



**T.C.**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİROLOJİ BİLİM DALI**

**HIV POZİTİF OLGULARDA İMMÜN YETMEZLİK  
SÜREÇLERİNİ ÖNGÖRÜ TESTLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**DR. FERHAT GÜRKAN ASLAN**

**KASIM 2017**

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**VİROLOJİ BİLİM DALI**

**HIV POZİTİF OLGULARDA İMMÜN YETMEZLİK**  
**SÜREÇLERİNİ ÖNGÖRÜ TESTLERİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**  
**DR. FERHAT GÜRKAN ASLAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. MUSTAFA ALTINDIŞ**

**KASIM 2017**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.05.2017 tarihli ve 47 sayılı başvuruya binaen 16214662/050.01.04/56 numaralı etik kurul onayı alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

07 / 11/ 2017

Dr. Ferhat Gürkan ASLAN

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Viroloji Bilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, bu çalışmayı gerçekleştirmemi sağlayan, tecrübeleri ve yapıcı eleştirileri ile kendisinden çok şey öğrendiğim, değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Altındış'e; eğitimim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen, deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Köroğlu'na; rotasyon eğitimimdeki emeğinin yanı sıra, çalışmamızda bizlere büyük destek veren, örneklerin toplanmasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Oğuz Karabay'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve desteklerini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen her koşulda beni destekleyen, hep daha iyi olmaya yönlendiren, bugünlere gelmemde ve şuan olduğum insan olmamda büyük emeği olan çok değerli aileme ve eşime ve varlığı ile hayatıma anlam katan, bana büyük güç veren kızım Zeynep'e yürekten kocaman sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

BEYAN .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
KISALTMA VE SİMGELER .....	v
ŞEKİLLER .....	viii
TABLOLAR .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. TARİHÇE .....	3
2.2. VİRAL ÖZELLİKLER .....	4
2.2.1. Genom Organizasyonu ve Virus Yapısı .....	5
2.2.2. HIV Yaşam Döngüsü .....	6
2.3. EPİDEMİYOLOJİ .....	9
2.3.1. Dünyada HIV/AIDS Epidemiyolojisi .....	10
2.3.2. HIV/AIDS Hastalığının Ülkemizdeki Epidemiyolojisi .....	13
2.4. KLİNİK BULGULAR .....	15
2.4.1. Viral Bulaşma .....	19
2.4.2. Akut HIV Enfeksiyonu .....	19
2.4.3. Serokonversiyon .....	21
2.4.4. Kronik HIV Enfeksiyonu .....	21
2.4.4.1. Asemptomatik Dönem .....	21
2.4.4.2. Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu .....	22
2.4.4.3. AIDS ve İleri HIV Enfeksiyonu .....	22
2.5. TANI YÖNTEMLERİ .....	23
2.5.1. Serolojik Testler .....	26
2.5.2. Viral Antijen Saptanması .....	27
2.5.3. Viral Nükleik Asit Saptanması .....	27
2.5.4. HIV İzolasyonu .....	27
2.5.5. Tanı Algoritması .....	27
2.6. TEDAVİ VE KORUNMA .....	29
2.6.1. Antiretroviral Tedavi Seçenekeleri .....	31

2.6.2. Tedavi Takibi .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1. ÖRNEK TOPLAMA .....	37
3.2. MOLEKÜLER TEST ÇALIŞMASI .....	38
3.3. FLOW SİTOMETRİ İLE CD4 T HÜCRE SAYILARININ BELİRLENMESİ .....	39
3.4. ELISA TESTİ İLE IP-10 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI .....	39
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	40
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	45
6. ÖZET .....	48
7. SUMMARY .....	49
KAYNAKLAR .....	50
ÖZGEÇMİŞ .....	60

## KISALTMA VE SİMGELER

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABC:	Abakavir
AIDS:	Acquired Immune Deficiency Syndrome Kazanılmış bağışıklık yetmezlik sendromu
APHL:	Association of Public Health Laboratories
ART:	antiretroviral tedaviye
ARV:	AIDS ile ilişkili retrovirus
ATV:	Atazanavir
AZT:	Zidavudin
BGOF:	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu
BHIVA:	İngiliz HIV Derneği
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
COB:	Kobisistat
ddI:	Didanozin
DHHS:	ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı
DLV:	Delavirdin
DRV:	Darunavir
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)
DTG:	Dolutegravir
d4T:	Stavudin
EACS:	Avrupa Klinik AIDS Derneği
EDTA:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EFV:	Efavirenz

EIA:	Enzim Immuno Assay (EIA)
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EVG:	Elvitegravir
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA)
FPV:	Fosamprenavir
FTC:	Emtrisitabin
HAART:	Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART)
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HLA:	Human Leukocyte Antigen)
HTLV:	Human T-Lymphotropic Retrovirus-İnsan Lenfotropik Virus
IN:	integraz (IN)
IDV:	İndinavir
IP-10:	IFN $\gamma$ -induced protein 10’un
KS:	Kaposi sarkomu
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
LAV:	lenfadenopati ilişkili virus (LAV)
LPV:	Lopinavir
LTR:	Long Terminal Repeat-Uzun terminal tekrar bölgeleri)
MAC:	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> kompleksi (MAC)
MVC:	Maravirok
NAAT:	nükleik asit amplifikasyon teknolojileri (NAAT)
NFV:	Nelfinavir
NRTI:	nükleozid ve nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI)
NVP:	Nevirapin



PCP:	<i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi
PGL:	Persistan Generalize Lenfadenopati)
PI:	Proteaz inhibitörlerinin (PI)
PR:	proteaz (PR),
RAL:	Raltegravir
RPV:	Rilpivirin
RT:	reverse transkriptaz (RT)
RTV:	Ritonavir
SAÜ:	Sakarya Üniversitesi
SQV:	Sakinavir
T-20:	Enfuvirtid
TAR:	Transactivator Response Element)
3TC:	Lamivudin
TDF:	Tenofovir
TPV:	Tipranavir
WB:	Western Blot (WB)

## ŞEKİLLER

Şekil 1. HIV virion morfolojisi .....	5
Şekil 2. HIV-1 genom organizasyonu .....	5
Şekil 3. HIV replikasyon döngüsü .....	7
Şekil 4. Dünya genelinde HIV ilişkili ölen kişi sayısının 2016 yılındaki dağılımı ...	12
Şekil 5. HIV Enfeksiyonu doğal seyri .....	16
Şekil 6. HIV enfeksiyonu laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı .....	24
Şekil 7. Serum veya plazma örnekleri için önerilen laboratuvar HIV test algoritması .....	25
Şekil 8. IP-10 ve viral yük korelasyonu .....	44
Şekil 9. IP-10 ve CD4(+) T hücreleri arasındaki korelasyon .....	44

## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Türkiye HIV AIDS olgu sayılarının yıllara göre dağılımı .....	14
<b>Tablo 2.</b> Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması .....	17
<b>Tablo 3.</b> Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması .....	17
<b>Tablo 4.</b> CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri .....	18
<b>Tablo 5.</b> Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar .....	32
<b>Tablo 6.</b> Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, EACS rehberi .....	32
<b>Tablo 7.</b> Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, DHHS rehberi .....	33
<b>Tablo 8.</b> Hastalara ait veriler .....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome/AIDS), ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de eşcinsel erkeklerde ve Haiti'den gelen göçmenlerde, o dönemde nispeten az görülen *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olgularının insidansındaki artış ile tanımlanmıştır. HIV (Human Immunodeficiency Virus) 1983 yılında Robert Gallo ve Luc Montagnier tarafından AIDS'e neden olan etyolojik ajan olarak izole edilmiştir (Del Rio and Curran 2015, Dökmetaş ve Hamdi 2016).

Günümüzde AIDS, dünya genelinde benzeri görülmemiş boyutlara ulaşabilen en önemli sağlık problemlerinden birisidir. HIV/AIDS ile yaşayan insanların sayısı giderek artmaktadır ve bugüne kadar dünya genelinde 39 milyon ölüme neden olmuştur. Türkiye'de ilk HIV pozitif hasta 1985 yılında bildirilmiş olup, HIV/AIDS olgu sayısı diğer Avrupa ülkelerine göre daha düşüktür. Bununla birlikte son 4 yılda, artan sayıda yeni vakaların eklenmesi dikkat çekicidir (Aslan ve Altındiş 2017, Dökmetaş ve Hamdi 2016).

Etken sıklıkla cinsel yol, kontamine kan ve kan ürünleri ile bulaşırken, perinatal dönemde anneden bebeğe geçiş şeklinde de bulaş olabilir. HIV, birbirini takip eden evrelerden oluşan kronik bir enfeksiyona neden olur. Enfeksiyonun ilk 6 ayı erken HIV enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Genellikle asemptomatik seyreden bu dönemde, viral yük yüksek iken CD4 lenfositlerde geçici bir azalma gözlenir. Kronik dönem olarak adlandırılan 6 aydan sonraki dönemde birbirini izleyen, asemptomatik, erken semptomatik, ciddi immünsüpresif evreler görülmektedir (Bayraktar 2016).

Kontrol altında tutulamayan kronik enfeksiyonlar, kalıcı ve sürekli oluşan immün yanıtlar ve ilerleyen immünpatolojiler ile ilişkilendirilmektedir. Bu süreçler edinilmiş ve adaptif immün aktivasyon ile ilgili “soluble biomarker”ların ortaya çıkmasına, hücre ölümüne ve dokunun yapısının bozulmasına neden olurlar (Leeansyah et al, 2013).

Akut HIV-1 enfeksiyonu sırasında gerçekleşen olaylar hastalığın sonraki seyri açısından önemli olabilir. Akut enfeksiyondaki sitokin fırtınası esnasında bağışlık sistemi, virüs üremesine ve rezervuar oluşumuna yardımcı veya engel olacak şekilde işlev görebilen çok sayıda sitokin üretir. Çözünebilir olan bu faktörler, sonraki klinik gelişme için biomarker adayları olarak görülebilir (Leeansyah et al, 2013). IFN $\gamma$ -induced protein 10'un (IP-10), enfeksiyon başlangıcından 2 yıl sonraki düşük CD4 hücre sayıları ile güçlü bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuç, IP-10'un hastalık seyri açısından kullanışlı bir akut faz biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir (Jiao et al, 2012).

Bu çalışmada, IP-10 tedavi öncesi ve/veya tedavinin ilerleyen dönemlerinde rutin kontrollerde izlenerek takipte kullanılan diğer parametreler (CD4 hücre sayısı, viral yük gibi) ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

AIDS klinik olarak ilk kez 1981 yılında Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) tarafından tanımlanmıştır. Daha öncesinde herhangi bir hastalığı olmayan genç eşcinsel erkeklerde görülen PCP ile birlikte birçok vakada kronik ülseratif perianal herpes enfeksiyonu ve oral kandidiyazisin olduğundan bahsedilmiştir. Ağır immün yetmezliğin göstergesi olan bu tablolar, başlarda eşcinsel yaşam biçimi ile ilişkilendirilmiş, sonrasında heteroseksüellerde, hemofili hastalarında ve intravenöz ilaç bağımlılarında gösterilmesiyle bu düşünceden vazgeçilmiştir (De Cock et al. 2012, Ergünay 2014, Curran and Jaffe 2011).

AIDS'e neden olan viral ajan, 1983 ve 1984 yıllarında, farklı merkezlerde, sırasıyla, Fransa'da ve ABD'de yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. Fransa'da Paris-Pasteur Enstitüsünde yapılan çalışmada virüs, lenfadenopatisi bir hastanın lenf bezinden izole edildiği için, lenfadenopati ilişkili virus (LAV) olarak adlandırılmıştır. ABD'de Ulusal Sağlık Enstitüsünde yapılan çalışmada ise T lenfostlerine tropizminden dolayı virüs HTLV-III (Human T-Lymphotropic Retrovirus-İnsan Lenfotropik Virus) olarak adlandırılmıştır. Bu virüslerin ve San Francisco'da bir grup hastadan izole edilerek AIDS ile ilişkili retrovirus (ARV) olarak isimlendirilen bir diğer ajanın aynı virüsler olduğu anlaşılmıştır. Lentivirus genusunun morfolojik ve genetik özelliklerini gösteren, bu yeni retrovirus, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü, önce "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" daha sonra HIV-1 olarak isimlendirilmiştir. 1986 yılında HIV-1 ile ilişkili, fakat immünolojik olarak farklı olan HIV-2 tanımlanmıştır (Bayraktar 2016, Ergünay 2014). Daha sonra yapılan retrospektif çalışmalarda, 1959 yılında Afrika'da yaşayan insanların serum ve doku örneklerinde virus gösterilmiştir (Zhu et al, 1988).

Amerika’da 1985 yılında, tanısal amaçlı geliştirilen ilk test olan ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), HIV epidemilerinde antikor saptanması için kullanılmaya başlanmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 1987 yılında onaylanan ve ilk antiretroviral ajan olan Zidavudin (AZT) klinik bulguları hafifletmekle birlikte, viral supresyon beklenildiği kadar uzun süreli olmamıştır. Kullanıma sunulan diğer nükleozid ve nükleotid reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI) sınıfı ilaçlar da viral yükün baskılanmasında yeterince etkili olamamışlardır. Proteaz inhibitörlerinin (PI) 1996 yılında kullanıma girmesiyle, 2 farklı NRTI sınıfı ilacın PI ile kombine kullanımı ile geliştirilen “Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART) modeli gündeme gelmiştir. Bu tedavi modelinin uygulanması ile hastalarda uzun süreli viral supresyon sağlanabilmiş, AIDS ilişkili hastane yatışı ve mortalitelerde belirgin düzeyde azalmalar görülmüştür (Del Rio and Curran 2015). Günümüzde de bu tedavi modeli kullanılmaya devam edilmekte olup, hasta uyumunu artırmaya yardımcı kombine edilmiş tek tabletli rejimler, 2016 yılı itibariyle kullanıma sunulmuştur.

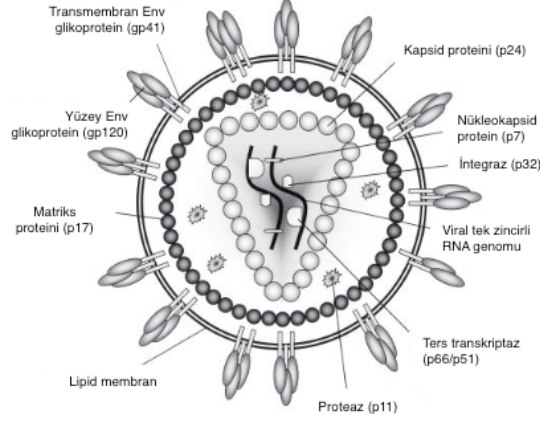
## 2.2. VİRAL ÖZELLİKLER

İnsan immün yetmezlik virüsü, *Retroviridae* ailesi içerisinde Lentivirus cinsinde sınıflandırılmaktadır. “*lenti-*” Latince’de yavaş anlamına gelmektedir. Tipik olarak uzun inkübasyon dönemine sahip viral etken; kronik hastalığa ve persistan viral replikasyona neden olur. HIV, her ikisi de AIDS (Kazanılmış bağışıklık yetmezlik sendromu) etkeni olan, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki serotipe sahiptir. Bulaş yolları aynı olmakla birlikte, bu iki serotipten HIV-2’de geçiş daha zor ve AIDS gelişimi daha yavaştır. Bununla birlikte, olgun HIV-1 ve HIV-2 virionları, yapı ve içerik olarak çok benzerdir (Gilbert et al, 2003).

Retrovirus genomu, birbiri ile aynı 2 adet tek zincirli RNA molekülü içermekte ve *gag*, *pol*, *env* gibi yapısal genleri bulundurmaktadır. Temel yapıları (*gag*, *pol*, *env* genleri) tüm retroviruslarda aynı olmakla birlikte bu iki tipin genom organizasyonları arasında farklılıklar vardır. Ayrıca, bu üç yapısal gene sahip olmanın yanısıra, yaşam döngüsünde düzenleyici rol oynayan regülatör ve aksesuar genlere de sahiptirler (Bayraktar 2016, Turner BG and Summers MF 1999).

