlıkları da fırsatçı hastalıklara zemin hazırlamaktadır (67).

Tablo 8: Bazı fırsatçı hastalıklar ile CD₄ (+) T lenfosit sayısı arasındaki ilişki

Sınır yok	Pulmoner tüberküloz, <i>Herpes zoster virus</i> (HSV) enfeksiyonu, bakteriyel pnömoni, kaposi sarkomu, lenfoma
CD ₄ <200 h/μL	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP), özofageal kandidiaz, Progressif multifokal lökoensefalopati, <i>Herpes simplex virus</i> (HSV) enfeksiyonu
CD ₄ <100 h/μL	Serebral toksoplazmoz, HIV ensefalopatisi, kriptokokkoz, milier tüberküloz
CD ₄ <50 h/μL	CMV retiniti, kriptosporidioz, MAC ve diğer atipik mikobakteri enfeksiyonları

Fırsatçı enfeksiyonlara neden olan pek çok bakteri, virüs, mantar ve parazit vardır. Bu mikropların neden olduğu fırsatçı enfeksiyonların sıklığı ülkeden ülkeye ve toplumdaki topluma değişir.

Tüberkülozun önlenmesi

Tüm dünya göz önüne alındığında, günümüzde HIV enfeksiyonlu hastalarda en sık görülen, mortalite ve morbiditesi en yüksek fırsatçı enfeksiyon tüberkülozdur. Dünyadaki 40 milyon HIV enfeksiyonlu hastanın üçte biri aynı zamanda *Mycobacterium tuberculosis* ile enfektedir. HIV pozitif hastalarda hem post-primer tüberküloz hem de reaktivasyon tüberkülozu olgularının arttığı gösterilmiştir. HIV enfeksiyonu post-primer tüberküloz görülme olasılığını %5'den %30'a çıkarabilmektedir. Diğer yandan, tüberkülozun da HIV enfeksiyonundaki bağışıklık bozukluğunu derinleştirdiği düşünülmektedir. Bu karşılıklı etkileşim sonucunda, HIV pozitif kişilerde yeterli tedaviye rağmen, tüberkülozun morbidite ve mortalitesinin HIV negatif kişilere göre artmış olduğu anlaşılmıştır (86,87).

Tüberkülozu diğer fırsatçı enfeksiyonlardan ayıran önemli özelliklerden biri de CD₄(+) hücre sayısından oldukça bağımsız olarak ortaya çıkabilmesidir. Önemli fırsatçı enfeksiyonların çoğu HIV enfeksiyonunun ileri dönemlerinde, daha çok da CD₄ hücre sayısı 200 h/μL'ün altına düştükten sonra görülürken, tüberküloz herhangi bir dönemde görülebilmektedir. Akciğer tüberkülozu olgularının %50'den fazlasının CD₄ sayısı 200 h/μL'in üzerinde iken ortaya çıktığı gösterilmiştir. Fakat yine de bağışıklık bozukluğu derinleştikçe dissemine tüberküloz görülme sıklığı da artmaktadır. Tedavi almayan HIV enfeksiyonlu hastalarda tüberkülozun klinik belirti ve bulguları, radyolojik görüntüleri HIV ile enfekte olmayan kişilerdekilere benzer. Bazen ileri derecede bağışıklık bozukluğunun bulunduğu evrelerde kavernoöz olmayan atipik görünümler veya tüberküloz plöreziler ön plana geçebilir. Tüberkülin deri testi > 5mm olan bütün HIV enfeksiyonlu hastalar aktif Tbc olmadığı ispatlandıktan sonra; 12 ay süreyle 300 mg/gün izoniyazid önerilmektedir. BCG aşısı dissemine Tbc yapabileceğinden kontrendikedir.

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) önlenmesi

Pneumocystis jirovecii'nin etken olduğu, daha önceleri olarak adlandırılan *Pneumocystis* pnömonisi olgularının büyük çoğunlu antiretroviral tedavi almayan HIV enfeksiyonlu hastalarda görülmektedir. PJV pnömonisi olgularının ancak %10'u CD₄ sayısı 200 h/μL'in üzerindeki hastalarda ortaya çıkarken %90'ı CD₄ sayısı 200 h/μL'in altındaki hastalarda görülür. Bu fırsatçı enfeksiyon özellikle ileri dönemlerde mekanik ventilasyonu gerektirecek kadar ağır seyredebilmekte, uygun tedaviye rağmen yaşlı hastalarda daha sık olmak üzere ölümlerle sonlanabilmektedir. Başlangıçta yalnızca göğüste sıkışma hissi ve eksersiz intoleransı gibi özgün olmayan semptomlar gösterip, önemli bir fizik muayene ve radyolojik bulgu vermediği için kolaylıkla gözden kaçabileceğinden, farkına varılmadan ilerleyebilmektedir. PCP kemoprofilaksi ile oldukça etkili bir şekilde önlenmesi, HIV'li hastaların tedavisinde büyük aşama olarak sayılmıştır. Tercih edilecek ilaç; oral yoldan günde tek doz TMP-SMZ 160/800 mg'dir. En önemli dezavantajı hastaların %50'sinde iyi tolere edilememesidir. Özellikle ateş ve döküntü ile

seyreden aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Pentamidin, dapson ve yeni onaylanan Atovaquone alternatif ilaçlardır (67).

Toksoplazma gondii enfeksiyonlarının önlenmesi

Pozitif toksoplazma serolojisi (anti toksoplazma Ig G)gösteren HIV enfeksiyonlu hastalarda serebral toksoplazmoz (ST) gelişme riski %25-50'dir. CD₄ lenfosit sayısı <100 h/μL olduğunda bu risk daha da artmaktadır. Bu hastalarda günde tek doz oral 160/800 mg TMP-SMZ oldukça etkilidir. Alternatif olarak Dapson 50mg/gün + pentamidin 50 mg/hf + leucovorin 25mg/hf önerilmektedir. CD₄>200 h/μL olup 3 ay bu şekilde kalırsa kesilebilir (67).

Histopazmozis'in önlenmesi

İlerlemiş HIV enfeksiyonu olan ve *H. capsulatum*'un endemik olduğu bölgelerde yaşayan, CD₄<100 h/μL olan hastalara itrokonazol 200 mg/gün önerilir.

Mycobacterium Avium Complex (MAC) enfeksiyonunun önlenmesi

Dissemine MAC enfeksiyonu, diğer immunkompromize hastalarla karşılaştırıldığında hemen hemen sadece AIDS'le ilişkilidir. CD₄ sayısı <100 h/μL olan HIV pozitif hastaların %40 kadarında MAC görülmektedir. CD₄ sayısı<50 h/μL olan hastalarda profilaksi önerilir. Aktif enfeksiyonun tedavisinin çoklu ilaç rejimi gerektirmesi ve başarı şansının orta derecede olması nedeniyle profilaksi mutlaka şarttır. Bu maksatla kullanılan ilaçlar; Klaritromisin 2x250 mg ve azitromisin 1200 mg/hf'dır. CD₄>100 h/μL olup 3 ay bu şekilde devam etmesi sonrasında kesilir (67).

Criptococcosis önlenmesi

Aseptomatik kişilerin, serum criptococcal antijen yönünden araştırılması rutin olarak önerilmez. CD₄<50 h/μL olanlarda flukonazol 400 mg/hf ile 200 mg/gün arasında değişen dozlarda önerilir (67).