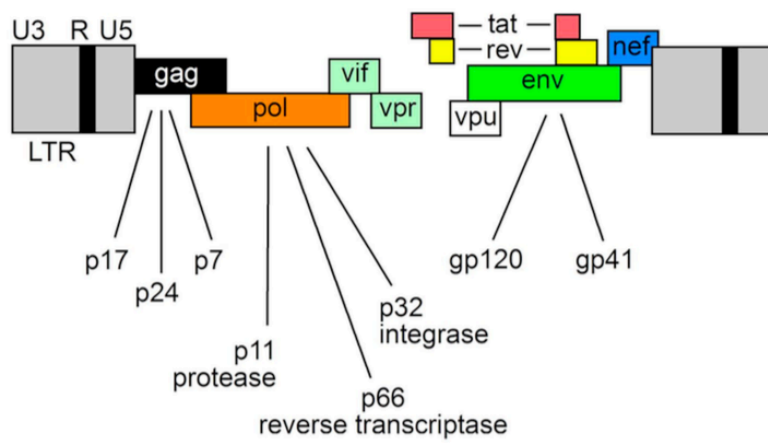
### 2.2.1. Genom Organizasyonu ve Virüs Yapısı

HIV, yaklaşık 9800 baz çifti büyüklüğünde, pozitif polariteli, zarflı, sferik bir RNA genomuna sahip viral etkidir. Olgun viral partiküller 100-120 nm çapa sahiptirler.



Şekil 1. HIV virion morfolojisi (Griffith et al, 2011)

İçerisinde genomun bulunduğu koni şeklindeki nükleokapsid, lipoproteinlerden zengin bir membranla çevrilidir. Yapısal proteinlerle çevrili olan nükleokapsidde 10 KB uzunluğunda birbirinin eşi iki adet tek iplikli RNA ve iki adet de HIV reverse transkriptaz (RT) enzimi yer almaktadır (Şekil 1). RT enzimi RNA genomunu, çift iplikli DNA molekülü haline çevirir. Bu DNA daha sonra enfekte hücre kromozomuna integre edilir ve “provirus” adını alır (Mashiba and Collins 2013, Ergünay K 2016).



Şekil 2. HIV-1 genom organizasyonu (Rockstroh, 2015)



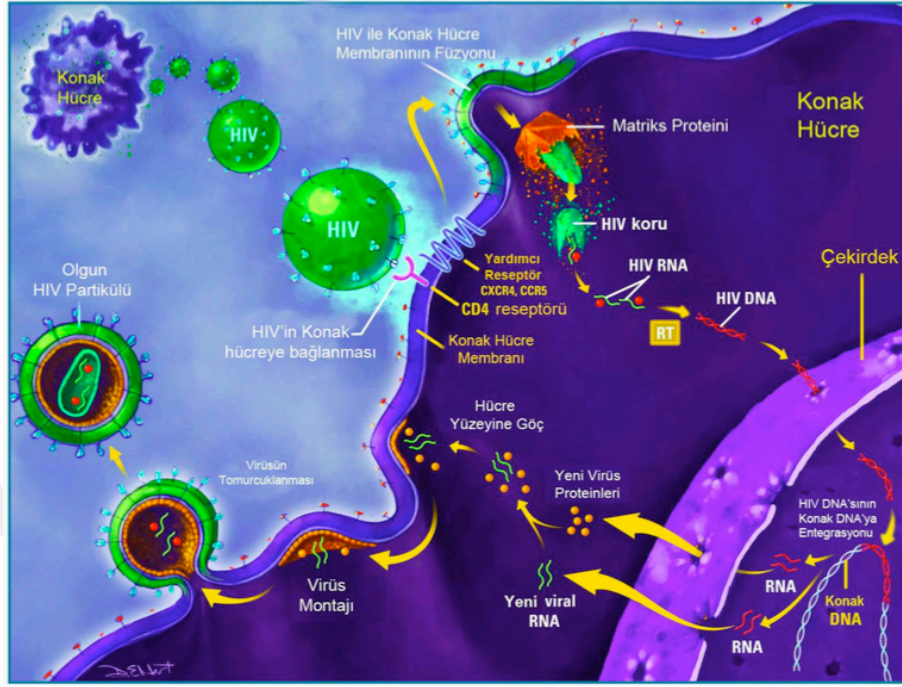
RNA genomunda bulunan 9 gen bölgesinde (yapısal, regülatör ve aksesuar proteinleri kodlayan genler) 15 farklı protein kodlanır (Şekil 2) (Özbal 2007). Diğer retrovirüslerde olduğu gibi HIV’de de; *gag* geni, viral kor’un yapısal proteinlerini (p6, p7, p24) ve matriksi (p17); *env* geni hücre yüzey reseptörleri kabul edilen viral zarf glikoproteinleri gp41 ve gp120’yi; *pol* geni ise viral replikasyon için gerekli olan ve viral RNA’dan DNA sentezini sağlayan RT enzimini, viral DNA’nın konak hücre kromozomal DNA’sına integrasyonunu sağlayan integrazı ve büyük *gag* ve *pol* protein öncüllerinin kesilmesini sağlayan proteazı kodlar. Viral membranda, virionda en büyük moleküler ağırlığa sahip olan (gp160) ve her biri 9-10 nm uzunluğunda, çıkıntı şeklinde zarf peplomerleri bulunur. gp160, yüzeyde serbest olarak bulunan gp120 ve membrana gömülü olarak bulunan gp41 glikoproteinleri olarak iki kısımdan oluşur. gp 120 ve gp 41 arasındaki bağlantı non-kovalenttir. HIV’in hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine tutunması ve birleşmesinde gp120 görev alır. Transmembran proteini olan gp41 ise, virüsün hücre ile membranlar arası füzyon oluşturma özelliğine sahiptir (Bayraktar 2016, Turner BG and Summers MF 1999, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/>).

Virüs, enfekte hücrelerden tomurcuklanması sırasında, kor antijeni (p24) polimerlerinden HLA (Human Leukocyte Antigen) sınıf I ve II proteinleri gibi konak hücre membranı kökenli farklı membran proteinlerini veya ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) gibi adhezyon moleküllerini yapısına katabilir. Bu durum virüsün farklı hedef hücrelere adhezyonuna olanak sağlar. Matriks proteini (p17) viral lipoprotein membran içerisine bağlanmıştır. Tomurcuklanan virion paketleri içerisindeki tüm bileşenler enfektivite için gereklidir. Bu virionlar, iki pozitif polariteli genomik viral RNA’nın kopyası, ilk cDNA sentezi için hücresel tRNALys, viral zarf (Env) proteini, Gag poliproteini ve üç viral enzim proteaz (PR), reverse transkriptaz (RT) ve integraz (IN) içerir (Sundquist and Krausslich 2012).

### **2.2.2. HIV Yaşam Döngüsü**

HIV’in ana hedefi aktive olmuş CD4 T lenfositleridir. Hücreye giriş CD4 ve kemokin koreseptörleri olan CCR5 veya CXCR4 ile etkileşerek olur. Monosit,

makrofaj ve dendritik hücreler gibi CD4 ve kemokin reseptörlerini taşıyan diğer hücreler de enfekte olurlar (Maartens et al, 2014).



Şekil 3. HIV replikasyon döngüsü

(<http://depts.washington.edu/hiv aids/arvrx/case2/discussion.html>.)

Viral döngü; virüsün *env* geni tarafından kodlanan gp120 yüzey antijeni ile CD4 reseptörü taşıyan T hücreleri, makrofaj ve mikroglial hücelere bağlanması ile başlar. Virüsün hücreye bağlanmasında CXCR4 ve CCR5 kemokinler olarak tanımlanan iki büyük koreseptör görev almaktadır. Bağlanma sonucunda gp120'de meydana gelen konformasyonel değişiklik ile virus diğer hücrel koreseptörler olan CXCR4 ve CCR5 ile etkileşime girer. Membran füzyonu ve virüsün hücreye girmesi için, kemokin reseptörler olan koreseptörlerle etkileşim gereklidir. HIV izolatları, füzyon testlerinde kullandıkları kemokin reseptörlerine göre sınıflandırılmıştır. CXCR4 ve CCR5 fizyolojik öneme sahip koreseptörlerdir. CXCR4 reseptörlerini kullanan ve X4 olarak adlandırılan virüsler sıklıkla T-hücre tropiktirler. Bunlar yüksek replikasyon hızına sahiptirler ve sinsisyum oluşturarak sitopatik etki gösterirler. CCR5 reseptörlerini kullanan izolatlar ise makrofaj tropiktirler ve R5 olarak adlandırılmaktadırlar. Bu suşlar sinsisyum oluşturmazlar ve replikasyon hızları yavaştır. Bunların yanısıra, hem T hücresi hem de makrofaj tropik suşlar da vardır.

HIV ve retroviruslar diğer zarflı viruslardan farklı olarak endositoz yerine viral membranın konak hücre membranıyla füzyonu sonucu hücre içerisine girerler (Şekil 3) (Griffith et al. 2011, Simon et al. 2006).

HIV partikülleri replikasyonda esas rol oynayan RT enzimini taşırlar. RT enzimi; (i) komplementer DNA (cDNA) sentezini sağlayan RNA'ya bağımlı DNA polimeraz, (ii) RNA'yı cDNA-RNA kompleksinden ayıran RNaz ve (iii) cDNA ipliğinin duplikasyonunu sağlayan DNA'ya bağımlı DNA polimeraz özelliğine sahiptir (Griffith et al. 2011, Sierra et al. 2005). Sitoplazmada serbest kaldıktan sonra RT enzimi, viriyonda bulunan tRNA'yı primer olarak kullanır ve komplementer negatif iplikçikli DNA'yı sentezler. Aynı zamanda Ribonükleaz H aktivitesine de sahip olan RT, RNA genomunu ortadan kaldırarak pozitif iplikçikli cDNA'yı sentezler. Virion DNA'sının (provirüs) sentezi sırasında genomun iki ucundaki sekanslar duplike olur ve LTR'leri (Long Terminal Repeat; proteine dönüşmeyen uzun terminal tekrar bölgeleri) iki uca bağlar. Bu süreç integrasyon için gerekli dizileri ve transkripsiyonun regülasyonu için gerekli olan "promoter" ve "enhancer" bölgelerini de oluşturur. Reverse transkripsiyon işlemi hataya eğilimli olup, bu işlem sırasında her 2000 baz çiftinde bir hata oranı vardır. Bu da, 9000 baz çiftlik HIV genomunda en az bir hata demektir ki bu genetik değişkenlik virüsün patojenitesini değiştirir ve bağışık yanıtı sağlar (Li and Clercq 2016, Ergünay 2014).

Reverse transkripsiyon sonrası çift iplikli hale gelen HIV genomu hücre çekirdeğine taşınır ve burada viral integras enzimiyile konak DNA'sına integre olur. Bu integre olmuş retroviral DNA genomu provirus olarak adlandırılır. Konak genomuna yerleşen bu cDNA viral RNA sentezi için bir şablon oluşturur (Ergünay 2014). Hem hücresel hem de viral faktörleri içine alan bir mekanizma ile HIV genomunun transkripsiyonu başlar. Konak hücrenin RNA polimeraz II'si aracılığı ile proviral primer RNA transkripte olur ve proviral mRNA'nın viral proteinlere translasyonu sağlanır (Ünal ve Özkaya 2008, Simon et al. 2006). HIV transkripsiyonu ve gen ekspresyonunun aktive edilmesi, hücre transkripsiyon faktörleri ve *tat*, *rev*, *nef* ve *vpr*'yi içeren viral düzenleyici genler tarafından düzenlenir. Bu düzenleyici genlerden *tat* ve *rev* viral replikasyon hızını önemli derecede etkileyen genlerdir (Ergünay 2014). Bunun sonucunda "*tat*", "*rev*" ve "*nef*" genleri sentezlenmeye

başlar. Sentezlenen tat yeterli düzeye ulaştığında, LTR bölgesindeki TAR (Transactivator Response Element) elemanlarına bağlanarak uzun RNA transkriptlerinin oluşmasını sağlar. Sitoplazmaya taşınan viral mRNA, yeni virionların yapısal proteinlerinin sentezini başlatır. “env” zarftaki glikoprotein peplomerlerinin meydana gelmesinde rol oynar. Bu peplomerlerden gp160, HIV proteaz enzimi aracılığı ile gp120 ve gp41’e ayrılır. Bu ayrılma enfeksiyöz viral partiküllerin gelişimi açısından gereklidir. Yeni virüs partiküllerinin oluşumu için iki viral RNA zinciri replikasyon enzimleri aracılığıyla ilişkiye girerken, çekirdek proteinleri onların etrafında şekillenerek virüsün kapsidini meydana getirir. gp41 virüse membranlar arası füzyon yapma yeteneği sağlar, viral zarf ve konak hücre membran birleşiminde rol oynar (Moir S et al. 2011, Rubbert A et al. 2012). Replikasyonun son aşaması olan tomurcuklanma, konak hücre zarının kolesterol ve glikolipid bakımından zengin bölgelerinde gerçekleşir. Olgun olmayan viral partiküller hücre yüzeyine doğru göç ederken virüs proteaz enzimi aracılığıyla konak hücrenin duvarına tomurcuklanır ve böylece zarfı olan yeni bir HIV viral partikülü gelişir (Fanales-Belasio et al, 2010).

### **2.3. EPİDEMİYOLOJİ**

HIV edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromunun AIDS’in etyolojik ajanıdır. HIV epidemisi, Afrikalı primatlardan bulaşan simian immün yetmezlik virüsleri ile oluşan zoonotik enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkmıştır. Belgelenen ilk AIDS vakası 1959 yılında Afrikalı bir erkek olmuştur. Günümüzde HIV bulaşı genellikle dört yoldan biri ile gerçekleşir; (i) cinsel temas, (ii) kan ve kan ürünleri, (iii) kontamine vücut sıvıları ve (iv) perinatal bulaş. İlk olarak 1981 yılında tanımlanmış olan AIDS bugüne kadar 39 milyondan fazla ölüme neden olmuştur (Aslan ve Altındış 2017).

HIV-1 ve HIV-2 maymunlardan bulaşmıştır. Dört HIV-1 grubu mevcut olup üçünün şempanzelerden (M, N, O) ve birinin de gorillerden (P) bulaştığı bildirilmiştir. Bunlardan N, O ve P grupları batı Afrika ile sınırlıdır. Dünya genelinde HIV pandemisini oluşturan M grubu ise yaklaşık 100 yıl önce görülmeye başlamıştır ve dokuz alttipi içermektedir: A-D, F-H, J ve K. Afrika ve Hindistan’da hakim olan C alttipinin tüm dünyadaki HIV-1 vakalarının neredeyse yarısını oluşturduğu

bildirilmiştir. Batı Avrupa, Amerika ve Avustralya’da ise B alttipi en yaygın alttip olarak görülmektedir. Dolaşımda olan rekombinant alttipleri daha yaygın olmaya başlamıştır. HIV-1’in belirgin genetik çeşitliliği, yüksek oranda mutasyona neden olan reverse transkriptazın hata eğilimli fonksiyonunun bir sonucudur. Genel olarak batı Afrika’da gözlenen ve HIV-1 ile benzer bir hastalığa neden olan HIV-2 enfeksiyonlarında, immün yetmezlik çok daha yavaş ilerlemekte ve bulaş daha az olmaktadır (Maartens et al, 2014).