Tablo 9: Fırsatçı enfeksiyonların kemoprofilaksisi ve aşılama

Patojen	Profilaksi endikasyonu	İlk seçenek
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	CD ₄ <200/mm ³	TMP-SMX 160/800 mg/gün
<i>Mycobacterium Avium Complex</i> (MAC)	CD ₄ <50 h/μL	Klaritromisin 2x250, Azitromisin 120/hf
Toksoplazma enfeksiyonu	CD ₄ <200 h/μL	TMP-SMX 160/800 mg/gün
Kandida enfeksiyonu	Sık tekrarlayan	Fluconazol 200mg/gün
<i>M.tuberculosis</i>	PPD>5 mm	INH 300mg/gün
HSV	Sık tekrarlayan	Acyclovir
CMV	CD ₄ <50 h/μL geçirilmiş	Gansiklovir 1gr /gün
<i>S. pneumonia</i>	Tüm hastalar	Pneomovax, Pnomo23
<i>H. influenza</i>	Ortak görüş yok	HİB vaccine
İnfluenza	Tüm hastalar	İnfluenza vaccine
Hepatit B	AntiHBs total (-)	Hepatit B vaccine

CMV enfeksiyonlarının önlenmesi

Diğer fırsatçı enfeksiyonların önlenmesindeki başarı nedeniyle, ileri derecede immun yetmezliği olan HIV'lilerde, fırsatçı enfeksiyonların büyük kısmından CMV enfeksiyonu sorumlu tutulmaya başlanmıştır. CD₄ (+) lenfosit sayısı 50 h/μL düşene kadar CMV enfeksiyonu nadiren gelişir. Klinik olarak belirgin olmasa da HIV enfeksiyonlu hastaların %80'inden fazlasında, otopsi sırasında CMV enfeksiyonuna ait bulgular saptanmaktadır. En sık görülen formu retinit olup, hastaların %25-40'ında görülür. Ayrıca

GIS tutulumu, ensefalit, poliradikülit ve nadiren de olsa pnömoni görülebilir. CMV pozitif CD₄ <50 h/μL olan kişilerde en uygun profilaktik ilaç günde 3 kez 1 gr oral verilen gansiklovir olmakla beraber CD₄ < 100 h/μL olan hastalara 6 ayda bir oftalmik değerlendirmelerinin yapılarak, erken tanı ve tedavinin uygulanması önerilmektedir (67).

Temas Sonrası Profilaksi

Temasdan sonra yara bölgesi sabunlu suyla temizlenmelidir. Antiseptik solüsyonları daha etkili olup olmadığı bilinmemektedir. Fakat kullanımları kontendike değildir. Bu kişiler 6 ay süreyle korunmasız cinsel temasta bulunmamaları önerilmektedir. Temas sonrası 0., 6., 12. ve 24. haftalarda serokonversiyon açısından değerlendirilme yapılmalıdır. Serokonversiyonun izlenmesinde HIV p24 ag araması ve HIV-RNA PCR önerilmemektedir (88,89).

Temas sonrası profilaksiye mümkün olduğunca çabuk (ideal olarak 2-4 saat içinde) başlanmalı ve 4 hafta süresince devam edilmelidir. Temas sonrası 24-36 saat sonra uygulanacak kemoproflaksin yetersiz olabileceği düşünülmesine rağmen yine de uygulanmaktadır.

Transmisyonu azalttığı ispatlanan tek ilaç zidovudin'dir. HIV ile temas eden kişiler, temasın şekli ve kaynağın özelliğine göre; riskli ve yüksek riskli olarak 2 gruba ayrılır. Yüksek riskli gruba proteaz inhibitörlerinde eklenmesi önerilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Ocak 2002-Nisan 2010 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne HIV/AIDS enfeksiyonu nedeniyle başvuran tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu değerlendirme; bilgisayar kayıtları ve hasta takip dosyaları incelenerek yapıldı. Hastalar antiretroviral (ART) tedavi alanlar, tedavi edilecek hastalık düzeyine ulaşmamış olanlar (tedavisiz takip edilenler) ve rutin takiplerine en az üç aydır gelmeyen ya da başka merkezde takip edilenler (devamsız) olarak üç gruba ayrıldı.

Tedavi altındaki grup; tedavi kullanma sürelerine ve tedavi protokollerine göre gruplandırıldı. Oluşturulan bu gruplar incelenerek tedavi başlangıcında ve tedavi başladıktan sonra, ilk yapılan CD₄ ve HIV RNA tetkik sonuçları kaydedildi. Tedavi etkinliğinde de kullanılan bu tetkiklerin, tedavi süresince tekrarlanma kümelenmesi incelendi. Bu kümelenmeler arasındaki farklılıklar kayıt edilerek; uygulamış olduğumuz tedavi protokollerinin virolojik ve immunolojik yanıt açısından farklılıkları değerlendirildi.

Değerlendirmeye alınan değişkenler:

- 1- Olguların tedavi alıp almadığı,
- 2- Aldığı tedavi protokolü,

3- Tedavi süresi,

4- Takiplere devamı,

5- Yaş,

6- Cinsiyet,

5- Serum HIV RNA düzeyi (tedavi öncesi, tedavinin 12. haftasında ve 24. haftasında)

6- Serum CD₄ düzeyi (tedavi öncesi, tedavinin 12. haftasında ve 24. haftasında)

Serumda HIV RNA tespitinde kullanılan kantitatif yöntemler: HIV-RNA PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle saptandı. Bu metod için kullanılan cihazların kantitatif değer sınırları:

-RT-PCR yöntemi (Roche Amplicor), <50 kopya/ml - >100 000 kopya/ml

-RT-PCR yöntemi (Bioraid,USA), <400 kopya /ml - >12 000 000 000 /ml

-RT-PCR yöntemi (Cobas Taqman 48 (Roche) , <47 kopya /ml - 10 000 000 kopya /ml

Serumda CD₄ tespitinde kullanılan yöntemler: CD₄ FITC monoklonal antikorlar, (Becton Dickinson Immunocytometry Systems San Jose, USA).

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı uygulandı. Tedavi protokolü, cinsiyet, yaş, tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta CD₄ ve HIV-RNA düzeyleri ile ilgili veriler olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Olgulara ait tedavi öncesi, 12. hafta ve 24. hafta CD₄ ve HIV-RNA düzeylerine ait veriler ortalama± standart sapma, medyan (50. persantil), en alt – en üst değerleri ve p değerleri verilerek ifade edildi. Yaş, cinsiyet ve tedavi protokolü normal dağılım gösteren değişkenler olarak değerlendirilirken, başlangıç, 12.

hafta ve 24. hafta CD₄ ve HIV-RNA düzeyleri normal dağılım göstermeyen değişkenler olarak kabul edildi.

Çalışmanın sonlanım noktası her tedavi protokolü için tedavinin 24. haftasındaki HIV-RNA düzeyi ve aynı andaki serum CD₄ düzeyinin başlangıca göre artışının tespitiydi. Tedavi protokollerine göre yapılan sınıflamada 24. haftada HIV- RNA ve CD₄ düzeyleri, cinsiyet, yaş ve tedavi uyumu açısından karşılaştırıldı. 24. haftada farklı tedavi protokollerinin virolojik ve immunolojik yanıtı etkisi incelendi.

Karşılaştırmada normal dağılım gösteren değişkenler için student t, çift yönlü analiz için Bonferroni, tekrarlı ölçümler için General Linear Model kullanıldı. Tüm istatistiksel testler iki yönlü uygulandı. $p < 0,001$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2002 - Nisan 2010 tarihleri arasında SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine kayıtlı HIV/AIDS tanısı mevcut 115 hasta tespit edildi. Bu hastalardan 75'i (%65,3) tedavi almakta, 22'si (%19,1) tedavi başlama aşamasına gelmemiş ve 18'i (%15,6) başlanan tedaviye uyum göstermeyen ya da HIV-RNA ve CD₄ düzey takipleri yetersiz olduğundan değerlendirme dışında bırakılan hastalardı. Bu hastaların tedavi ve takip durumlarına göre dağılımı tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine kayıtlı HIV/AIDS tanılı hastaların takip ve tedavi durumlarına göre dağılımı

Hasta dağılımı	Sayısı	Yüzdesi
Tedavi alan hastalar	75	%65,3
Tedavisiz takipliler	22	%19,1
Takipsizler	18	%15,6

- 1) Değerlendirilmeye alınan hastalara ait veriler:** En az 24 hafta tedavi alan 64 hasta, tedavinin etkinliği açısından değerlendirildi. On bir hastanın tedavi süresi 24 haftadan kısaydı. Yirmi dört hafta tedavi alan hastaların protokol ve olgu dağılımı tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11:Tedavi Protokollerine göre 24 hafta tedavi alan hasta dağılımları

Tedavi Protokolleri	İçeriği	Pozoloji (po)	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi(%)
1.Protokol*	LPV-RTV+3TC-ZDV	(2x3) + (2x1)	29	45.3
2.Protokol*	EFV+TNF-FTC	(1x1) + (1x1)	18	28.1
3.Protokol*	EFC+3TC-ZDV	(1x1) + (2x1)	8	12.5
4.Protokol*	IDV+3TC-ZDV	(3x2) + (2x1)	5	7.8
5.Protokol*	LPV-RTV+TNF-FTC	(3x1) + (2x1)	1	1.6
6.Protokol*	NVP+3TC-ZDV	(2x1) + (2x1)	3	4.7
Toplam			64	100

***1. Tedavi Protokolü:** Lopinavir 133mg- Ritonavir 33 mg(Kaletra®) + Lamivudine 150 mg-Zidovudine 300 mg (Combivir,®) [LPV- RTV+ 3TC- ZDV]

***2. Tedavi Protokolü:** Efavirenz 600 mg (Stocrin®) + Tenofovir 300 mg - Emtricitabine 200mg (Truvada®) [EFV+ TNF – FTC]

***3. Tedavi protokolü:** Efavirenz 600 mg + Lamivudine 150 mg- Zidovudine 300 mg [EFC+ 3TC- ZDV]

***4. Tedavi Protokolü:** İndinavir sülfate 400 mg (Crixivan ®) + Lamivudine 150 mg- Zidovudine 300 mg [IDC+ 3TC- ZDV]

***5. Tedavi Protokolü:** Lopinavir 133mg- Ritonavir 33 mg + Tenofovir 300 mg- Emtricitabine 200 mg [LPV- RTV + TNF- FTC]

***6. Tedavi Protokolü:** Nevirapine 200 mg(Viramun®) – Lamivudine 150 mg- Zidovudine 300 mg [NVP+ 3TC- ZDV]

2) Birinci tedavi protokolündeki hastaların immunolojik yanıt açısından değerlendirilmesi: Bu tedavi grubunda 18'i erkek (% 62, 2), 11'i (% 37, 9) kadın olmak üzere toplam 29 hasta mevcuttu. Tedavinin 12. hafta ve 24. haftalarında yapılan tetkiklerindeki CD₄ düzey artışı, immunolojik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu hastalara ait veriler tablo12'de özetlenmiştir.

Tablo12: Birinci tedavi protokolündeki hastaların takipleri süresince tesbit edilen HIV- RNA ve CD₄ düzeylerine ait veriler

N=29		Ortalama	Std sapma	%95 Güven Aralığı		P
				En alt değer	En üst değer	
Yaş		44.39	2.8	28	63	0,083
CD₄(h/μL)	0.hafta	183.517	21.653	142.164	230 871	0,001
	12.hafta	313.759	31.680	248.865	378.652	0,001
	24.hafta	422.966	33.913	353.497	492.434	0,001
HIV-RNA (kopya/ml)	0.hafta	196 856.448	41 471.595	111 905.737	281 07.160	0,001
	12.hafta	5 485.103	3 202.181	-1 074.267	12 044.474	0,001
	24.hafta	2 691.759	2 256.024	-1 929.498	7 313.015	0,001

3) Birinci tedavi protokolündeki hastaların virolojik yanıt açısından değerlendirilmesi: Tedavinin 12. hafta ve 24. haftaların da yapılan tetkiklerdeki HIV- RNA düzeylerindeki düşüş virolojik yanıt açısından anlamlı idi ($p < 0,001$). Yirmi dokuz hastadan 4'ünün (%13,8) HIV- RNA'ları 24. haftada halen tespit edilebilir düzeydeydi. Başlangıç HIV- RNA düzeyleri, cinsiyet ve tedaviye başlama yaşının; 12.

hafta ve 24. haftadaki virolojik yanıtta etkisi istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi ($p>0,001$).

4) Birinci tedavi protokolündeki hastalarda yetersiz virolojik yanıtın değerlendirilmesi: HIV- RNA değeri 24. haftada tespit edilebilir düzeyde olan 4 hastanın uzun dönemli takipleri incelendi. Hastaların tedaviye uyumsuz olduğu görüldü. Hastalar bilinçlendirilerek mevcut tedavilerine devam edildi. Daha sonraki takiplerde iki hastanın HIV- RNA'sı 24 hafta sonra tespit edilebilir düzeyin altına indi. Bir hastanın HIV- RNA'sı da 48 hafta sonra negatifleşti. Bir hastada da direnç geliştiği tespit edildi. Direnç testi sonucuna göre tedavisi değiştirildi. Bu hastalara ait veriler tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Birinci Tedavi Protokolünde 24.haftada HIV-RNA'sı tespit edilebilir düzeyde olan hastalar

	Cinsiyet	Yaş	CD ₄ (h/ uL)			HIV-RNA (kopya/ml)		
			0.hafta	12.hafta	24.hafta	0.hafta	12.hafta	24.hafta
1.hasta	K	28	180	312	380	77 290	16 700	12 500
2.hasta	K	47	131	120	76	41 800	40 300	64 700
3.hasta	K	44	194	498	368	215 338	7 562	112
4.hasta	E	39	33	235	660	246 270	1 200	749

5) İkinci tedavi protokolündeki hastaların immunolojik yanıt açısından değerlendirilmesi: Bu tedavi grubunda 17'si (% 94, 4) erkek, 1'i (% 5, 6) kadın toplam 18 hasta vardı. Tedaviye başlama yaşları 38.11(\pm 2,12)'di. Tedavinin 12. haftasında ve 24. haftasında yapılan CD₄ düzeylerindeki yükselme immunolojik yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tedavi öncesi CD₄ düzeyinin, tedaviye başlama yaşının ve cinsiyetin, tedavinin 12. haftasında ve 24. haftasındaki immunolojik yanıtta etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu hastalara ait veriler tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14: İkinci tedavi protokolündeki hastalara ait veriler

N=18		Ortalama	Std sapma	%95 Güven Aralığı		p
				En alt değer	En üst değer	
Yaş		38.11	2.12	25	69	0,083
CD₄ (h/μL)	0.hafta	242.611	24.685	190.530	294. 692	0,001
	12.hafta	342.444	25.059	289.574	395. 314	0,001
	24.hafta	427.833	39.590	344.307	511. 360	0,001
HIV- RNA (kopya/ml)	0.hafta	317 684.778	48 597.911	215 152.148	420 217. 408	0,001
	12.hafta	24 838.667	13 958.543	-4 611.285	54 288. 618	0,001
	24.hafta	251.111	4 806.464	-3 889.642	16 317. 864	0,001