Dünya çapında en sık bulaşma yolu cinsel ilişkidir. HIV-1’in cinsel yolla bulaş riskini en çok arttıran faktör plazma HIV-1 RNA’sının “kopya/mL” sayısıdır (viral yük). İlk birkaç ayda çok yüksek plazma viral yüküne neden olan akut HIV enfeksiyonu, HIV salgınının kontrolünde önemli bir dönemdir. Plazma viral yükü göz ardı edildiğinde, seminal ve endoservikal viral yük, HIV-1 cinsel bulaş riskinin bağımsız göstergesidir. HIV’in cinsel yolla geçiş riskini arttıran diğer faktörler cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (genital ülserler, herpes simplex tip-2 enfeksiyonu ve bakteriyel vajinoz), hamilelik ve anal birlikteliktir. Erkeklerin sünnet edilmesi ise HIV’in cinsel yolla bulaşma riskini azaltan bir faktördür. Birçok partnerle beraber olmak da HIV-1 cinsel geçişini arttıran davranışsal faktörlerdendir (Maartens et al, 2014).

Cinsiyet eşitsizliği, özellikle HIV ile yaşayanların %57’sinin kadın olduğu Sahra altı Afrika ülkelerinde, HIV salgınında önemli bir etkidir. Madde bağımlılığı, alkol kullanımı riskli cinsel davranış ile ilişkilendirilir ve enjeksiyon ile ilaç kullanımı ortak kullanılan iğneler ile HIV geçişine neden olur. UNAIDS HIV’den dolayı olan utanç ve dışlanmanın ve yüksek risk grubundakilere (eşcinsel erkekler, ilaç enjekte eden kişiler ve ticari seks işçileri) uygulanan cezaların, insanların HIV testi yaptırmasını, bakıma ve önleyici diğer bazı tedbirlere ulaşımını engellediğini belirtmiştir (Maartens et al, 2014).

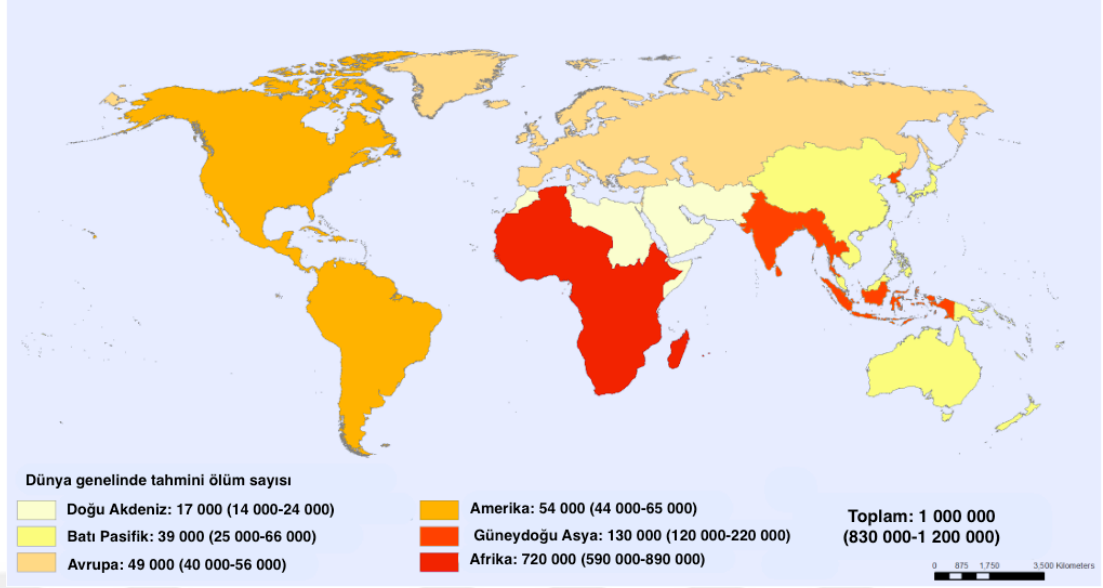
### **2.3.1. Dünyada HIV/AIDS Epidemiyolojisi**

Hastalık, başlangıçta öncelikle Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Sahra-altı Afrika'nın bazı bölümleri ile sınırlı kalmış, daha sonra, gittikçe heterojenitesi artan bir şekilde tüm dünyaya yayılmıştır. HIV halen, global hastalık yüküne katkı yapan en önemli

etkenlerden biridir (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic: 2012, Tümer 2016).

HIV ile enfekte kişilerin tahminen %45'i 15-24 yaş arasındadır (UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, enfekte bireylerin %49'unu kadınlar oluştururken; bu oran, hastalıktan en fazla etkilenen bölgeler olan Afrika ve Karayipler'de %60'a çıkmaktadır. Bu bölgelerde genç kadınların HIV enfeksiyonu oranları, genç erkeklerden 2 kat daha yüksektir ve en belirgin artış Sahra-altı Afrika'da olup; enfekte genç kadınların oranı %3.1 iken, enfekte genç erkeklerin oranı %1.3'tür (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Women Out Loud: How women living with HIV will help the world end AIDS 2012). Son 15 yıl içerisinde, HIV ile enfekte kadın oranında birçok bölgede artış mevcuttur (UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012). 2016 yılında dünya genelinde, 1.8 milyon kişi HIV ile enfekte olmuştur ve 1 milyon kişi HIV nedeni ile ölmüştür (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>). Sahra-altı Afrika, dünyadaki toplam yeni HIV olgularının 2/3'ünü oluşturmaktadır (Aslan ve Altındış 2017, Maartens et al. 2014).

Günümüzde HIV/AIDS hastalığı, Sahra-altı Afrika'da birinci, dünyada ise dördüncü ölüm nedeni olarak bildirilmektedir. Dünya genelinde, AIDS nedenli ölümler 2005 yılında 2.3 milyonla en üst düzeye ulaşmış ve 2012 yılı itibari ile bu sayı 1.6 milyona, 2016 yılında ise 1 milyona düşmüştür. DSÖ Temmuz 2016 verilerine göre, dünyada ortalama 36.7 milyon HIV enfekte kişi yaşamakta olup, tüm HIV enfekte olguların %95'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde, %66'sı da Sahra-altı Afrika, Güney ve Güney-doğu Asya'da görülmektedir. Dünya genelinde, 2016 yılında, HIV'e bağlı nedenlerle ölen tahmini insan sayısı Şekil 4'te gösterilmektedir (Aslan ve Altındış 2017, Tümer 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>, UNAIDS global AIDS Update 2016, [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV\\_deaths\\_2016.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_deaths_2016.png)).



**Şekil 4.** Dünya genelinde HIV ilişkili ölen kişi sayısının 2016 yılındaki dağılımı

İnsanların ART sayesinde daha uzun yaşamalarına bağlı olarak, dünya genelindeki yeni vaka sayısı 2002 yılında 3.3 milyondan 2012 yılında 2.3 milyona gerilemesine rağmen, HIV prevalansı 2002 yılında 31.0 milyondan 2012 yılında 35.3 milyona yükselmiştir. Heteroseksüel geçişteki azalmalara bağlı olarak global HIV insidansında büyük düşüş meydana gelmiştir. Bulaşın esas olarak eş cinsel erkekler arasında olduğu bölgelerdeki (batı ve orta Avrupa ve Amerika) insidans, yüksek ART kullanım oranlarına rağmen stabil seyretmektedir (2012’de Latin Amerika’da 75%, 2010’da Birleşik Krallık’ta 80%) (Maartens et al, 2014).

Bazı özel gruplar (erkek erkeğe seks yapanlar, seks işçileri, kendine uyuşturucu enjekte edenler, transeksüeller ve mahkumlar) HIV’den, genel popülasyona göre 10-50 kat daha fazla etkilenmektedir. Her yıl dünya genelinde 2 milyondan fazla yeni HIV enfeksiyon vakası meydana gelmekte ve tüm yeni yetişkin HIV enfeksiyonlarının tahminen %40’ını bu gruplar oluşturmaktadır (Figueroa et al, 2015). Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği’nin parçalanması ile meydana gelen sosyal değişimlerle Doğu Avrupa ülkeleri ve Rusya’da HIV enfeksiyonunun süratle yayıldığı görülmektedir. Dünya nüfusunun 1/5’inin yaşadığı Çin’de, özellikle damar içi madde kullananlar arasında HIV pozitiflik oranının kısa sürede yükselerek %70’lere ulaştığı saptanmıştır (Tümer 2016).

Ülkemizin de içinde olduğu kuşakta HIV ile enfekte yeni olgu sayısında, 2005 yılından 2015 yılına kadar, %49'dan daha fazla bir artış göze çarpmaktadır. Bu durumun, hastalığın bulaşının ve insidansının günümüzde en hızlı arttığı yerler olan Estonya, Letonya, Rusya gibi ülkelere olan komşuluğumuz ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Hoffmann and Rockstroh 2012).

İlk olguların görüldüğü Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde, 1994 yılından beri her yıl tanı konan yeni olgu sayıları, bir önceki yıldan fazla değilken; Afrika gibi ekonomik seviyeleri düşük ülkelerde olgu sayıları katlanarak artmaktadır. Gelişmiş ülkeler etkin eğitim programları ile hastalığı ve korunma yollarını halkına öğretebilmeyi başarmış gözükmemektedir. Eğitim dışında, erken tanıdaki ve etkin tedavi için ART'ye erişim imkanlarındaki yetersizlik de yeni olgu sayısında artışa neden olmaktadır. Gelişmekte olan ülkeler kısıtlı bütçeleri ile giderek artan sayıdaki hastalarını tedavi için gerekli masrafları yapmakta zorlanmakta ve beraberinde eğitim programlarını yürütememekte-dirler (Tümer 2016).

Son zamanlarda ART'ye ulaşım imkanının artması nedeniyle, global olarak HIV epidemisi azalmaktadır; ancak, yeni HIV enfeksiyonu ve AIDS ilişkili ölüm oranları halen kabul edilemeyecek kadar yüksektir (UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012, UNAIDS World AIDS Day Report 2012). Bununla birlikte, dünya geneline bakıldığında, 2000 ve 2015 yılları arasında yıllık yeni tanı alan hasta sayısında azalma olması hastalığa karşı alınan önlemlerin başarılı olduğunu göstermekte ve ileride HIV/AIDS hastalığının yayılımının daha da kontrol altına alınabileceğine dair umut vermektedir (UNAIDS global AIDS Update 2016, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43699/1/9789241595629\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43699/1/9789241595629_eng.pdf)).

### **2.3.2. HIV/AIDS Hastalığının Ülkemizdeki Epidemiyolojisi**

Ülkemizde ilk HIV/AIDS olgusu bildirimini 1985 yılında yapılmıştır. 1985'te ve 1986'da sadece üçer hasta bildirilmiştir. 2003 yılına kadar her yıl bildirilen olgu sayısı, bir önceki yıl ile kıyaslandığında dalgalı bir artma-azalma seyri göstermekte iken; 2003 yılından sonra yerini artış trendine bırakmıştır (Tablo 1). 30 Kasım 2016 itibariyle, 2016 yılında 1734 HIV/AIDS olgusu bildirilmiş olup bunların %84,3'ü erkek, %15,7'si ise kadındır. Olguların %16,5'i yabancı uyrukludur. 1985-2016



yılları arasında toplam bildirilen HIV/AIDS olgu sayısı 13181 olmuştur (<http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatiksel-veriler.html>).

**Tablo 1.** Türkiye HIV AIDS olgu sayılarının yıllara göre dağılımı

<b>YIL</b>	<b>HIV (+) VAKA</b>	<b>AIDS</b>	<b>TOPLAM</b>
1985	0	3	3
1986	2	1	3
1987	34	8	42
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	24	13	37
1991	27	24	51
1992	40	31	71
1993	47	34	81
1994	49	37	86
1995	59	29	88
1996	96	35	131
1997	97	38	135
1998	84	41	125
1999	96	29	125
2000	116	45	161
2001	141	44	185
2002	140	41	181
2003	138	46	184
2004	178	59	237
2005	253	48	301
2006	260	44	304
2007	351	24	375
2008	397	53	450
2009	459	67	526
2010	529	73	602
2011	647	77	724
2012	981	95	1076
2013	1306	101	1407
2014	1895	131	2026
2015	2128	118	2246
2016*	1734	73	1807
<b>TOPLAM*</b>	<b>12351</b>	<b>1484</b>	<b>13835</b>

Ülkemizdeki epideminin başlangıcından beri, HIV/AIDS olgularının bulaş yolları incelendiğinde; heteroseksüel cinsel temasın %36.5 ile ilk sırada yer aldığı, alınan

tüm önlemlere rağmen kan ve kan ürünleri transfüzyonu yoluyla bulaşın %0.6 oranında gözleendiği dikkati çekmektedir. Bulaş yolunun saptanamadığı olguların %46.7 gibi yüksek bir oranda olması ise ülkemizdeki bildirim yetersizliğini göstermektedir (<http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/verilerAralik2016.pdf>).

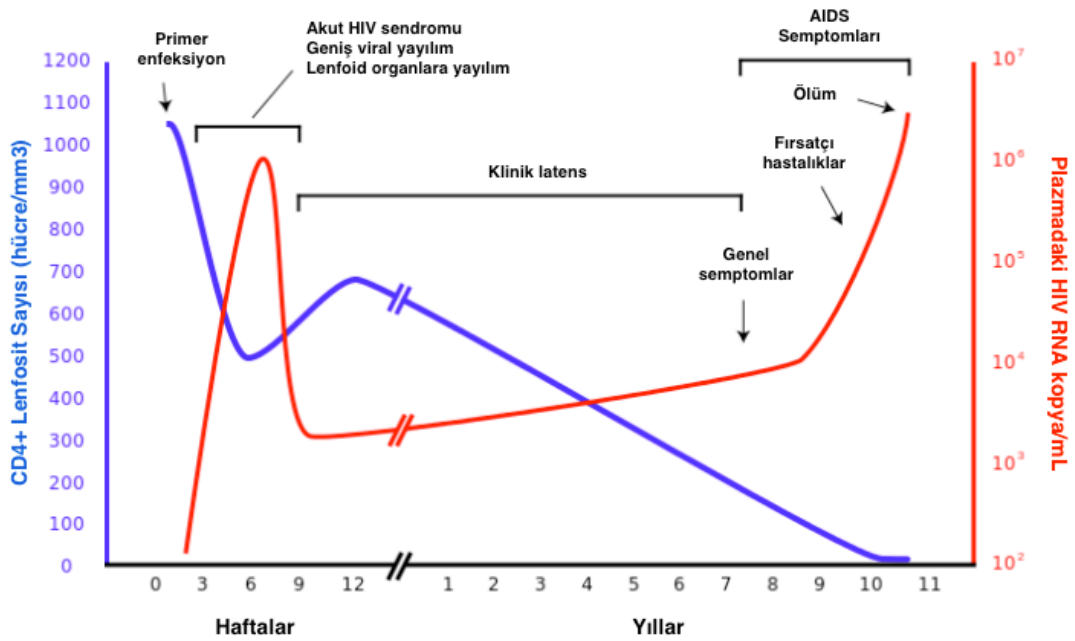
Ülkemizde, cinsel yolla bulaşan hastalıklar konusunda kişilerin bilinç düzeylerinin yetersiz olmasından ve çeşitli sosyokültürel nedenlerden dolayı sağlık kurumlarına yeterli başvurunun olmaması ve sağlık kurumlarının kayıt, arşiv ve bildirim sistemlerinin istenen düzeyde olmaması bu sayıların, gerçekte var olan sayılardan daha az olduğunu düşündürmektedir (Tümer 2016).