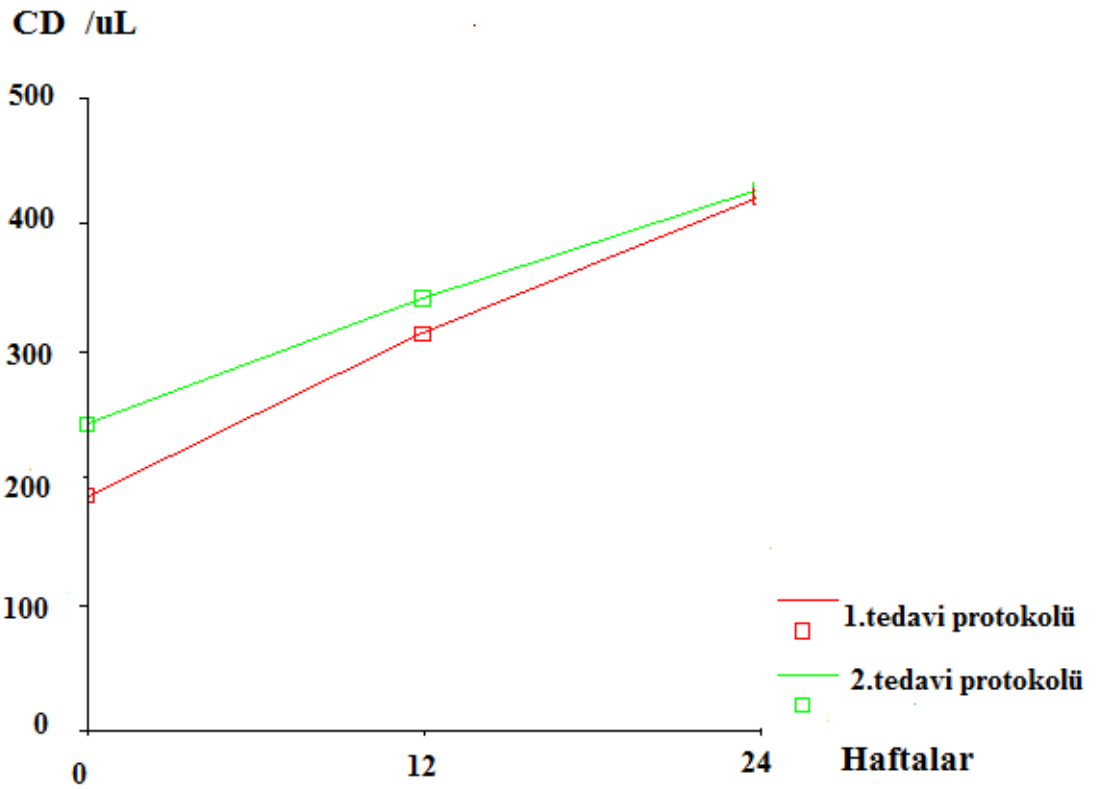
6) İkinci tedavi protokolündeki hastaların virolojik yanıt açısından değerlendirilmesi: Hastaların tedavinin 12. haftasında ve 24. haftasında yapılan HIV-RNA ölçümlerindeki düşüş, anlamlı idi ($p < 0,001$). Bu gruptaki hastalardan 24. haftada HIV-RNA değerleri tespit edilebilir düzeyin üstünde olan 4 hasta tespit edildi ve yetersiz virolojik yanıt olarak değerlendirildi. Başlangıç HIV- RNA düzeyinin, cinsiyet ve tedaviye başlama yaşının 12. hafta ve 24. haftadaki virolojik yanıtı etkisi olmadığı görüldü ($p > 0,001$). Bu hastalara ait veriler tablo 14’de özetlenmiştir.

7) İkinci tedavi protokolündeki hastalardaki yetersiz virolojik yanıtın değerlendirilmesi: İkinci tedavi protokolündeki virolojik yanıtı yetersiz bu dört hasta incelendiğinde; hastaların tedaviye uyumsuz oldukları anlaşıldı. Hastalar bilinçlendirilerek mevcut tedavilerine devam edildi. Hastalardan 1’i şehir dışına taşındığından takip dışı kaldı. Diğer 3 hastanın 12 hafta sonra yapılan HIV- RNA tetkiklerinde kanda tespit edilebilinen sınırın altına indiği görüldü.

Tablo 15: İkinci Tedavi protokolünde 24. haftada HIV- RNA’sı tespit edilebilir düzeyde olan hastalar

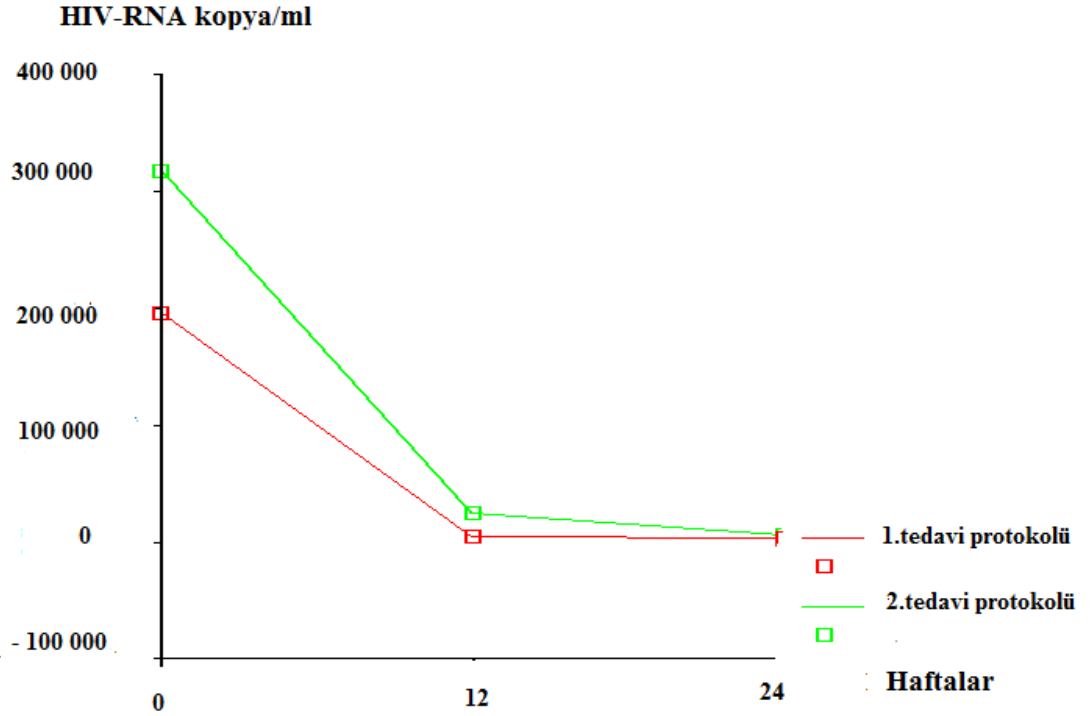
	Cinsiyet	yaş	CD ₄ (h/ uL)			HIV-RNA (kopya/ml)		
			0.hafta	12.hafta	24.hafta	0.hafta	12.hafta	24.hafta
1.hasta	E	25	255	350	385	569 378	84 377	29 161
2.hasta	E	33	220	333	346	540 000	509	72
3.hasta	E	43	305	408	430	228 000	102 390	83 200
4.hasta	E	40	105	271	249	346 100	11 000	87

8) İki tedavi protokolünün immunolojik yanıt açısından karşılaştırılması: Birinci tedavi protokolü uygulanan hastaların tedavi öncesi CD₄ düzeyleri (ortalama 186 ±21,6 /uL) ikinci tedavi protokolü uygulanan hastaların CD₄ düzeylerine (ortalama 242±24,2 /uL) oranla daha düşükdü. Tedavinin 12. haftasındaki CD₄ düzeyleri karşılaştırıldığında başlangıç aşamasındaki bu farkın 29 ±1,3/uL'a gerilediği görüldü. Aradaki bu farkın tedavinin 24. haftasında kapandığı tespit edildi. CD₄ düzeylerindeki bu yükseliş eğim farkı istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmedi (p>0,001).



Şekil 6: Birinci ve İkinci Tedavi Protokolünün immunolojik yanıt açıdan karşılaştırılması

9) İki tedavi protokollünün virolojik yanıt açısından karşılaştırılması: Birinci tedavi protokolü uygulanan hastaların başlangıç HIV- RNA düzeyleri (ortalama 196,856.44±41,471) kopya/ml ikinci tedavi protokolü uygulanan hastaların HIV- RNA düzeylerine (317,684.77 ±48,597 kopya/ml) göre daha düşük düzeydeydi. Tedavinin 12.haftasındaki HIV- RNA düzeyleri karşılaştırıldığında HIV- RNA düşüşlerindeki ortalama farkının birinci tedavi protokolü lehine 1 log daha fazla olduğu görüldü. Aradaki bu düzey farkı 24. haftada kapandı. HIV-RNA düşüşünde her iki protokolün birbirine üstünlüğünü saptanamadı ($p>0,001$).



Şekil 7: Birinci ve İkinci Tedavi Protokollerinin 24. haftadaki virolojik yanıt açısından karşılaştırılması grafiği

10) İki tedavi protokolünün hasta uyumu açısından değerlendirilmesi: Birinci tedavi protokolündeki 29 hastadan 4'ünde (%13,79) tedaviye uyumsuzluk gözlenirken, ikinci tedavi protokolündeki 18 hastadan 4'ünde (%22,2) tedaviye uyumsuzluk gözlemlendi. Hasta uyumu açısından 1.tedavi protokolü ile 2.tedavi protokolü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,001$).