## **2.4. KLİNİK BULGULAR**

HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi hücrelerini infekte eden kronik seyirli bir hastalıktır. HIV hastalığının patolojisi, virüsün kendisi tarafından dokunun tahrip edilmesinden veya konak hücrenin virüsle enfekte hücrelere tepki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, HIV, seyrek görülen oportünist hastalıklara yol açan immün yetmezlik durumuna neden olabilir. HIV ile enfekte olan kişilerin %50'sinde ortalama 10 yılda HIV enfeksiyonundan AIDS'e doğru bir gelişme olmakta ve tedavi edilmezse, genellikle tanıdan itibaren 2 yıl içinde, aynı oranda ölümcül olmaktadır. Bununla birlikte, HIV bulaşmış fakat 20 yıldan sonra AIDS geliştirmemiş kişilerden oluşan önemli bir bölüm (yaklaşık yüzde 10) vardır. HIV enfeksiyonundan AIDS gelişimine kadar çeşitli aşamalar vardır (Cornelissen et al, 2013).

Hastalığın klinik gidişinde uzun süren latent bir dönem olmasına karşın enfeksiyon virolojik yönden latent değildir. Tedavisiz kalan olguların çoğu bağışıklık yetmezliği ve buna bağlı gelişen enfeksiyonlarla malignitelerden ölmektedir. Enfeksiyon edinildikten sonra bazı hastalarda “akut retroviral sendrom” olarak adlandırılan bir tablo görülebilir. Bu sendrom başlıca lenfadenomegali, ateş, makülopapüler döküntü ve myaljiyle nitelenir ve genelde dört haftadan uzun sürmez. Bu tablodan sonra birkaç yıl boyunca hastalar asemptomatik evreye girerler. Tedavisiz kalan hastalarda ortalama 8-10 yıl içinde AIDS'i tanımlayıcı durumlar gelişir ve hastalar kaybedilir. Enfeksiyonun doğal seyri Şekil 5'te görülmektedir. HIV RNA düzeyleri virusun bulaşmasından kısa süre sonra oldukça yüksek değerlere ulaşır; genellikle de HIV'e

karşı gelişen antikorlardan sonra maksimum değerinin %1'inin de altına düşer ve yıllarca stabil olarak seyredebilir. Bu düzey viral ayar noktası (viral set point) olarak adlandırılır. Viral ayar noktasının düzeyi hastalığın ilerleme hızını belirler; yüksek olması CD4+ T lenfosit sayısında hızla düşüşe neden olur. HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin altında olan çoğu hastada primer enfeksiyondan neredeyse 12 yıl sonra bile AIDS tablosu gelişmezken, viral yükü 100.000 kopya/ml'nin üzerinde olan hastaların %80'inden fazlasında iki yıl içinde AIDS gelişmektedir (Rockstroh 2015, Rajarapu G 2014). İlk yıldan sonra CD4+ T lenfosit sayısındaki düşüş yılda ortalama 30-90 hücre/ $\mu$ l'dir. AIDS'e ilerleme süresi bu nedenle oldukça değişkendir. Günümüzde etkin ART'yle hastalığın doğal seyri ve yaşam süresi değişerek ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmış, yaşam beklentisi genel popülasyonla neredeyse aynı hale gelmiştir. Özellikle HAART'ın kullanıma girmesinden sonra AIDS, AIDS'i tanımlayıcı durumlar ve hastaneye yatışlarda %60-80 azalma görülmüştür (Uzun 2016, Samji et al. 2013).



**Şekil 5.** HIV Enfeksiyonu doğal seyri (<http://www.onlinebiologynotes.com/hiv-aids-replication-pathogenesis-clinical-manifestation-lab-diagnosis/>).

CDC, 1993 yılında yaptığı sınıflamayla CD4+ T lenfosit sayısı ve klinik bulguları birlikte kullanarak enfeksiyonun prognozunu değerlendirilmesinde kolaylık

sağlamıştır (Tablo 2) (MMWR 1992). Günümüzde halen kullanılmakta olan bu sınıflama 2008 yılında gözden geçirilerek daha sade bir hal almış, durumu bilinmeyen hastalar için de yeni bir evre tanımlanmıştır (Tablo 3) (Schneider et al, 2008). DSÖ'nün yaptığı sınıflama ise 1990 yılında tanımlanıp, 2007 yılında güncellenmiştir (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>). DSÖ sınıflaması hastaların izlem ve tedavisi için daha çok olanakları kısıtlı bölgelerde klinik bulgulara dayanılarak yapılan bir sınıflamadır.

**Tablo 2.** Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması

Semptomlar/CD4(+) T lenfosit sayısı	Aseptomatik ya da akut HIV enfeksiyonu	Semptomatik (kategori A ve C'ye girmeyen durumlar)	AIDS tanımlayıcı durum*
≥ 500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
< 200/μl	A3	B3	C3

\*AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 4'te görülmektedir.

**Tablo 3.** Erişkinler İçin HIV Enfeksiyonu Sınıflaması

Evre	AIDS'I tanımlayıcı durum*	CD4(+) T lenfosit sayısı ya da oranı
1	Yok	≥ 500/μl ya da ≥%29
2	Yok	200-499/μl ya da %14-28
3	Dokümanite AIDS'i tanımlayıcı durum	< 200/μl ya da <%14
Bilinmeyen	Bilgi yok	Bilgi yok

\*\*AIDS'i tanımlayıcı durumlar Tablo 4'te görülmektedir.

**Tablo 4.** CDC Sınıflamasına Göre HIV Enfeksiyonunun Klinik Kategorileri (MMWR 1992, Schneider et al. 2008)

<b>Kategori A: Asemptomatik HIV enfeksiyonu</b> Akut retroviral sendrom Persistan jeneralize lenfadenomegali
<b>Kategori B: Semptomatik HIV enfeksiyonu</b> Basilli anjiyomatöz Orofaringeal kandidiyaz Tedaviye az yanıt veren vulvovajinal kandidiyaz Servikal displazi/karsinoma in situ Konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal, kilo kaybı gibi) Oral tüylü lökoplaki Herpes zoster (en az iki epizod, birden fazla dermatomda) İdiyopatik trombositopenik purpura Listeriyoz Pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle tubo-ovaryen apseyle komplike olan) Periferik nöropati
<b>Kategori C: AIDS'i tanımlayıcı durumlar</b> Trakea, bronş ya da akciğer kandidiyazı Özofageal kandidiyaz Sitomegalovirus enfeksiyonu (karaciğer, dalak, lenf gangliyonu hariç) Sitomegalovirus retiniti (görme kaybıyla birlikte) HIV'e bağlı ensefalopati Herpes simplex'e bağlı 1 aydan fazla süren ülserler, bronşit, pnömoni ya da özofajit Disemine ya da akciğer dışı histoplazmoz Kronik intestinal isosporiyaz (>1 ay) Kaposi sarkomu Disemine ya da akciğer dışı koksidiyoidomikoz Akciğer dışı kriptokok enfeksiyonu Kronik intestinal kriptosporidiyoz (> 1 ay) Burkitt lenfoması İmmünoblastik lenfoma Primer MSS lenfoması Disemine MAC ya da <i>Mycobacterium kansasii</i> enfeksiyonu İdentifiye edilemeyen diğer <i>Mycobacterium</i> türlerinin enfeksiyonu <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi Yineleyen pnömoniler (yılda ikiden fazla) Progresif multifokal lökoensefalopati Yineleyen <i>Salmonella</i> sepsisi Tüberküloz Kraniyal toksoplazmoz HIV tükenmişlik sendromu İnvazif serviks kanseri

HIV'in bulaşmasıyla oluşan enfeksiyon, asemptomatik tablodan, fırsatçı hastalıkların yaşamı tehdit ettiği ağır klinik tablolara kadar geniş bir spektrum göstermektedir. AIDS tablosu virüsün alınmasından sonra viral replikasyonun sürekliliği nedeniyle hücrel immünitinin progresif olarak baskılanmasından oluşur. Klinik tabloların seyri yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi özellikler ve kişisel alışkanlıklar gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Enfeksiyon başlıca üç evrede incelenir:

- Viral bulaşma

- Akut HIV enfeksiyonu (primer HIV enfeksiyonu ya da serokonversiyon)

- Kronik HIV enfeksiyonu

\* Asemptomatik dönem

\* Erken semptomatik HIV enfeksiyonu (CDC sınıflamasına göre kategori B)

\* AIDS (CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/ $\mu$ l ya da AIDS'i tanımlayıcı durum)

\* İleri HIV enfeksiyonu (CD4+ T lenfosit sayısı <50 hücre/ $\mu$ l)

#### **2.4.1. Viral Bulaşma**

HIV enfeksiyonu cinsel temasla, parenteral yolla ya da perinatal olarak bulaşır. CDC'ye bildirilen olguların %4'ünde bulaşma yolu belirlenememiştir. HIV bulaşmasında tanımlanan risk faktörleri, viral yükün fazla olması (örneğin akut enfeksiyon), riskli cinsel davranışlar (örneğin anal seks, kişinin çok sayıda cinsel partnerinin olması), cinsel yolla bulaşan hastalıklar, sünnetsiz olmak ve kişinin partneriyle benzer HLA (Human Leukocyte Antigen) sınıfına sahip olmasıdır (Del Rio and Curran 2015). Yapılan bir çalışmada serodiskordan çiftler arasında enfeksiyonun bulaşmasında çiftlerin HLA-B alleli taşıması riski artırmıştır (Dorak et al, 2004).

#### **2.4.2. Akut HIV Enfeksiyonu**

Primer enfeksiyon, erken HIV enfeksiyonu, akut retroviral sendrom bu tablo için kullanılan terimlerdir. HIV bulaşından yaklaşık 2-8 hafta sonra ortaya çıkar. Bu evre

yüksek HIV replikasyon hızı ve CD4+ T lenfositlerin hızla enfekte olup, dramatik olarak azalmasıyla karakterizedir. Virüsün geniş alanlara yayılımı ve özellikle lenfoid organlara yerleşmesi görülür. HIV p24 antijeni pozitif, anti-HIV negatif, HIV kopya sayısı genellikle 100.000 kopya/ml'nin üstündedir. Bağışıklık sisteminin etkisiyle viral yük azalmaya başlar ve altı aydan sonra düşük düzeyde, bir logdan az oynamalarla uzunca bir dönem dengede kalır. CD4+ T lenfosit sayısında geçici düşüklük, CD8+ sitotoksik T hücrelerde klonal artış görülür. Hastaların %40-90'ı semptomatiktir. Semptomlar ortalama 14 gün sürer. Erken HIV enfeksiyonunun semptomatik olması ve semptomların 14 günden fazla sürdüğü hastalarda AIDS tablosuna ilerleyiş daha hızlıdır (Sterling and Chaisson 2015, Başaran N 2016). Bu dönemde en sık görülen semptom ve bulgular (Sax 2013);

-Yapısal semptomlar: ateş, halsizlik, lenfadenopati, artralji, miyalji, iştahsızlık, kilo kaybı

-Gastrointestinal: karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, transaminaz artışı

-Nörolojik: baş ağrısı, aseptik menenjit, transvers miyelit, ensefalit, periferik nöropati, Guillain-Barré benzeri sendrom

- Mukokutanöz: ağrılı mukozal ülserler, döküntü, farenjit

-AIDS'i tanımlayıcı durumlar: Bu dönemde çok nadir de olsa görülebilir.

Bulgular genelde nonspesifik olduğundan tanı koymak zordur. Klinik şüphe olursa anti-HIV ve HIV RNA testleri birlikte istenmelidir. Hastalar, viral yüklerinin yüksek olması nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır. Bulaştıran yaklaşık 20 gün sonra ya da akut retroviral sendrom bulgularının başlamasından altı gün sonra bulaştırıcılık, en üst seviyeye ulaşır (Pilcher et al, 2004).

Bu dönemde ART başlanması önceleri tartışmalı olmakla birlikte, son çalışmalar tedavi başlanmasını desteklemektedir. Semptomların süresini kısaltmak, bulaşa engel olmak, enfekte hücrelerin sayısını azaltarak HIV'e özgü immün yanıtı desteklemek için bu dönemde tedavi başlanması önerilmektedir (Fidler et al, 2008).

### 2.4.3. Serokonversiyon

HIV antijenlerine yönelik antikorların ortaya çıkmasıdır. Daha duyarlı serolojik testlerin gelişmesiyle serokonversiyon, daha erken dönemlerde tespit edilmeye başlanmıştır. Enfeksiyonun yaklaşık 6-12. ayında plazma viremi “viral set point” denilen sabit seviyeye ulaşır. Bu dengeye ulaşma sırasında CD8+ sitotoksik T hücreleri kritik öneme sahiptir ve CD4+ T hücre düzeylerinin daha da düşmesini önler (Quinn 1997). Folliküler dentritik hücreler, serbest virüs ve enfekte CD4 (+) hücreleri yok eder. Ancak HIV replikasyonu ve CD4 üretimi de hızlı olduğundan bir denge kurulur (Ho et al, 1995). Viral yük, akut döneme göre daha düşük düzeydedir. Hastalık ilerledikçe lenf nodu yapısı zarar görür, periferik dolaşıma daha çok virüs karıştığından HIV RNA düzeyi giderek artar. CD4 düzeyi de destrüksiyon ve periferik dolaşımdan lenfatik dokuya geçiş nedeniyle düşmeye başlar. Bir yıldan sonra, yılda ortalama 30-90/mm<sup>3</sup> düşüş görülür. CD4 sayısının düşüş hızı, ön planda viral yük ile ilişkilidir (Schacker et al, 1998).

### 2.4.4. Kronik HIV Enfeksiyonu

Viral yükün stabil olduğu, CD4+ T lenfosit sayısında ilerleyici azalmanın görüldüğü dönemdir. Asemptomatik dönem, erken semptomatik dönem, AIDS ve ileri HIV enfeksiyonu bu dönemde görülür. HIV bulaşmasından AIDS tablosuna ilerleme için geçen süre ortalama 8-10 yıldır (Sterling and Chaisson 2015). Bir grup hasta HIV’i kontrol altında tutarak çok uzun süre herhangi bir klinik bozulma göstermez; bunlarda CD4+ T lenfosit sayıları kararlı düzeyde kalır, viral yüklerinin de düşük düzeyde (<10000 kopya/ml) olduğu gözlenir. Tüm hasta popülasyonunun %0.5’ini oluşturan bu grupta 20 yıl geçmesine karşın AIDS tablosu görülmemiştir. Bu durumun altında yatan mekanizma defektif bir HIV varyantı ile enfeksiyon veya konağın genetik polimorfizmi olabilir (Migueles and Connors 2010).

#### 2.4.4.1. Asemptomatik Dönem

Bu dönem klinik olarak latent bir dönem olsa da virüs replikasyonu ve CD4+ hücre yıkımı ve immün fonksiyon kaybı aktif şekilde devam etmektedir. Bu evredeki hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Fizik muayenede yaygın lenfadenopati



görülebilmektedir. PGL (Persistan Generalize Lenfadenopati), başka nedenle açıklanamayan, inguinal bölge dışında iki ya da daha fazla bölgede, en az 3-6 aydır süren büyümüş lenf nodları olarak tanımlanır. Bu lenf nodları genellikle simetrik, orta düzeyde büyümüş, mobil, lastiksi ve ağrısızdır. Ciddi immünoşüpresyonu olmayan ya da başka klinik semptomların olmadığı HIV pozitif hastalarda simetrik lenfadenomegalilerin ileri incelemesine gerek yoktur (Sterling and Chaisson 2015).

#### **2.4.4.2 Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu**

Kronik enfeksiyon dönemindeki hastaların çoğu belirgin immünoşüpresyon gelişmeden önce yaygın lenfadenopati dışında bir belirti veya bulguya sahip değildir. CD4+ T hücre sayısı azaldıkça bazı klinik sendromlar (kategori B) sıklıkla görülmektedir (Tablo 4). İmmünoşüpresyonun ağır olmadığı dönemde görülen belirti ve bulgular daha çok deri ve mukoz membranlarda yer alır. Bu hastalarda pnömokoksik pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyonların da sıklığı artmıştır. Bu dönemdeki hastalarda düşük dereceli ateş, yorgunluk, gece terlemeleri gibi özgül olmayan belirtilerin yanı sıra HIV enfeksiyonunun enfeksiyon dışı kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, onkolojik ve endokrinolojik komplikasyonları da ortaya çıkabilir (Currier 2017, Weinberg 2016, Price 2015).

#### **2.4.4.3 AIDS ve İleri HIV Enfeksiyonu**

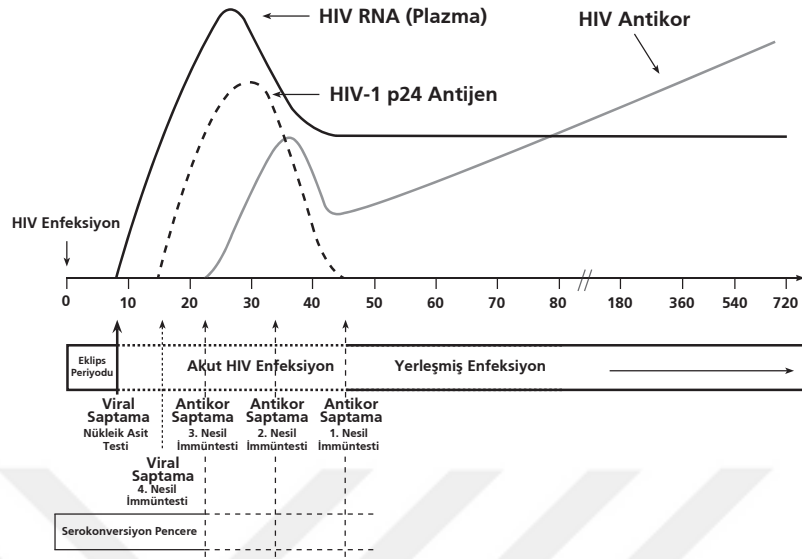
AIDS kronik HIV enfeksiyonunun ve CD4+ T lenfosit sayısındaki azalmanın bir sonucudur. CD4+ T lenfosit sayısının  $<200/mm^3$  olmasıyla veya CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak herhangi bir AIDS'i tanımlayıcı hastalık (kategori C) varlığıyla tanımlanır (Tablo 4) (Schneider et al, 2008). CD4+ T lenfosit sayısı  $50/mm^3$ 'nin altında olduğunda, ileri HIV enfeksiyonu olarak adlandırılır. Dissemine *Mycobacterium avium intracellulare* kompleksi (MAC) enfeksiyonu ve sitomegalovirus enfeksiyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlar, genellikle CD4+ T lenfosit sayısı  $<50/mm^3$  olduğunda görülür (Griffith et al, 2011). ART almayan hasta grubunda, CD4 sayısı  $200/mm^3$ 'ün altına düştükten sonra, ortalama 12-18 ay içerisinde AIDS'i tanımlayıcı hastalık geliştiği saptanmıştır (Schacker et al, 1998). İleri HIV enfeksiyonu döneminde ART almayan hastaların ortalama yaşam süresi de 12-18 aydır (Karon et al, 1992).

## 2.5. TANI YÖNTEMLERİ

HIV enfeksiyonunun hızlı, doğru ve erken tanısı AIDS kontrolünde anahtar rol oynar. Bu sayede antiretroviral tedaviye (ART) erken başlanması ve düzenli takip ile HIV insidansının ölçülmesinin yanısıra; diğer bireylere bulaşın engellenmesi, kan ve organ bağışında güvenliğin sağlanması; enfekte bireylerin ölüm oranlarının azaltılması ve yaşam beklentisinin uzatılması açısından önem taşımaktadır (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>, Aslan ve Altındış 2017).

HIV'den korunma ve HIV tedavisi doğru ve uygulanabilir tanı testlerinin varlığını gerektirir (Mbachu et al, 2015). HIV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı öncelikli olarak serolojik bir tarama testi temeline dayanır. Görece yüksek duyarlılık seviyesi sayesinde, hem HIV spesifik antikorlarını hem de p24 antijenini eş zamanlı saptayan 4. nesil test (Combo Test) kullanılmalıdır. Reaktif sonuç bir doğrulama testi ile teyit edilmelidir (Bentsen et al, 2011 ).

Plazmada sirküle eden viryonların bileşenleri olan HIV RNA ve p24 antijeni, HIV antikorlarının oluşmasından önce belirlenebilir. İlk olarak, HIV enfeksiyonundan yaklaşık 7-10 gün sonra HIV RNA ortaya çıkar ve PCR ya da diğer nükleik asit amplifikasyon teknolojileri (NAAT) kullanılarak belirlenebilir. Bir sonraki biyolojik göstergenin, HIV RNA'dan yaklaşık 5-7 gün sonra belirlenebilir olan p24 antijeni olduğu görülmektedir (Şekil 6). (Aslan ve Altındış 2017)

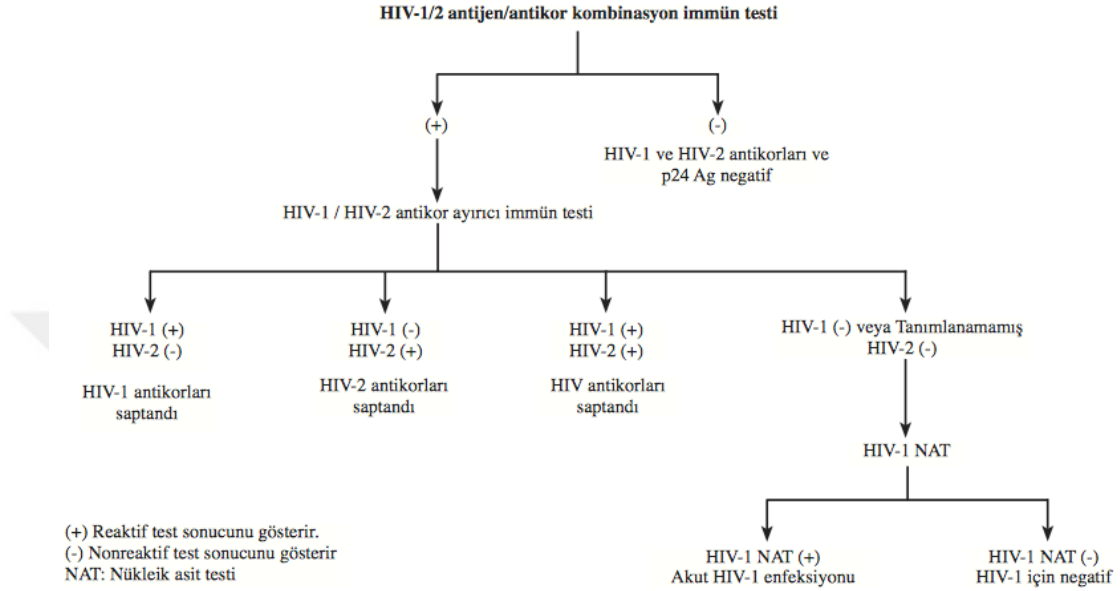


**Şekil 6.** HIV enfeksiyonu laboratuvar belirteçlerinin pozitifleşme zamanı

p24, çok iyi performans karakteristiklerine sahip olan dördüncü jenerasyon, antijen-antikor kombo testleri ile belirlenebilir. Dördüncü jenerasyon laboratuvar immüntestleri, Avrupa ülkelerinde rutin hale gelmiş ve sadece HIV antikorlu saptayan testlerin yerini almıştır. p24'ün ortaya çıkmasından yaklaşık 1 hafta sonra, immünoglobulin M antikorları, üçüncü jenerasyon immüntestler ile belirlenebilir (Rosenberg et al. 2015, Moyo et al, 2015). HIV-spesifik antikorlar vakaların %60-%65'inde dört hafta sonra, %80'inde altı hafta sonra, %90'ında sekiz hafta sonra, %95'inde 12 hafta sonra saptanabilir (Spivak 2010).

HIV'in doğru laboratuvar tanısı duyarlılığı ve özgüllüğü maksimuma çıkartan test algoritmalarına bağlıdır. CDC ve APHL (Association of Public Health Laboratories) tarafından, Aralık 2012'de revize edilen algoritma; HIV-1 ve HIV-2 antikorlarını ve HIV-1 p24 antijenini saptayan FDA onaylı 4. jenerasyon immün test kombinasyonları ile başlar. Başlangıç testlerinde tekrarlayan reaktiflik saptanan bütün örnekler HIV-1 ile HIV-2 antikorlarını birbirinden ayıran immün testler ile test edilirler. HIV-1/2 antikor ayırt edici yöntem ile negatif veya belirsiz bulunan

örneklerde HIV-1 nükleik asit testi (NAT) uygulanmalıdır. 1989'dan beri ilk kez Western blot testi HIV test algoritmasında yer almamaktadır. (<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/22423>, <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>)



**Şekil 7.** Serum veya plazma örnekleri için önerilen laboratuvar HIV test algoritması CDC'nin 2014 yılında yenilediği öneriler doğrultusunda (Şekil 7) (<https://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>);

- Reaktif HIV-1 NAT sonuçları ve reaktif olmayan HIV-1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün test sonuçları akut HIV-1 enfeksiyonu için laboratuvar kanıtı olarak düşünülmektedir.
- Reaktif HIV-1 NAT sonucu ve HIV-1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün testi sonuçları HIV-1 NAT ile doğrulanmış olarak HIV-1 enfeksiyonunun varlığını göstermektedir.
- Negatif HIV-1 NAT sonuçları ve reaktif olmayan ve HIV1/HIV-2 antikor farklılaştırma immün test sonucuna göre sınıflandırılmamış örneklerin sonuçları başlangıç immün testte yalancı pozitif olarak görülmektedir.

### 2.5.1. Serolojik Testler

HIV antikorlarının tayininde kullanılan serolojik testler iki grupta toplanır: tarama (ilk aşama) testleri ve doğrulama (destekleyici) testleri. Tarama testleri pozitif olduğunda “reaktif”, doğrulama testi de pozitif olursa sonuç “pozitif” olarak değerlendirilir. (Aslan ve Altındış 2017)

**Enzim Immuno Assay (EIA):** Bu yöntemle hem HIV-1 hem de HIV-2’ye karşı gelişen antikorlar saptanabilmektedir. Günümüzde taramada başlangıç testi olarak, HIV-1, HIV-2 antikorlarını ve duyarlılığı artıracak p24 antijenini tespit eden dördüncü kuşak kitler tercih edilmektedir. (Aslan ve Altındış 2017)

**Hızlı Testler:** Kırmızı küre veya partikül aglütinasyon ya da dot-blot testleri, HIV-1 enfeksiyonunun hızlı tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Hızlı testler, en genel haliyle immüno-kromatografik yöntemlere dayalıdır. Parçacık aglütinasyonu ve immünofiltrasyon da kullanılan teknikler arasındadır. Sonuçlar 15 ila 30 dakika arasında belli olur (Giri Setty and Hewlett 2014, Pavie et al. 2010, Greenwald et al. 2006). Hızlı HIV testleri gönüllü HIV danışmanlığı, antenatal tarama, acil operasyonlar, iğne-kesici alet yaralanmaları ve popülasyon taraması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı testler sadece ilk oryantasyon döneminde kullanılmalı ve test sonuçları ilk fırsatta rutin bir laboratuvarında standart HIV testi ile doğrulanmalıdır (HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi 2013).

#### **Western Blot (WB):**

HIV EIA testi yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak HIV prevalansının düşük olduğu ülkelerde, reaktif çıkan sonuçlar; testlerin yalancı pozitif sonuç verebilmesi nedeniyle doğrulanmalıdır. Bu amaçla en sık WB kullanılır. WB’de poliakrilamid jel elektroforezi ile ayrılan viral proteinler (p24, gp41, gp120, gp160), blotting yöntemiyle nitroselüloz bantlara aktarılır. Bu stripler, daha sonra hasta serumu ile karşılaştırılır ve hastada bulunan antikorların bu proteinleri tanıyıp tanımadığı belirlenir. WB pozitifliği, CDC tarafından bu viral protein bantlarından herhangi ikisinin bulunması olarak tanımlanmıştır (Alpsar 2011, <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf>).

### **2.5.2. Viral antijen saptanması**

Serumdaki HIV-1 kapsid antijeni (p24), EIA yöntemiyle saptanabilir. Serokonversiyon öncesi akut enfeksiyon döneminde p24 antijeni yüksek titrelerde mevcuttur.

### **2.5.3. Viral Nükleik Asit Saptanması**

ELISA testi, HIV ile enfekte kişinin bulaştırıcı olduğu “pencere döneminde” negatif sonuç verebilir. Klinik olarak primer HIV enfeksiyonu şüphesi varsa nükleik asit testleri (NAT) uygulanmalıdır. Kalitatif HIV-DNA tayini, pencere döneminde antikor testleriyle sonuç alınamayan hastalarda uygulanabilir. HIV-RNA düzeyleri ise, tedavi seçiminde, prognozun tayininde, tedavi yanıtını izlemede ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında da önemlidir. Serumda HIV-RNA düzeyini saptamak için kullanılacak yöntemler; RT-PCR, dallı DNA ve nükleik asit sekans bazlı amplifikasyon testidir. Günümüzde kantitatif testlerin duyarlılık sınırları mililitrede 20 kopyayı saptayabilecek kadar yükselmiştir (Elbeik et al, 2002).

### **2.5.4. HIV İzolasyonu**

HIV; kan, plazma, beyin omurilik sıvısı, genital sekresyonlar ve doku örneklerinin; seronegatif donörün lenfositleriyle (fitohemaglutinin ya da IL-2 ile stimüle edilmiş) eş zamanlı kültürü yapıldığında izole edilebilir. Kültür süpernatantında p24 antijen varlığı viral replikasyonu gösterir (Berkay 2017).

### **2.5.5. Tanı Algoritması**

Tanı ve tarama testi olarak, dördüncü kuşak ELISA testinin kullanılması önerilmektedir. ELISA testi ile yapılan incelemede örnek reaktif bulunmazsa, kişide HIV enfeksiyonu ile bağlantılı olabilecek bir bulgu ya da belirti yok ve kişi risk grubunda değil ise ya da riskli bir temas öyküsü tanımlamıyorsa sonuç HIV enfeksiyonu negatif (HIV enfeksiyonu kanıtı yok) olarak rapor edilir. İlk yapılan dördüncü kuşak ELISA testi ile, negatif sonuç alındığı hallerde kişi kısa süre önce riskli temas öyküsü veriyorsa dördüncü kuşak ELISA testi 2-4 hafta içinde tekrar edilebilir. Tekrarlanan test sonucu yine negatif ise hastaya olasılıkla HIV

enfeksiyonu olmadığı bilgisi verilebilir; ancak kesin negatif sonuç için testin üçüncü ayda tekrarlanması gerekir. Dördüncü kuşak ELISA testinin reaktif bulunması halinde, orijinal tüpteki serum örneği kullanılarak aynı kit ile test tekrar edilir. Yine reaktif bulunması halinde doğrulama aşamasına geçilir. Bu aşamaya geçerken kişiden yedek kan örneği alınarak saklanır. Doğrulama testi sonucu, pozitif olarak bildirilmeden önce yedek serum örneği kullanılarak ELISA testi tekrarlanır. Yedek serum örneği de pozitif ise sonuç raporu yazılır. Doğrulama işleminde merkezin olanaklarına göre Western blot (WB) gibi antikora dayalı testler ya da özellikle yeni/akut HIV enfeksiyonu kuşkusu olan durumlarda HIV-1 RNA'yı saptamaya yönelik olarak NAT (nükleik asit arama testleri) kullanılabilir. WB testi için duyarlılık %99.3, özgüllük %99.7 civarındadır. WB, incelenen örnekte spesifik bir proteinin olup olmadığını ve miktarını belirlemekte kullanılan bir testtir. Eğer doğrulamada NAT kullanılacaksa alt saptama duyarlılığı, 50 kopya/ml ya da altındaki testler tercih edilmelidir. Antiretroviral tedavinin izlenmesi için onaylanmış olan kitler, bu amaçla kullanılabilir. Fakat bu kitler ile elde edilebilecek pozitif sonuçların değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Bu bağlamda, <5.000 kopya/ml düzeyindeki pozitiflikler kesin pozitif olarak yorumlanmamalı; bu tür durumlarda ikinci bir örnek ile elde edilecek bir pozitif sonuç ya da tekrarlanan antikora dayalı testler ile pozitiflik doğrulanmalıdır.