11) Tedaviye başlama yaşının viral ve immunolojik yanıt etkisi: Tedaviye başlama yaşı temel olarak alındığında her iki tedavi protokolündeki hastaların viral ve immunolojik yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,001$).

12) Cinsiyetin viral ve immunolojik yanıt etkisi: Cinsiyet bağımsız değişken olarak alındığında her iki tedavi protokolündeki hastaların viral ve immunolojik yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,001$).

13) Diğer tedavi protokollerinin viral ve immunolojik yanıt açısından değerlendirilmesi: Bu hastalara ait veriler tablo 16'da özetlenmiştir.

13. 1- Üçüncü tedavi protokolünde 7'si (%87.5) erkek, 1'i (%12.5) kadın olmak üzere toplam 8 hasta vardı. Hastaların 4'ünün (% 50) 24. haftada HIV- RNA düzeyi tespit edilebilen sınıırın üstündeydi. Bu hastaların daha sonraki takipleri incelendi, tedaviye uyum sorunu olduğu görüldü. Hastalardan biri şehir dışına taşındı, ikisinde de 48 hafta sonra direnç gelişimi tespit edildi. Direnç testi sonuçlarına göre tedavisi değiştirildi.

Tablo 16: Diğer tedavi protokollerindeki hastaların takipleri süresince tespit edilen CD₄ ve HIV- RNA düzeylerine ait veriler

Tedavi protokolü	N	Yaş (ortalama)	CD ₄ (h / uL) (ortalama)			HIV-RNA (kopya/ml) (ortalama)		
			0.hafta	12.hafta	24.hafta	0.hafta	12.hafta	24.hafta
3. Protokol	8	34.75	265.6	417.8	493	365 436.1	26 381.1	13 952.7
4. Protokol	5	51.6	111.6	363.6	381.6	163 289	18 234	4 200
5. Protokol	1	52	183	795	511	1 131 736	832	0
6. Protokol	3	41	289	344.4	543.7	1 222 966.6	59.3	0

13. 2 - Dördüncü tedavi protokolünde 4'ü (%80) erkek, 1'i (%20) kadın toplam 5 hasta vardı. Hastalardan 1'inde (% 20) 24. haftadaki HIV- RNA düzeyi tespit edilen sınırın üstündeydi. Daha sonraki takiplerinde hastanın tedaviye uyum sorunu olduğu görüldü. Hastada 48 hafta sonra direnç tespit edilerek, direnç testi sonucuna göre tedavisi düzenlendi.

13. 3 -Beşinci tedavi protokolünde 1 erkek (%100) hasta, altıncı tedavi protokolünde 2'si erkek (66,6) ve 1'i kadın (%33,3) olmak üzere 3 hasta vardı. Her iki tedavi grubundaki hastaların 24. haftada HIV- RNA düzeyleri tespit edilebilen sınırın altındaydı.

TARTIŞMA

Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu tanımlandığı 1983'den günümüze kadar, araştırmalar devam etmekte, HIV bilmecesine cevaplar aranmaktadır. 1987'de reverstranskriptaz inhibitörlerinin bulunmasıyla başlayan tedavi maratonu, 1995'de iki yeni ilaç grubunun (NNRTi ve PI) ard arda keşfi; sürekli değişim geçiren viruse karşı kombinasyon silahının kullanılabilmesine imkan vermiştir. 1996 yılından itibaren iki ya da daha fazla ilaç grubu içeren kombinasyon protokolleri denenmiş ve enfeksiyonun tedavisinde dönüm noktası olan HAART uygulamaya geçmiştir. Uygulanan yeni tedavi protokolleri uzantısında, beklenen yaşam süresi artmış ve kalitesi yükselmiştir. Bu enfeksiyon artık Diabetes Mellitus, hipertansiyon gibi bir kronik hastalık konumuna ulaşmıştır. Bu aşamadan sonra tedavi protokollerinin birbirine üstünlüğü, ilaçların yan etkilerine bağlı yaşam kalitesi ve hastaların tedaviye uyumları sorgulanır hale gelmiştir.

Yeni ilaçların kullanıma girmesi, fırsatçı enfeksiyonlara karşı kemoprofilaksi uygulanmaya başlanması bu ilaçların yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin tanımlandığı tedavi kılavuzların hazırlanmasını gerektirmiştir. Kemoterapi alanında olan tüm bu gelişmelere rağmen halen naiv hasta tedavisinde ilk tercih PI ve NNRTI'ü temelli kombinasyonlar olmaya devam etmektedir.

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada polikliniğimizde tüm HIV/AIDS tanısı mevcut hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü tedavi altındayken

kalanının halen tedavi sınırına gelmemiş olması, hastaların AIDS tanımlayıcı hastalıkların klinik bulguları görünmeden tanınabildiğini ve hastalık hakkında bilgi birikimlerinin artarak hekimler tarafından ayırıcı tanıda artık akla gelebildiğini düşündürmüştür.

Hasta sayısının en fazla olduğu grup; 1. tedavi protokolü uygulanan gruptu. Bu protokolde yer alan ilaçlar, ülkemizde 2001 yılında ruhsatlandırılmış olan Kaletra® (Lopinavir 133mg –Ritonavir 33mg) ve Combivir® (Lamivudin 150 mg-Zidovudin 300mg)'di (66, 73, 78). PI temelli bu rejimin, o zamanın güncel kılavuzlarının önerdiği ilk tercih protokolü olduğu görülmüştür.

Hasta sayısının çokluğunda ikinci sırada yer alan 2. tedavi protokolü, NNRTİ temelli kombinasyondur. Bu protokolde yer alan ilaçlar Stocrin® (Efavirenz 600 mg) – Truvada® (Tenofovir 300 mg - Emtricitabin 200 mg) dünyada kullanıma girişi 2004 olmasına rağmen ülkemizde 2005 yılında Sağlık Bakanlığı'ndan onay almıştır (66,71). Yine bu yıllarda güncel kılavuzlara girmiştir. Aradaki bu 5 yıllık fark; iki protokol arasındaki hasta sayısının belirgin farklılığını açıklamaktadır.

Tedavi etkinliğini virolojik yanıt ve immunolojik yanıt olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmada her iki tedavi rejiminindeki hastaların çoğunda 24. haftadaki CD₄ sayıları tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde artmış, HIV-RNA düzeyleri saptanabilen sınırın altına inmiştir (90). Hastaların tedaviye olan bu cevaplarının birbirlerine üstünlüğü istatistiksel olarak yoktu. Literatürde Madero ve arkadaşlarının lopinavir/ritonavir temelli protokolü uyguladıkları 94 hastalık prospektif bir çalışmada; bu protokol virolojik ve immunolojik yanıt açısından değerlendirilmiştir (91). Hastaların %25'i 12. haftada, %62'si ise 24. haftada HIV-RNA negatif olmuştur. Bizim çalışmamızdaki hasta grubuyla karşılaştırıldığında; hastalarımızın %86,2'sinde 24. haftada HIV-RNA negatifliği sağlanarak, daha yüksek başarı oranına ulaşıldığı görüldü (54).

Aynı çalışmada 24. haftada virolojik olarak yanıtızsız olarak belirlenen hastaların büyük çoğunluğunda direnç tespit edilirken bizim yanıtızsız hastalarımızın hepsinde tedavi uyumsuzluğu tespit edilmiş ve tedavi uyumu açısından bilinçlenme sağlandıktan

24 hafta sonra HIV-RNA'a negatifliği sağlanmıştır. İlerleyen dönemde çalışmada yer alan hastalardan sadece bir hastada direnç gelişimi tespit edilmiştir. Bu bulgular lopinavir/ritonavir temelli antiretroviral tedavinin etkinliğinin; uyum sorunu ortadan kaldırılığında, çok iyi olduğunu göstermektedir.