Ayrıca, HIV ile enfekte kişilerin %3-4'ünde HIV RNA negatif olabileceğinden, tarama amaçlı antikora testleri pozitif olduğu halde NAT temelli doğrulama testi negatif olabilir. Böyle bir durum söz konusuysa, antikora dayalı doğrulama testleri tercih edilmeli ya da doğrulama aşaması antikora dayalı testler ile tekrarlanmalıdır. Bunun tam tersiyle de karşılaşılabilir. Doğrulama aşamasında antikora dayalı doğrulama testleri ile kesin sonuç alınamazsa ve yeni/akut enfeksiyon riski söz konusu ise, doğrulama için NAT temelli testlerle konfirmasyon sağlanabilir. Pencere dönemi gibi serolojinin negatif bulunduğu bazı durumlarda NAT ile tanı konabilmektedir (Şekil 6). Bulaştan yaklaşık 10 gün sonra, virüs varlığı saptanabilir (bu yaklaşım özellikle doğrulama testi negatif sonuç vermiş, ancak yeni/akut enfeksiyon şüphesinin olduğu durumlarda kullanılır). Yine kesin bir sonuç alınamazsa ya da NAT olanağı yoksa, dördüncü kuşak ELISA testi 2-4 hafta içinde tekrar edilebilir. Antikora dayalı ya da NAT temelli doğrulama testlerinin sonucu ara

rapor olarak bildirilebilir ([http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?10/34/10793?source=related\\_link](http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?10/34/10793?source=related_link), [http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv\\_aids\\_tani\\_tedavi\\_rehberi\\_2013.pdf](http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf)).

HIV ile enfekte annelerin yeni doğan bebeklerinde, anneye ait antikorlar 18. aya kadar bebek vücudunda saptanabilir. Vertikal bulaşım saptanmasında veya dışlanmasında serolojik bir HIV testi hiçbir durumda pozitif sonuç için yeterli kabul edilmez (Shafiee et al. 2015, Read et al. 2007). HIV bulaşımını dışlamak için en az 2 negatif PCR sonucu gereklidir. İlk HIV PCR doğumun 1. ayında yapılmalı (duyarlılık %96, özgüllük %99), %100 duyarlılık ve özgüllüğü yakalayabilmek için 3. aydan sonra test tekrarlanmalıdır. Bu arada emzirme ile tekrar bir aktarım riski oluşmadıysa, vertikal bulaşım dışlanabilir (Noah 2009). Negatif PCR sonuçlarında dahi, anneye ait antikora rastlanmadığı belgelendirilmelidir. Pozitif sonuç durumlarında ise, ikinci bir örnek testiyle mutlaka konfirme edilmelidir (Aslan ve Altındış 2017).

## **2.6. TEDAVİ VE KORUNMA**

HIV'in önlenmesindeki son gelişmeler, antiretroviral ilaçların anneden çocuğa HIV geçişini azalttığını ve yüksek risk gruplarında maruz kalmadan önce HIV'den korunmayı sağladığını desteklemektedir. Son iki dekatta, perinatal HIV geçiş riskinin azaltılması ile ilgili önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bebeğe HIV-1 bulaşım zamanının bilinmesi uygun girişimlerin ve önlemlerin alınmasına yardım etmektedir. Bebeğe HIV-1 geçiş riski 36 haftadan sonra ve özellikle doğum sırasında artmakla birlikte, herhangi bir müdahale olmadığında yaklaşık %25 civarındadır (Kourtis et al, 2006). Anneden çocuğa HIV-1 geçiş riski, önerilen girişimler sayesinde 10 kat kadar azaltılmaktadır ve günümüzde anneden çocuğa HIV geçişini tamamen ortadan kaldırmak mümkündür. Kombine antiretroviral tedavi anneden çocuğa HIV-1 geçişini önlemede zidovudin ve bir doz nevirapin uygulamasından daha etkindir (de Vincenzi et al, 2011) ve ayrıca cinsel yolla HIV geçişini önleme ve HIV ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltma gibi özellikleri de mevcuttur. DSÖ antiretroviral terapiye uygun olmayan HIV taşıyan hamile kadınlarda süttten kesilene kadar ya da hayatı boyunca kombine terapiye devam etmeyi önermektedir (World Health



Organization. Recommendations for a public health approach, 2013).

Etkin aşı geliştirilmesi ise iki dekatlık çabaya rağmen henüz gerçekleştirilememiştir. Aktif HIV aşısının gelişmesinde karşılaşılan en büyük zorluk HIV'in yüksek mutasyon hızına sahip olması, genetik çeşitliliği, koruyucu immünitede nelerin dahil olduğu ve yüksek immünojenite gösteren antijenlerin üretilmesindeki zorluklardır. HIV aşuları ile ilgili yürütülen klinik denemelerin sonuçlarına göre etkinlik göstermeyen birçok aday aşı elimine edilmiştir. RV144 denemesi (Rerks-Ngram et al, 2009) Tayland'da yapılmıştır ve aşı korumasının HIV geçişinde %31 azalma sağlandığını şimdiye kadar gösteren tek kanıttır. RV144 denemesine (Haynes et al, 2012) ilaveten yeni vektör yaklaşımları T hücre yanıtını iyileştirmiştir ve nötralize edici antikorların hedeflenmesi daha etkin aşuların gelişmesi için umut vaad edicidir (Haynes and McElrath 2013).

Gelişmekte olan ülkelerde antiretroviral ilaçların daha az bulunabilirliği ve aşının olmaması nedeniyle, virüsün yayılmasını önlemenin günümüzde temel yolu, HIV bulaşından korunmaya yönelik yöntemler konusunda eğitim verilmesidir. Bağış kanlarının taranması bu yolla bulaşı neredeyse ortadan kaldırmıştır. Sağlık çalışanları tarafından standart önlemlere sıkı sıkıya uyulması bu şartlardaki riski minimize edebilir. Hekimlerin HIV enfeksiyonu açısından risk altında olan tüm ergen ve erişkinleri taramaları önerilmektedir (Maartens et al, 2014).

Viral replikasyonu baskılayabilen kombine antiretroviral tedavi yöntemi 1990'ların sonlarında geliştirilmiştir. HIV replikasyonunu virüsün yaşam döngüsünde birçok noktada engelleyen 25'ten fazla lisanslı ilaç mevcuttur. Antiretroviral ilaçlar HIV eradikasyonunu henüz sağlayamamış olmakla birlikte, ilaçların bir arada kullanıldığı bir tedavi rejimi olan HAART, enfeksiyonu ilerleyen ve ölüme sonuçlanan bir hastalık olmaktan çıkarıp kronik bir hastalık haline çevirmiştir. Önerilen antiretroviral tedavi rejimlerinin etkinliği daha fazla, ilaç yükü ve toksisitesi daha azdır (Maartens et al, 2014).

ART'nin temel hedefi, viral replikasyonun baskılanmasını ve immünolojik fonksiyonların korunmasını sağlayabilmek, HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve süresini uzatmaktır.

### 2.6.1. Antiretroviral Tedavi Seçenekleri

ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı (DHHS), Avrupa Klinik AIDS Derneği (EACS), İngiliz HIV Derneği (BHIVA) rehberleri ve DSÖ tanı almış tüm HIV pozitif olgularda, CD4 hücre sayısına bakılmaksızın ART başlanmasını önermektedir (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (DHSS) 2016, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.2 2017, BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015, Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2016). Bunun yanında tedavinin acilen başlanması gereken durumlar aşağıda sıralanmıştır:

- Gebelik
- AIDS'i tanımlayıcı durum
- Akut fırsatçı enfeksiyonlar
- CD4+ T lenfosit sayısı  $< 200/mm^3$
- HIV ile ilişkili nefropati - Akut HIV enfeksiyonu
- Hepatit B virüsü (HBV) koenfeksiyonu
- Hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu

Kullanımı onay almış olan antiretroviral ilaçlar Tablo 5'te gösterilmiştir (Tsibris and Hirsch 2015). Yeni tanı almış HIV enfekte hastalarda HIV subtip tayininin ve bazal genotipik antiretroviral ilaç direncinin yapılması önerilmektedir. Hastalarda bazal CD4 sayısının ve plazma HIV RNA düzeylerinin saptanması ve bu ölçümlerin periyodik olarak izlemi, eşlik eden HBV ve/veya HCV koenfeksiyonları, HIV ile ilişkili nefropati varlığının ve kardiyovasküler hastalık riskinin araştırılması birincil değerlendirmede yer almalıdır (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2016, European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.2 2017). Daha önce tedavi almamış hastalarda başlangıç ART rejim önerileri Tablo 6 ve Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 5.** Kullanım onayı almış antiretroviral ilaçlar (Tsibris and Hirsch 2015)

<b>Nükleozid ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)</b> Abakavir (ABC) Didanozin (ddI) Emtrisitabin (FTC) Lamivudin (3TC) Stavudin (d4T) Tenofovir (TDF) Zidovudin (AZT)	<b>Proteaz inhibitörleri (PI)</b> Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) İndinavir (IDV) Lopinavir (LPV) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Sakinavir (SQV) Tipranavir (TPV)
<b>Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)</b> Delavirdin (DLV) Efavirenz (EFV) Nevirapin (NVP) Rilpivirin (RPV)	<b>İntegraz inhibitörleri (INSTI)</b> Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Raltegravir (RAL)
<b>Giriş inhibitörleri</b> Enfuvirtid (T-20) Maravirok (MVC)	<b>Farmakokinetik güçlendiriciler</b> Kobisistat (COB) Ritonavir (RTV)

**Tablo 6.** Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, EACS rehberi (EACS Guidelines Version 8.2, 2017)

<b>ÖNERİLEN REJİMLER</b>
<b>2 NRTI + INSTI</b> ABC/3TC/DTG TAF/FTC veya TDF/FTC + DTG TAF/FTC/EVG/c veya TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC veya TDF/FTC + RAL
<b>2 NRTI + PI/r veya PI/c</b> TAF/FTC veya TDF/FTC + DRV/c veya + DRV/r
<b>ALTERNATİF REJİMLER</b>
<b>2 NRTI + INSTI</b> ABC/3TC + RAL
<b>2 NRTI + NNRTI</b> ABC/3TC + EFV (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) TDF/FTC/EFV
<b>2 NRTI + PI/r veya PI/c</b> ABC/3TC + ATV/c veya + ATV/r (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) TAF/FTC veya TDF/FTC + ATV/c veya ATV/r (Sadece HIV RNA <100.000 kopya/ mL olanlarda) ABC/3TC + DRV/c veya + DRV/r TAF/FTC veya TDF/FTC + LPV/r
<b>DİĞER KOMBİNASYONLAR</b> 3TC + LPV/r RAL + DRV/c veya + DRV/r (Sadece CD4 sayısı >200 hücre/ mm <sup>3</sup> ve HIV RNA <100.000 kopya/mL olanlarda.)

**Tablo 7.** Daha önce tedavi kullanmamış HIV pozitif erişkinler için ilk seçilecek karma rejim, DHHS rehberi (DHSS 2016)

<b>ÖNERİLEN REJİMLER</b>
<b>INSTI Rejimleri</b> DTG/ABC/3TC -sadece HLA-B*5701 negatif hastalarda (AI) DTG + TAF/FTC (AII) veya DTG + TDF/FTC (AI) EVG/c/TAF/FTC (AI) veya EVG/c/TDF/FTC (AI) RAL + TAF/FTC (AII) veya RAL + TDF/FTC (AI)
<b>PI rejimleri</b> DRV/r + TDF/FTC (AI) veya DRV/r + TAF/FTC (AII)
<b>ALTERNATİF REJİMLER</b>
<b>NNRTI + 2 NRTI:</b> EFV/TDF/FTC (BI) EFV + TAF/FTC (BII) RPV/TDF/FTC (BI) veya RPV/TAF/FTC (BII) –Tedavi öncesi HIV RNA < 100000 kopya/mL and CD4 sayısı >200 hücre/mm <sup>3</sup> olanlarda
<b>PI+2NRTI:</b> (ATV/c veya ATV/r) + TDF/FTC (BI) veya TAF/FTC (BII) DRV/c (BIII) veya DRV/r (BII) + ABC/3TC -HLA-B*5701 negatif olanlarda DRV/c + TDF/FTC (BII) veya TAF/FTC (BII)
<b>DIĞER KOMBİNASYONLAR</b>
<b>HIV RNA &lt;100.000 kopya/mL ve HLA-B*5701 negatif ise:</b> ATV/c (CIII) veya ATV/r (CI) + ABC/3TC EFV + ABC/3TC (CI) RAL + ABC/3TC (CII)
<b>TAF, TDF, ABC kullanılmadığında dikkate alınacak rejimler:</b> DRV/r + RAL (BID) (CI) -HIV RNA <100000 kopya/mL and CD4 sayısı >200 hücre/mm <sup>3</sup> olanlarda LPV/r + 3TC (BID) (CI)

Kombinasyonda abakavir yer alacaksa, abakavirle ilişkili hipersensitivite reaksiyonu riskinin değerlendirilmesi için hastalarda HLA-B\*5701 haplotipinin araştırılması önerilmektedir. Ayrıca abakavir kullanımıyla artmış myokard infarktüsü riskini bildiren çalışmalar vardır. Yine lopinavir/r kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan grupta kullanımından kaçınılması gereken ajanlardandır (DHSS 2016, EACS Guidelines Version 8.2 2017, D:A:D Study Groups 2008).

Yaşlılarda, osteoporoz ya da böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek olanlarda, TDF içeren kombinasyonlar yerine TAF içeren versiyonu ile değiştirilmesi önerilmektedir (EACS Guidelines Version 8.2, 2017).

Efavirenz içeren tedavi kombinasyonları, efavirenzin santral sinir sistemi üzerindeki yan etkileri, psikiyatrik semptomları şiddetlendirme potansiyeli ve intihar eğilimiyle ilişkili olabileceği yönündeki bildirimler dikkate alınarak kullanılmalıdır (Molina et al, 2011).

### 2.6.2. Tedavi Takibi

ART'ye başlandığında veya daha önceki tedavi rejimi değiştirildiğinde plazma HIV RNA düzeyine 2-8 hafta sonra bakılması önerilir. Sonrasında ise her üç ayda izlem sürdürülmelidir. ART altındaki hastalar, en az iki yıl boyunca immünolojik olarak stabilize ve viral yükleri sürekli baskılanmış ise 6 ayda bir HIV RNA izlemi yeterlidir. CD4 hücre sayısı, tedaviye başladıktan sonraki ilk iki yıl içinde 3-6 ayda bir izlenmelidir. İki yıllık ART tedavisinden sonra HIV RNA düzeyleri sürekli baskılanmış durumdaysa, CD4 hücre sayısı  $300-500/\text{mm}^3$  ise CD4 sayısının yılda bir izlemi yeterliyken CD4 hücre sayısı  $>500/\text{mm}^3$  ise izlem aralığı opsiyoneldir (DHSS 2016).

HAART, HIV ile enfekte hastalarda viral replikasyonu uzun süre baskılayarak mortaliteyi önemli ölçüde azaltabilir. Fırsatçı hastalıkların önemli ölçüde azaltılmasında yararlı olmasına rağmen, HAART ile tedavi edilen HIV ile enfekte kişilerde, yaşlanmadan bağımsız olarak, malignite, kardiyovasküler hastalık (KVH), metabolik, kemik, böbrek ve karaciğer hastalığı nispeten yüksek insidansa sahiptir (Lifson et al. 2008, Deeks and Phillips 2009). Bulguların büyük kısmı, genel popülasyonda inflamasyonun rol oynadığı tüm bu durumların rutin olarak HAART kullanan HIV enfekte bireylerde, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri haline geldiği fikrini desteklemektedir. HIV enfeksiyonunda bazı inflamatuvar biyobelirteçler, genel popülasyona kıyasla, önemli derecede yükselmiştir. Ayrıca, HIV enfeksiyonu, T hücresi aktivasyonu ve yaşlanmasının hücresel belirteçlerinin artmış ifadesi ile ilişkilidir (Nixon and Landay 2010, Baker et al. 2010, Funderburg et al. 2010, Neuhaus et al. 2010).

HIV enfeksiyonu, aralarında “kronik bağışıklık sistemi aktivasyonu” tarafından yönlendirilen bağışıklık yaşlanmasının da olduğu, genel popülasyondaki yaşlanma ile birçok benzerlik taşır. Bağırsak mikrobiyal translokasyonu kronik immün sistem

aktivasyonu ile ilişkilidir ve muhtemelen sistemik enflamasyona katkıda bulunur ve bunların hepsi HAART sırasında da devam edebilir (Nixon and Landay 2010).

Bazı inflamatuvar veya koagülopatik biyobelirteçlerin yükselmesi, büyük randomize klinik çalışmalarda mortalite ve diğer klinik sonuçlarla bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (Kuller et al. 2008, Boulware et al. 2010, Ledwaba et al. 2009). Bu biyolojik belirteçler, HIV'in yönetiminde kullanılan geleneksel testlerin (ör. CD4 + T hücre sayıları ve HIV RNA) öngörülen değerine katkıda bulunduğu için, tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olma potansiyeline sahiptirler. "Biomarker rehberliğinde" tedavi yapılmadan önce meydana gelebilecek; biyobelirteci azaltan nedenlerin belirlenmesi; müdahale eşiğinin olacağı biomarker testinin validasyonu ve laboratuvarlar arası değişikliklerin belirlenmesi; müdahalenin, HIV'in düzenlenmesinde, hem biyobelirteç hem de klinik son noktayı azalttığına doğrulanması gerekmektedir (Nixon and Landay 2010).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

HIV enfekte bireylerde, farklı bir biyobelirteç olarak, çözünebilir biyobelirteçlerden olduğu belirtilen IP-10'un hastaların takibinde kullanılan viral yük ve CD4 sayısı ile korelasyonunun ve prognozu tahmindeki kullanılabilirliğinin değerlendirilmesini amaçlayan bir araştırma projesi planlandı. Araştırma, Sakarya Üniversitesi (SAÜ) Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından desteklendi ve 06.06.2016 tarih ve 08 sayılı toplantısında onaylandı. Araştırmaya başlamak için SAÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.05.2017 tarih ve 05 sayılı kararı ile onay alındı. Etik kurul ve ilgili bölümler doğrultusunda araştırma düzenlendi.

Araştırma sırasında, kullanılacak örneklerin toplanması ve saklanması basamakları SAÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Araştırma grubunu oluşturmak için, SAÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, çalışma kriterlerine uygun, yeni tanı almış tedavisine henüz başlanmamış veya tedavisine devam edilmekte olan takip hastalarına, hem sözlü olarak hem de aydınlatılmış onam formları ile bilgilendirme yapılmıştır. Onayları alınan toplam 30 hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

#### **Gönüllülerin Araştırmaya dahil edilme kriterleri:**

1. HIV enfeksiyonu tanısı yeni konmuş olan tedavi naif hastalar,
2. HIV/AIDS nedeniyle takip edilmekte olan hastalar,
3. HIV/AIDS dışında başka bir kronik enfeksiyon hastalığı olmayanlar,
4. 18 yaş ve üzeri erişkin hastalar,

5. Çalışma için onamı olan hastalar.

**Gönüllülerin Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:**

1. HIV varlığı doğrulanamayan şüpheli bireyler,
2. HIV/AIDS haricinde HBV, HCV gibi kronik enfeksiyon hastalığı bulunan kişiler,
3. 18 yaş altı pediatrik hastalar,
4. Çalışma için onam vermeyenler.

Yeni tanı almış tedavisine henüz başlanmamış hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin ilerleyen dönemlerinde; tedavisine devam edilmekte olan eski hastalarda ise takipler sırasında, 0-3-6. aylar şeklinde eş zamanlı alınan kan örnekleri kullanılarak, hastalığın progresyonu hakkında erken dönemde fikir verebilen ve bir kemokin olan IP-10 moleküler belirtecinin takipte kullanılan diğer parametreler (CD4 (+) T hücre oranı, viral yük gibi) ile korelasyonları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Araştırma grubundaki katılımcılara ait demografik bilgiler, eşlik eden hastalık varlığı ve bazı laboratuvar verilerine hastane kayıtlarından ulaşılmıştır (bir form aracılığı ile toplanmıştır). Ayrıca sağlıklı bireylerdeki bazal IP-10 düzeyinin görülmesi açısından, herhangi bir kronik ve enfektif hastalığı olmayan, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu (BGOF) okuyup imzalayan, sağlıklı ve erişkin 20 gönüllü birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

**3.1. ÖRNEK TOPLAMA**

Hastalardan standart güvenlik önlemlerine uygun olarak alınan venöz kan numuneleri; HIV viral yük, CD4 (+) T lenfosit oranı ve IP-10 düzeylerinin araştırılması için, eş zamanlı olarak ve sırasıyla; nükleik asit testleri (NAT) ve flow sitometri ve ELISA testi çalışmaları için 2 adet EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüplere, alınarak Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiştir. Laboratuvara kabulü yapılan numuneler, NAT ve IP-10 çalışmaları için, üreticinin önerileri doğrultusunda, uygun devir ve sürede santrifüj edilerek, plazma kısımları



ayrılmış ve hemen çalışmaya alınmıştır. Hemen çalışılması mümkün olmayan durumlarda örnekler, çalışılmaya kadar -80°C’de saklanmıştır.

AIDS’e gidişin takibi açısından önemli olan ve flow sitometri ile değerlendirilen CD4 (+) T hücre oranları hem tedavi naif hastalarda hem de eski hastalarda 0, 3 ve 6. aylarda, rutin laboratuvar çalışmalarından elde edilmiştir. Bunun yanı sıra moleküler testler kullanılarak HIV RNA düzeyleri ve ELISA testi kullanılarak IP-10 düzeyleri hem tedavi naif hastalarda hem de eski hastalarda 0, 3 ve 6. aylarda olacak şekilde, eş zamanlı takip edilmiştir. Elde edilen veriler SPSS programı ile analiz edilerek IP-10’un, takipte kullanılan diğer parametrelerle (CD4 (+) T hücre oranı, HIV RNA düzeyi) korelasyonu ve klinik izlemdeki yararları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2. MOLEKÜLER TEST ÇALIŞMASI**

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların kan örneklerinde, ileri moleküler yöntem olan nükleik asit testi ile HIV-1 viral yük belirlenmiştir. Nükleik asit ekstraksiyonunu ve amplifikasyonunu gerçek zamanlı reverse transkriptaz PCR yöntemlerini kullanarak hedef dizilerin tespitini entegre eden otomatize transkriptaz PCR sistemi ile çalışılmıştır. Bunun için, RT-PCR reaksiyonlarının gerçekleştiği, içinde bu işlemler için gerekli RT-PCR reaktiflerini barındıran tek kullanımlık, hazır bir ticari Xpert HIV-1 Viral Load kiti (Cepheid, Sunnyvale, California), üreticinin talimatları doğrultusunda, kullanılmıştır.

#### **Numenlerin Hazırlanması ve Moleküler Test ile Viral Yükün Belirlenmesi**

1. Çalışmada kullanılan örnekler -80 °C’de saklanmışsa, kullanım öncesi, tamamen çözülüp ısı dengeye gelinceye kadar oda sıcaklığında, 25-35 °C’de bekletilmiştir.
2. 2-8 °C’de saklanan plazma örnekleri kullanıldığında, çalışma öncesinde buzdolabından çıkarılarak ısısının oda sıcaklığı ile dengelenmesi beklenmiştir.
3. Çalışılmaya hazır plazma örnekleri, kullanım öncesi 15 saniye süre ile vortekslenmiştir.

4. Kit içeriğindeki transfer pipeti kullanılarak 1.2 mL (en az 1 mL) plazma örneği kartuşun numune bölümüne aktarılmıştır.
5. Kartuş GeneXpert (Cepheid, USA) cihazına yüklenerek çalışma başlatılmıştır.
6. Sonuçlar GeneXpert Dx sistemi tarafından, ölçülen floresan sinyaller ile otomatik olarak değerlendirilmiştir.

### **3.3. FLOW SİTOMETRİ İLE CD4 T HÜCRE SAYILARININ BELİRLENMESİ**

AIDS'e gidişin takibi açısından önemli olan CD4 (+) T hücre yüzdeleri, flow sitometri cihazında (Beckmann Coulter, California, ABD), CD4 antikorları kullanılarak (CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5, Beckmann Coulter, Ireland, USA), üreticinin talimatları doğrultusunda çalışılarak değerlendirilmiştir. İşlem basamakları;

1. Numaralandırılmış tüplere antikorlar (10 µL) FITC/PE/ECD/PC5/PC7 sırasıyla pipetlenmiştir
2. Üzerlerine 100 µL hücre süspansiyonu eklenmiş ve vortekslenmiştir
3. 15 dakika süre ile oda sıcaklığında karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır
4. Tüplere 500 µL Optilyse C eklenerek vortekslenmiştir
5. 10 dakika süre ile oda sıcaklığında karanlıkta inkübasyona bırakılmıştır
6. Tüplere 500 µL PBS (Isoflow) konulmuş ve vortekslenmiştir
7. 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildikten sonra flow sitometri cihazında okutulmuştur.

### **3.4. ELISA TESTİ İLE IP-10 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

CD4 (+) T hücrelerinden eksprese edilen ve uygun tedavi ile düzeyleri değişen, hastalığın kliniği ve prognozunu ön görmek açısından bir belirteç olan IP-10 tedavi

öncesi ve/veya tedaviye başlanması sonrası 0, 3 ve 6. aylarda periyodik olarak yapılan rutin kontrollerde, üreticinin talimatları doğrultusunda, ELISA testi ile çalışılmıştır. Bunun için;

1. Kullanılacak plazma örnekleri çalışmadan ½ saat önce oda ısısına çıkarılarak erimesi sağlanmış ve kısa vorteks ile homojenize edilmiştir,
2. IP-10 standartları 2000 pg/mL-31.2 pg/mL arası ikişer kat azalan dilüsyonlar şeklinde hazırlanmış ve kuyucuklara 0.1 mL olacak şekilde eklenmiştir. (Kontrol kuyusuna 0.1 mL örnek dilüent solüsyonundan eklenmiştir),
3. Önceden hazırlanmış olan plazma örneklerinden 0.1 mL boş kuyulara ilave edilmiş ve 37 °C’de 90 dk inkübe edilmiştir,
4. İnkübasyon sonrası “Biotinli anti-human CXCL-10 antibody working solution” kuyucuklara 0.1 mL eklenerek 37 °C’de 60 dk inkübe edilmiştir,
5. Pleyt, 0.01M TBS ile (0.3 mL) 3 kez yıkandıktan sonra, “ABC working solution” 0.1 mL eklenerek, 37 °C’de 30 dk inkübe edilmiştir
6. Pleyt, 0.01M TBS ile (0.3 mL) 5 kez yıkanmış ve “TMB color developing agent”tan her kuyuya 90µl eklenerek 37 °C’de 25-30 dk inkübe edilmiştir
7. Son olarak stop solüsyonundan her kuyuya 0.1 mL eklenmiş ve. 30 dk içerisinde mikroyokuyucu okuyucuda okutulmuştur.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Elde edilen veriler SPSS programı ile analiz edilerek; IP-10’un kontrol grubu ile hastalardaki düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığının araştırılması (Mann Whitney U testi); takipte kullanılan diğer parametreler (CD4 T ücre sayısı, HIV RNA düzeyi) ile korelasyonu (Spearman korelasyon analizi) ve klinik izlemdeki yararı açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya HIV tanısı almış, tedavisine henüz başlanmamış 17 ardışık hasta ile son 2 yıl içerisinde tanı almış olup, takip edilmeye başlanmış ve tedavi almakta olan 13 ardışık hasta olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin çoğunluğu erkek cinsiyette (28 Erkek, 2 Kadın) ve yaş aralıkları 22-65 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 35.1 yıl olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise yaşları 20-48 yıl arasında ve ortalaması 32.2 yıl olan, 15 erkek, 5 kadın örneği çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların, hepatit B ve hepatit C enfeksiyonlarına yönelik yapılmış olan testleri negatifti ve HIV enfeksiyonu dışında kronik viral bir rahatsızlıkları gösterilememiştir.

Tedavi naif hastaların viral yük değerleri 1590-2.500.000 kopya/mL aralıkta iken; tedavi almakta olan hastaların viral yükleri, genel olarak, analitik ölçüm aralığında saptanamazken (negatif), bir hastada 146.000 kopya/mL, bir hastada 84.800 kopya/mL ve bir hastada 209 kopya/mL olarak belirlenmiştir. Hastaların CD4 sayılarının 12-828/mm<sup>3</sup> aralığında değişmekte olduğu ve HIV enfeksiyonu ile uyumlu olarak CD4/CD8  $\leq 1$  olacak şekilde, oranda tersine dönüş olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, beklenildiği gibi, tedavi alan hastalarda CD4 sayısında artış ile CD4/CD8 oranında düzelme olduğu görülmüştür.

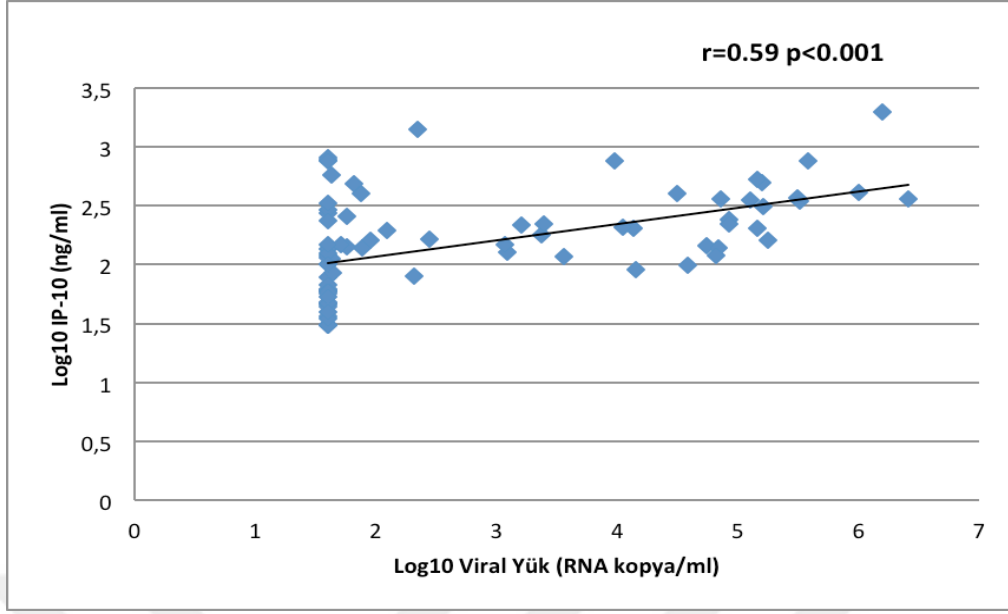
Hastaların IP-10 plazma konsantrasyonlarının ölçümünde tüm katılımcıların plazma IP-10 konsantrasyonu ortalaması 344 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Tedavi almamış olan grup (ilk kan örneklerinde) ve tedavi alan gruplara ait IP-10 değerleri ortalaması ise sırasıyla 422 ng/mL ve 210 ng/mL iken, kontrol grubunun IP-10 değerleri ortalaması 68 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Hastaların çalışılan test sonuçları Tablo 8'de görülmektedir.