Yine efavirenz temelli tedavi protokolünün başarısının değerlendirildiği başka bir çalışmada hastaların 24. haftada yanıtı %5,3 iken çalışmamızdaki grupta %22,2 olarak tespit edildi, aynı çalışmada hastaların %87'si tedavi yanıtlyken, yanıtız hastaların hemen hepsinde direnç tespit edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda aynı tedavi protokol grubundaki tedavi başarı oranı %78'de kalmış, hastalar sorgulandığında tedavi uyumsuzluğu tespit edilmiştir. Bilgilendirilen ve tedavi uyumları artırılan bu hastaların 12 hafta sonra HIV-RNA düzeyleri tespit edilebilen sınırın altına inmiştir ve bu grupta direnç gelişimi görülmemiştir. Bu bulgular Efavirenz temelli protokolün uyum sorunu ortadan kaldırıldığında vakaların hepsinde yeterli viral baskılama sağladığı görülmüştür.

Çalışmamızda başlangıç CD₄ düzeyleri ve HIV-RNA'ları baz alınmış, başvuru esnasında AIDS tanımlayan hastalıkların varlığı ayrıca değerlendirilmemiştir. Ancak ortalama CD₄ düzeyleri göz önüne alındığında (Lopinavir/ritonavir temellide 183h/μL, Efavirenz temellide 242 h/μL) bağışıklık sisteminin daha fazla baskılanmış olmasının, tedavi başarısını olumsuz olarak etkilemediği görülmüştür.

Efavirenz temelli protokoldeki hastaların; başlangıç ortalama viral yük düzeyleri Lopinavir/ritonavir temelli protokoldekilere (sırasıyla 317 684 kopya/ml, 196 856 kopya/ml) göre daha yüksekti. Bu tedavi protokollerinin uygulandıkları dönemdeki RT-PCR teknolojinin farklılığı olarak değerlendirildi. 2004 yılından önce tespit edilebilen üst sınır 100 000 kopya/ml iken bu tarihten sonra 12 000 000 000 kopya/ml ulaşmış ve bu da hastaların başlangıç HIV- RNA düzey ortalamlarını yükseltmiştir. Düzenli tedavi sonrası bu fark 12. haftada azalmış ve 24. haftada istatistiksel olarak eşitlenmiştir. Aradaki 12.haftadaki bu fark; klinik olarak anlamlı olarak değerlendirilse de istatistiksel olarak anlamlandırılmadı. 12. haftadaki bu farkın istatistiksel olarak

anlamli olmaması hasta sayısının yetersiz olduğunu, daha fazla hastayla yapılacak bir çalışmada belki de istatistiksel farkın tespit edilebileceğini düşündürdü(53, 54).

NNRTİ temelli olan 3, 5 ve 6. Tedavi protokollerinden sadece 3.Tedavi protokolünde yer alan %50 (4) hastada 24. haftada virolojik yanıtızsızlık görüldü. Bu hastaların ilerleyen takiplerinde %50'sinde (2) direnç gelişimi tespit edildi. PI'lü olan 4. tedavi protokolünde ise %20 hasta (1)'da 24.haftada virolojik yanıtızsızlık vardı ve bu hastanın tedavi uyumu sağlandıktan sonra 48. haftada yapılan değerlendirmede hastada direnç gelişimi tespit edildi. Hasta sayıları yetersiz olduğundan istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların tedavi öncesi CD₄ ve HIV-RNA düzeyleri, hastalığın şiddetini belirlemesine rağmen irdelenen her iki tedavi protokolünde 24. hafta virolojik ve immunolojik yanıtın, başlangıç CD₄ ve HIV-RNA düzeyinden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı ve denk olduğunu gösterdi. Güncel literatürü irdelediğimizde, halen ilk seçenek olarak önerilen PI temelli ya da NNRTi temelli rejimlerin, ART naiv, tedaviye uyumlu hastalarda, birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir. Tedavi başarısızlığın ana sebebi Avrupa'da ve Amerika'da direnç gelişimi iken, çalışmamızda tedavi uyumsuzluğu olarak tespit edilmiştir.

Tedavi başarısı ve hastaların tedaviye uyumları konusunda yapılan birçok araştırmada; tedavi altındaki hastalarda günlük alınan ilaç sayısı arttıkça, hastaların doz atlama sıklığının arttığı görülmüştür (93-97). Tedavi başarısının birebir düzenli ilaç kullanımına bağlı olduğu bu hastalıkta "günlük ilaç sayısının fazla olduğu grubun başarısızlık oranının fazla olacağı" çıkarımının çalışmamızla doğrulanamadı. Çalışmamızda günlük ilaç sayısının fazla olduğu Lopinavir/ritonavir temelli grupta (4+2); viral yanıtızsızlık oranının; ilaç sayısının az olduğu Efavirenz temelli gruba oranla daha düşük olduğu görülmüştür.

Akkiz ilaç direnci gelişiminde asıl etken tedavi uyumsuzluğudur. Çalışmamızda tedavi uyumsuzluk oranının (%22,2) daha yüksek olarak değerlendirildiği Efavirenz temelli tedavi grubunda direnç tespit edilmezken, tedavi uyumsuzluğunun daha düşük

olduğu Lopinavir/ritonavir temelli grupta (%13,79) 1 hastada direnç gelişimi görülmüştür. Çalışmamızda tedavi uyumu ile direnç gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır.

Cinsiyet ve yaşın; virolojik ve immunolojik yanıtta etkisi literatürde daha çok çocuklar üzerine yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Yetişkinler için bu yönde yapılan bir çalışma tespit edilememiştir. Lopinavir/ritonavir temelli protokolün uygulandığı grupta kadın hasta sayısı 29 (%38), ortalama tedaviye başlama yaşının (44 yıl); Efavirenz temelli protokoldekine (sırasıyla 1 (%6), 38 yıl) oranla yüksekti. Cinsiyet ve tedaviye başlama yaşı bağımsız değişkenler olarak alındığına; tedaviye uyum ve 24. haftadaki tedavi yanıtına etkisiz olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir.

SONUÇ

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada HIV enfeksiyonunun tedavisinde hastanın yaşı, cinsiyeti, tedavi öncesi HIV-RNA düzeyinin ve CD₄ sayısının; 24. haftadaki virolojik ve immunolojik yanıtı önemli ölçüde etkilemediği görüldü. Hastalara uygulanan tedavi protokolü ne olursa olsun tedavi başarısında en önemli faktörün hastanın tedaviye uyumu olduğu anlaşılmıştır. Direnç gelişiminin ülkemiz şartlarında diğer ülkelerdeki kadar büyük boyuta ulaşmamış olduğu; hastaların tedaviye uyumları sağlanarak ve yakın takipleri yapılarak tedavi başarısının artırılacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumonia*- Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Dep.1981;30:250-252.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men - NewYork City and California . MMWR Morb Mortal Wkly Dep.198;30:305-308.
- 3) UNAIDS 24 November 2009 epidemic update ([http://www.unaids.Org/en/KnowledgeCenter/Resources/FeatureStories/archive/2009/20091124 pr EpiUpdate.asp](http://www.unaids.Org/en/KnowledgeCenter/Resources/FeatureStories/archive/2009/20091124_pr EpiUpdate.asp)).
- 4) T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı,Zührevi Hastalıklar Şubesi,5 Nisan 2010.
- 5) Arts EJ, Wainberg MA: Human immunodeficiency virus type 1 reverse transkriptase and early events transcription, *Adv Virus Res* 46:99-166,1996.
- 6) Murry P, Rosenthal K, Pfaller M, editors: Medical Microbiology, ed 5, Pennsylvania, 2005 Elsevier Mosby.

- 7) Clavel, F., D. Guetard, F. Brun-Vezilet, S. Chamaret, M. A. Rey, M.O. Santos-Ferreira, A.G. Laurent, C. Dauguet, C. Katlama ve C. Rouzioux. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233:343-346.
- 8) McCutchan, E. E. 2000. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 14(Suppl. 3):S31- S44.
- 9) Peeters, M. Ve P.M. Sharp. 2000. Genetic diversity of HIV-1: The moving target. *AIDS* 14(suppl. 3):S129-S140.
- 10) Perelson, A. S, A. U. Neuman, M. Markowitz, J. M. Leonard ve D. D. Ho. 1996. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cells life span, and viral generation time. *Science* 271:1582 - 1586.
- 11) Dalglish, A. G, P. C.L. Beverly, P.R. Clapham, D.H. Crawford, M.F. Greaves ve R.A. Weiss. 1984. The CD₄ (T4) antigens is an essential component of the receptor of the AIDS retrovirus. *Nature* 312:763-767.
- 12) Feng, Y.C.C. Broder, P. E. Kennedy ve E.A. Berger. 1996. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein-coupled receptor. *Science* 272:872 - 877.
- 13) Smith MW, Dean M, Carrington M, et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. ALIVE study. *Science*. 1997;277: 959- 965.
- 14) Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;124: 654- 663.

- 15) Goulder PJ, Bunce M, Krausa P, et al. Novel, cross-restricted, conserved and immunodominant cytotoxic T lymphocyte epitopes in slow progressors in HIV-1 infection, *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12:1691-1698.
- 16) Ho, D. D, R.T. Schooley, T.R. Rota, J.C. Kaplan, T.Flynn, S.Z.Salahuddin, M.S. Gonda ve M.S. Hirsch.1984.HTLV - III in the semen and Blood of a healthy homosexual man. *Science* 226:451- 453.
- 17) Royce, R.A. , A.Sena, W.Cates, Jr ve M.S. Cohen. 1997.Sexual Transmission of HIV. *N. Engl. J. MMed*. 336:1072-1078.
- 18) Vogt, M.W. , D.J. Witt, D.E. Craven, R.Byington, D.E. Crawford, R.T. Schooley ve M.S.Hirsch.1986. Isolation of HTLV- III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS. *Lancet*1: 525- 527.
- 19) European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. BMJ* 1992;6830: 809- 13.
- 20) Patella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New Engl. J. Med*. 1998;338:853- 60.
- 21) Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191(9): 1403- 9.
- 22) Wassenheit JN, Epidemiological Synergy: Interrelationships between HIV Infection and other STDs. *Sex Transm Dis*.1992;19: 61-77.

23) Gerberding, J.L. , C.E. Bryant- LeBlanc, K. Nelson, A. R. Moss, D. Osmond, H.F. Chambers, J.R. Carlson, W.L. Drew, J.R. Carlson, W.L. Drew, J.A. Levy ve M.A. Sande. 1987. Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, cytomegalo virus, and hepatitis B virus to health care workers exposed to patients with AIDS and AIDS- related conditions. *J. Infect. Dis.* 156:1- 8.

24) Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al. Risk of HIV-1 transmission through breast feeding. *Lancet.*1992;1: 585-588.

25) Dorak MT, Tang J, Penman- Aguilar A et al. Transmission of HIV-1 and HLA –B allelesharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet* 2004;363 (9427): 2103- 4.

26) Garcia PM, Kalish LA, Pith J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA, and risk of perinatal transmission. Women and infants Transmission Study Group *N Engl J Med.* 1999; 341:394- 402.

27) Connor, E. M. ,R.S.Sperling, R.D. Gelber, P. Kiselev, G. Scott, M.J.O’Sullivan, R. VanDyke, M. Bey, W Shearer, R .L. Jacobson, E. Jimenez, E.O’Neill, B. Bazin, J. F. Delfraissy, M. Culnana , R. Coombs, M. Elkins, J. Moye, P. Stratton ve the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. 1994. Reduction of maternal-infant Transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N. Engl. J. Med.* 331:1173-1180.

28) Henrard DR, Phillips JF, Muenz LR ,et al. Natural History of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA.* 1995;274:554-558.

- 29) Phair J, Jacobson L, Detels R, et al. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of infection with human immunodeficiency virus type 1: The Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:490- 496.
- 30) Farey JH, Taylor JM, Detels R, et al. Prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med*. 1990; 322:166-172.
- 31) Cheng-Mayer C, Liu R, Landau NR, Stamatatos L. Macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 and utilization of the CC-CKR5 coreceptor. *J Virol*.1997;71: 1657-1661.
- 32) He J, Chen Y, Farzan M, et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature*. 1997; 385: 645- 649.
- 33) Lefrere J- J, Roudot- Thoraval F, Mariotti M. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J infection Dis*.1998;177:1541-1548.
- 34) Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults .*MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992;41:1- 19.
- 35) Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS retrovirus infection: Definition of clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*.1985;1:537-540.
- 36) Daar, E. S. , S. Little, J.Pitt, J. Santangelo, P.Ho, N. Harawa, P. Kerndt, J. V. Glorgi, J. Bai, P.Gaut, D.D. Richman, S. Mandel and S. Nichols.2001. Diagnosis of primary HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med*.134:25-29.

- 37) Hecht, F.M., M. P.Busch, B.Rawal, M.Webb, E. Rosenberg, M. Swanson, M.Chesney, J. Anderson, J. Levy and J. O. Kahn. 2002. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary infection. *AIDS* 16:1119-1129.
- 38) Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characteristics of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1988;148: 945- 949.
- 39) Kahn J.O. and B.D. Walker. 1998. Acute human immunodeficiency virus type 1. *N. Engl. J. Med.*339: 33- 39.
- 40) Smith MW, Dean M. ,Carrington M. , et al. Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. ALIVE Study. *Science.* 1997; 277: 959- 965.
- 41) Munoz,A. ,A.J.Kirby, Y.D. He, J.B.Margolick, B.R. Visscher, C.R. Rinaldo, R.A. Kaslow and J.P. Phair.1995. Long term survivors with HIV-1 infection: Incubation period and longitudinal patterns of CD₄ + lymphocytes. *J.Acquir. Immune. Defic.Syindr. Hum. Retrovirol.* 8:496-50.
- 42) Enger C, GrahamN, Peng Y, et al. Survival from early, intermediate and late stages of HIV infection. *JAMA.* 1996; 275: 1329- 1334.
- 43) Price, R. W. 1996. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 348:445-452.
- 44) Constantine NT, van der Groen G, Belsey EM, Tamashiro H. Sensitivity of HIV-antibody assays determined by seroconversion panels. *AIDS.* 1994;8(12):1715-1720.

- 45) UNAIDS policy on HIV testing and counseling. Geneva and New York: United Nations:1997.
- 46) Steckelberg JM, Cockerill FR, 3rd. Serologic testing for human deficiency virus antibodies. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(4):373-380.
- 47) Ly,T.D. ,S. Laperche, C. Brennan, A.Vallari, A.Ebel,J. Hunt, L. Martin, D. Daghfal,G.Schochetman and S.Devare.2004. Evaluation of the sensitivity and specificity of six HIV combined p24 antigen and antibody assays. *J. Virol. Methods* 122:185-194.
- 48) Dunn, D.T, C.D. Brandt, A. Krivine, S.A. Cassol, P.Roques, V. Borkowsky, A. DeRossi, E. Denamur, A.Ehrnst and C. Loveday.1995.The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and relative contributions of intrauterin and intra-partum Transmission. *AIDS* 9:F7-F11.
- 49) Luo, W. ,H.Yang, K. Rathbun, C.P.Pau and C.Y.Ou.2005. Detection of human immunodeficiency virus type 1DNA in dried blood spots by a duplex real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*432:1851-1857.
- 50) Hunhes, M.D., V.A. Johnson, M.S. Hirsch, J.W. Bremer, T.Elbeik, A.Erice, D.R. Kuritzkes, W.A. Scott, S.A. Spector, N.Basgoz, M.A. Fischl and R.T.D'Aquila.1997. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD₄ + lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. *Ann. Intern. Med.*126:929-938.
- 51) Saag, M. S. ,M. Holodniy, D. R. Kuritzkes, W.A. O'Brien, R.Coombs, M.E. Poscher, D.M. Jacobsen, G.M. Shaw, D.D. Richman and P.A.Volberding.1996. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat. Med.* 2:625-629.

- 52) Mulder, J. , N. McKinney, C. Christopherson, J.Sninsky, L. Greenfield and S. Kwok.1994. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J. Clin. Microbiol.* 32:292-300.
- 53) Griffith, B.P. and D.R. Mayo. 2006. Increased levels of HIV RNA detected in samples with viral loads close to the detection limit collected in Plasma Preparation Tubes (PPT). *J. Clin. Virol.*35:197-200.
- 54) Gibellini, D. ,F.Vitone, E.Gori, M.La Place and M.C.Re 2004.Quantative detection of human immunodeficiency virus type 1 viral load by SYBR green real-time RT-PCR technique in HIV-1 seropositive patients.*J.Virol. Methods* 115:183-189.
- 55) Griffith,B.P. 1987. Principles of laboratory isolation and identification of the human deficiency virus (HIV). *Yale. J. Biol. Med.*60:575-587.
- 56) Constantine, N.T. and F. Ketema. 2002. Rapid confirmation of HIV infection. *Int. J. Infct. Dis.* 6:170-177.
- 57) Stramer,S.L.2004. Viral diagnostics in the area of blood donor screening. *Vox Sang.* 87(Suppl.2):180-183.
- 58) Ly,T.D. ,L.Martin, D.Daghfal, A. Sandridge, D. West, R. Bristow, L.Chalouas, X.Qiu, S.C.Lou, J.C. Hunt, G.Schochetman and S.G. Devare. 2001. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J.Clin. Microbiol.*39:3122-3128.

- 59) Ly, T.D., S. Laperche and A.M. Courouce.2001. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third and fourth generation screening assays. *Eur. J.Clin. Microbiol. Infect. Dis.*20:104-110.
- 60) Chattopadhyaya, D., R.K. Aggarwal, and S. Kumari.1996. Profile of antigen-specific antibody response detectable by western blot in relation to diagnostic criteria for human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection. *Clin. Diagn. Virol.*7:35-42.
- 61) Chattopadhyaya, D., R.K. Aggarwal, U. K. Baveja, V.Doda and S. Kumari.1998. Evaluation of epidemiological and serological predictors of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection among high risk Professional blood donors with western blot indeterminate results. *J.Clin. Virol.*11:39-49.
- 62) Constantine, N.T.J.D. Callahan and D.M.Watts.1992. *Retroviral testing: Essentials for Quality Control and Laboratory Diagnosis.* CRC Publishers, Ann Arbor, Mich.
- 63) World Health Organization.1990.AIDS: proposed WHO criteria for interpreting results from Western Blot assays for HIV-1,HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II, *Wkly. Epidemiol. Rec.*65:281-283.
- 64) Centers for Disease Control.1989.Interpretation and use of the Western Blot assay for serodiagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infections. *Morb.Mortal. Wkly. Rep. Suppl.*38(S-7):1-7.
- 65) Centers for Disease Control. 1991.Interpretive criteria used to report Western Blot results for HIV-1 antibody testing- United States *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 41:RR1-17.
- 66) 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. December 1, 2009. AIDS info. Available at www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed April 30,2010.

67) Adult Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Guidelines Working Group. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents[DRAFT].June 18, 2008.AIDSinfo. Available at www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adult_OI.pdf. Accessed November 1,2008.

68) Shen L, Peterson S, Sedaghat A, et al. Dose- response curve slope sets class-specific limits on inhibitory potential of anti-HIV drugs. *Nat Med.*2008;14:762-766.

69) Cox SW, Aperia K, Albert J, Wahren B. Comparison of sensitivities of primary isolates of HIV-1 and HIV-2 to antiviral drugs and drug combinations. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1994;10:1725-9.

70) Arts, E.J. ve M.A. Wainberg.1996. Mechanisms of nucleoside analog antiviral activity and resistance during human immunodeficiency virus reverse transcription. *Antimicrob.Agents Chemother.*40:527-540.

71) Brinkman, K.,J.A. Smeitink,J.A. Romijn and P. Reiss.1999. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral- therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 354:1112-1115.

72) Cote, H.C., Z.L.Brumme, K.J.Craib, C.S.Alexander, B.Wynhoven, L.Ting, H.Wong, M.Harris, P.R. Harrigan, M.V.O'Shaughnessy and J.S.Montaner.2002. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients.*N. Engl.J.Med.*346:811-820.

- 73) Crumpacher, C.2001.Antiviral therapy, p.393-433.In D.M.Knipe and P.M. Howley(ed.), Fielda Virology,4th ed. Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.
- 74) De Clercq, E.2004.Antiviral drugs in current clinical use. J.Clin.Virol.30:115-133.
- 75) Eron,J.J, Jr.2000. HIV-1 protease inhibitors. Clin. Infect. Dis.30(supp.2):S160-S170.
- 76) Fried,E. And M.Martin. 2001. HIVs and Their Replication. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, Pa.
- 77) Yeni, P.2003. Tipranavir: a protease inhibitor from a new class with distinct antiviral activity. J. Acquir. Immune Defic. Syndr.34 (Suppl.1):S91-S94.
- 78) Boffito, M.,D. Maitland, Y.Samarasinghe and a. Pozniak. 2005. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations.Curr.Opin.Infect. Dis18:1-7.
- 79) Rathbun, R.C. and D.R. Rossi. 2002. Low-dose ritonavir for protease inhibitor pharmacokinetic enhancement. Ann. Pharmacother.36:702-706.
- 80) Zeidin, R.K. and R.A. Petruschke.2004. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV- infected patients. J.Antimicrob. Chemother.53:4-9.
- 81) Cooper, C.L.,R.P.vanHeeswijk, K.Gallicano and D.W. Cameron.2003. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. Clin. Infect. Dis.36:1585-1592.

- 82) Mould, D. R., X. Zhang, K. Nieforth, M. Salgo, N. Buss and I. H. Patel. 2005. Population pharmacokinetics and exposure-response relationship of enfuvirtide in treatment-experienced human immunodeficiency virus type -1 infected patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77:515-528.
- 83) Poveda, E., P. Barreiro, B. Rodes and V. Soriano. 2005. Enfuvirtide is active against HIV type 1 group. *O.AIDS Res. Hum. Retrovir.* 21:583-585.
- 84) Perez- Alvarez L, Carmona R, Ocampo A, et al. Long-term monitoring of genotypic and phenotypic resistance to T20 in treated patients infected with HIV-1. *J. Med Virol.* 2006;78:141-147.
- 85) Hughes A, Barere T, Nelson M. New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. *J. Infect.* 2008;57:1-10.
- 86) Global tuberculosis control –surveillance, planning, financing. WHO Report 2007. WHO/HTM/TB/2007.376.
- 87) Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus –related tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:419-429.
- 88) US Public Health service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. AIDSinfo. Available at www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed November 25, 2008.

89) 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 (RR-2):1-20.

90) Mellors J, Munoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD₄ + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997;126:946-954.

91) Juan Sierra-Madero, Angelina Villaris-Keever, Patricia Mendez, Juan Luis Mosqueda-Gomez et al. Prospective, Randomized, Open Label of Efavirenz vs Lopinavir/ritonavir in HIV + Treatment – naive Subjects with CD₄ + <200 Cell/mm³ in Mexico. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2010;53(5):582-588.

92) Margaret A Fischl, Ann C Collier, A Lisa Mukherjee, Judith E Feinberg et al. Randomize trial of two simplified, Class-sparing Regimens for HIV/AIDS. 2007;21(3):325-333.

93) Susan Kaplan and Charles B. Hicks. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir- based therapy in human immunodeficiency virus tpe 1(HIV-1) infection. *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 2005;56:273-276.

94) Bogart LM, Kelly JA, Catz SL, et al. Impact of medical and non-medical factors on physician decision making for HIV/AIDS antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;23:396-404.

95) Tuldra A, Fumas CR, Ferrer MJ, et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long term adherence to highly active antiretroviral regimen therapy . *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:221-228.

96) Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: a 96-week analysis. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:535-540.

97) Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV infection. *N. Engl. J. med.* 2001;344:824-831.