**Tablo 8.** Hastalara ait veriler

Hasta	Yaş	CD4 %	CD4 sayı (mm <sup>3</sup> )	Viral yük	IP-10
1	40	23.9	501	55.000	146
		22.8	508	38.400	97,3
		27.1	596	Neg	31
2	34	21.1	413	146.000	202
		32.1	468	69.800	138
		33.3	502	40	45,3
3	23	17.3	287	127.000	352
		19.9	294	66	495
		25.4	421	40	297
4	24	22.7	785	3.660	117
		26.9	1014	40	116
		30.7	1114	40	46,7
5	34	14.1	176	179.000	161
		17.2	359	44	85,4
		26.1	561	40	60,1
6	25	18.7	458	1.570.000	2000
		19.6	519	217	1420
		26.1	707	Neg	808
7	33	11.1	223	31.500	396
		15.6	477	40	274
		14.7	363	40	60,1
8	32	13.6	329	306.000	374
		16.6	474	11200	211
		19.6	517	1180	149
9	47	7.9	115	162.000	307
		9.6	162	2320	178
		12.8	185	278	165
10	20	20.6	768	13.400	205
		25.2	975	Neg	58,7
		24.9	637	Neg	56
11	48	1.3	17	72.200	361
		3.6	73	1.220	129
		3.8	50	322.000	343
12	23	6.5	50	9.600	754
		14.4	167	75	397
		17.1	184	40	331
13	34	19.7	380	160.000	501
		24.4	527	58	141
		26.9	381	43	572
14	23	25.3	457	85000	240
		34.4	509	Neg	44
		38.3	608	Neg	31
15	40	5.4	12	14.000	92
		11.2	108	2.590.000	361
		4.2	12	1.000.000	410
16	40	7.7	106	1590	219
		9.0	131	78	138
		10.9	164	43	112
17	22	33.4	387	379.000	750
		30.7	528	Neg	101
		36.8	857	Neg	31
18	35	9.3	188	40	257
		10.6	414	90	162
		11.7	394	40	234
19	23	38.9	828	40	31
		37.5	761	Neg	35,9
		42.2	1010	Neg	58,7
20	31	20.9	399	40	62
		27.0	704	Neg	48
		28.5	578	40	53,4
21	50	42.9	370	40	769
		40.2	992	40	68,1
		42.1	1060	40	34,6
22	65	10.0	233	146.000	527
		14.7	341	2.470	223

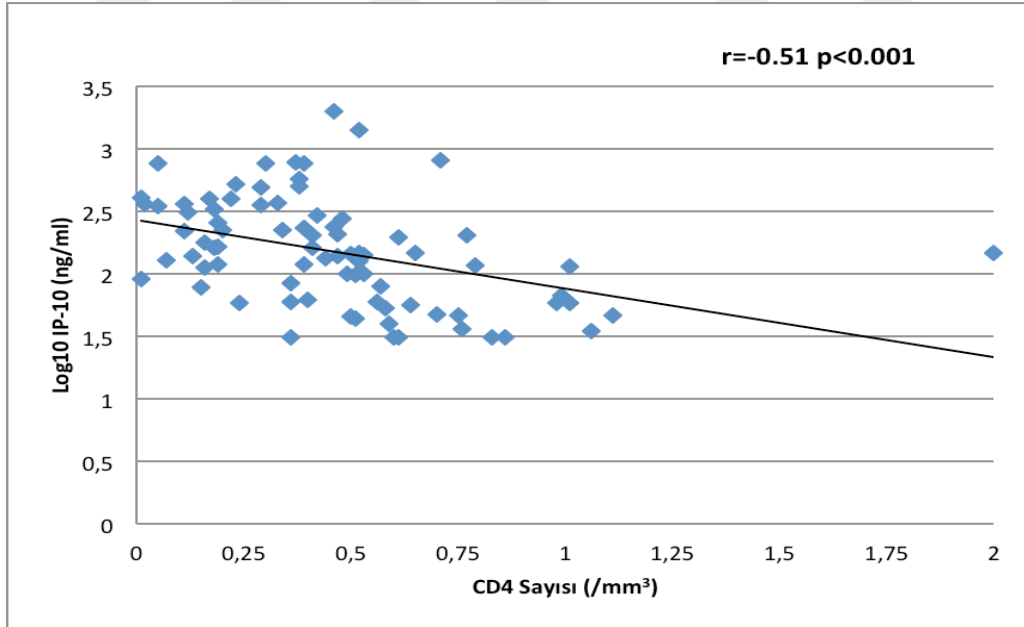
		16.5	610	123	194
23	36	25.5	362	Neg	31
		31.8	185	Neg	119
		17.6	302	Neg	750
24	35	38.2	569	209	80,1
		33.0	650	51	148
		30.3	518	40	126
25	40	23.9	745	40	46,7
		17.7	438	40	136
		25.8	593	40	39,9
26	29	16.6	197	84.800	223
		25.4	393	66.400	119
		30.1	487	40	101
27	62	9.3	153	40	77,4
		10.1	238	40	58,7
		10.1	200	40	149
28	49	11,0	95	40	208
		27,4	934	40	114
		27,9	697	40	119,5
29	48	7,9	115	40	276
		9,6	162	40	222,7
		12,8	185	40	216
30	67	15,4	485	40	142
		23,5	667	40	46,4
		27,0	856	40	34

Hasta ve kontrol grubu IP-10 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0.006**). IP-10 değeri ortalaması tedavi naif hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, tedavi altındaki hastalarda tedavi naif olanlara göre daha düşük olsa da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0.005**). Bununla birlikte, tedavi almamış grubun IP-10 değerlerinin ortalaması kontrol grubunun IP-10 değerleri ortalamasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**p=0.004**). CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup> altı olan hastaların IP-10 değerleri ortalaması ile 500/mm<sup>3</sup> üstü olan hastaların IP-10 değerleri ortalaması karşılaştırıldığında CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup> altı olan hastalarda IP-10 değeri 0 ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (**sırasıyla, p= 0.009 ve p= 0.036**).



**Şekil 8.** IP-10 ve viral yük korelasyonu

Toplam 90 adet ölçüm için yapılan Spearman korelasyon testi sonuçlarına göre IP-10 ile viral yük değerleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r= 0.59$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 8).



**Şekil 9.** IP-10 ve CD4(+) T hücreleri arasındaki korelasyon

Bununla birlikte IP-10 değerleri ile CD4 hücre sayısı karşılaştırıldığında negatif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r= -0.51$ ,  $p<0.001$ ) (Şekil 9).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kontrol altında tutulamayan kronik enfeksiyonlar (örneğin HIV-1 enfeksiyonu) kalıcı ve sürekli oluşan immün yanıtlar ve ilerleyen immünpatolojiler ile ilişkilendirilmektedir. Bu süreçler edinilmiş ve adaptif immün aktivasyon ile ilgili çözünür belirteçlerin ortaya çıkmasına, hücre ölümüne ve dokunun yapısının bozulmasına neden olurlar. Akut HIV-1 enfeksiyonu sırasında gerçekleşen olaylar hastalığın sonraki seyri açısından önemli olabilir. Akut enfeksiyondaki sitokin fırtınası esnasında bağışlık sistemi, virüs üremesine ve rezervuar oluşumuna yardımcı veya engel olacak şekilde işlev görebilen çok sayıda sitokin üretir (Leeansyah et al, 2013).

Bunlardan biri olan IP-10 monosit, lökosit ve endotelial hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar bir kemokindir. IFN-gama ve TNF'ye yanıt olarak üretilir ve IFN-gama sinyal yolağı ile ilişkilidir. CXCR3 sinyal ailesinin üyesi olan IP-10'un (CXCL10), diğer aile üyeleri CXCL9 ve CXCL11 ile birlikte asıl fonksiyonları immün hücreleri inflamatuvar bölgelerde toplamaktır. Bununla birlikte, persistan IP-10 maruziyetinin T hücre çoğalmasında ve CD4 ve CD8 T hücrelerinde azalmaya yol açtığı, T hücre fonksiyonlarını inhibe ettiği gözlenmiştir. Aynı zamanda yüksek IP-10 seviyeleri HIV plazma viral yükü ile koreledir ve hızlı hastalık progresyonunun göstergesidir. ART başlamadan önceki erken HIV-1 enfeksiyonunda belirteç olabilir. Yüksek IP-10 düzeylerinin insan T hücre fonksiyonlarını baskılamasının enfekte olguların ART'ye yanıtında etkisi olabileceği bildirilmiştir (Ramirez et al. 2014). Araştırmacılar, Fiebig stage III, IV ve V (HIV'in akut dönemini kapsamaktadır) süresince IP-10'un yüksek düzeylerinin enfeksiyonun başlangıcından sonraki 2 yıl düşük CD4 hücre sayısı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum IP-10'un hastalık progresyonunda akut dönemde kullanışlı bir belirteç olabileceğini



desteklemektedir (Leeansyah et al, 2013). Primer HIV-1 enfeksiyonlu hastaların tamamına yakınında, tedaviye ara vermiş olanlar, kronik tedavi almamış HIV-1 enfeksiyonlular ve kronik tedavi edilmiş HIV enfeksiyonlu bireylerde plazma IP-10 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Simmons et al, 2013).

Yapılan bu çalışmada HIV enfeksiyonu tanısını yeni almış ve henüz tedavisine başlanmamış 17 ardışık hasta ile HIV enfeksiyonu nedeniyle takip edilmekte olan 13 ardışık hastada IP-10 düzeyleri HIV viral yükü ve CD4 hücre sayısı ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda tüm hastaların ilk kan örneklerindeki (0. ay) IP-10 değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (**p=0.006**). Gray CM ve ark.nın yaptıkları çalışmada, HIV hasta grubu ile kontrol grubu arasında IP-10 değerleri açısından anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (Gray et al, 2013). Farklı bir çalışmada ise Mhandire K ve ark. da HIV hastaları ve kontrol grubunun IP-10 değerlerini karşılaştırdıklarında hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Amerika’da Ramirez LA ve ark.’larının çalışmasında da HIV-1 ile enfekte ve tedavi alan kişilerde enfekte olmayanlara göre IP-10 düzeyi yüksek bulunmuştur (Ramirez et al. 2014). Bununla birlikte, tedavi almakta olan hastaların sıfırıncı ayda alınan ilk kan örneklerine ait IP-10 değerleri ortalaması (210 ng/mL), tedavi naif hastaların ilk kan örneklerine ait IP-10 değerleri ortalaması (422 ng/mL) ile karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta IP-10 düzeyleri daha düşük bulunmuş fakat kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir (**p=0.005**). Bu durum viral süpresyona bağlı azalmış inflamasyon ile uyumlu olarak düşünülmüştür. Gray CM ve ark.nın çalışmasında, benzer şekilde, tedavi almakta olan hastaların IP-10 değerleri ortalamasının kontrol grubu IP-10 değerleri ortalamasına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması inflamatuvar sinyallerin tamamen ortadan kaldırılmadığının bir göstergesidir (Gray et al, 2013).

Gray CM ve ark. HIV enfekte kişilerde, IP-10 ile viral yük arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (Gray et al, 2013). Lee SY ve ark. Kore’de HIV hastalarında yaptıkları çalışmada, erken HIV-1 enfeksiyonunda, IP-10’nun viral yük ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (Lee et al, 2015). Mhandire K ve ark.nın yaptıkları çalışmada da, tedavi edilmemiş HIV hastalarında viral yük ile IP-

10 arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Mhandire et al, 2017). Çalışmamızda ise, toplam 90 adet ölçüm için yapılan Spearman korelasyon testi sonuçlarına göre IP-10 ile viral yük değerleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**r= 0.59, p<0.001**).

Bununla birlikte Gray CM ve ark. çalışmalarında IP-10 değerleri ile CD4 hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptamadıklarını belirtirken, bizim çalışmamızda, negatif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon belirlenmiştir (**r= -0.51, p<0.001**). Mhandire K ve ark. da IP-10 düzeyleri ile CD4 sayıları arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir (Mhandire et al, 2017). Jiao ve ark.ları ise, yaptıkları çalışmada 26 sitokin arasından sadece IP-10'unun hastalık progresyonu ile daima korele olduğunu bulmuşlar ve yüksek IP-10 düzeylerinin, enfeksiyon başlangıcından sonra 2 yıl, Fiebig stages III, IV ve V süresince düşük CD4 hücre sayısı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (Jiao et al, 2012).

Plazma örneklerinde immün aktivasyonun çözünür belirteçleri, hücrel belirteçlerden daha kolay ölçülebilir olduğundan, HIV-1 hastalığının progresyonunu öngörmek için CD4 sayıları ve viral yük ile karşılaştırarak belirteç olarak araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olmakla birlikte, yapılan yayınlarda, özellikle erken dönem HIV-1 hastalarındaki IP-10 düzeylerinin, CD4 düzeyleri ve viral replikasyon ile yakından ilişkili olduğu, özellikle viremi için bir gösterge olabileceği bildirilmiştir. Antiretroviral tedaviye yanıt da dahil olmak üzere, özellikle viremideki değişiklikleri izlemde daha pahalı viral yük ölçümlerine bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. HIV ile IP-10 arasındaki biyolojik ilişki tam açık olmamakla birlikte, IP-10 konakçı lökositlerinde viral replikasyon ve TNF $\alpha$  ve IFN $\gamma$  aktivasyonunun direkt etkisi ile salgılanmaktadır. Bu ilişkinin bir sonucu olarak, IP-10'un viral yükün bir göstergesi olarak hasta başı test şeklinde kullanılabilme imkanı olabilir. Bu yönde hızlı ve güvenilir testler geliştirilebilirse, büyük merkezlere örnek gönderme ihtiyacını azaltma potansiyeline sahiptir.

## 6. ÖZET

Kazanılmış immun yetmezlik sendromuna (AIDS) neden olan HIV (Human immunodeficiency virus) günümüzde dünya genelinde en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Akut enfeksiyondaki sitokin fırtınası esnasında üretilen bazı sitokinler, sonraki klinik gelişme için biomarker adayları olarak görülebilir. IFN- $\gamma$  inducible protein 10'un (IP-10), enfeksiyon başlangıcından 2 yıl sonraki düşük CD4 hücre sayıları ile güçlü ilişki göstermesi hastalık seyri açısından kullanışlı bir akut faz biomarker'ı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, IP-10, tedavi öncesi ve/veya tedavinin ilerleyen dönemlerinde, rutin kontrollerde izlenerek CD4 hücre sayısı ve viral yük ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu okuyup imzalayan 30 hastadan (0-3-6. aylarda) ve 20 sağlıklı gönüllüden alınan venöz kan numuneleri, flow sitometri, nükleik asit testleri (NAT) ve ELISA testi çalışmaları için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilerek çalışmaya alınmış, veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir. Hastaların IP-10 konsantrasyonu ortalaması 344 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Tedavi almamış olan grup ve tedavi alan gruplara ait IP-10 değerleri ortalaması sırasıyla 422 ng/mL ve 210 ng/mL, kontrol grubunun IP-10 değerleri ortalaması ise 68 ng/mL olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu IP-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0.006**). IP-10 ile viral yük değerleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (**r= 0.59, p<0.001**); IP-10 ile CD4 hücre sayısı karşılaştırıldığında negatif yönlü, orta düzeyde (**r= -0.51, p<0.001**) anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yapılan yayınlarda, erken dönem HIV-1 hastalarındaki IP-10 düzeylerinin, CD4 düzeyleri ve viral replikasyon ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Viremideki değişiklikler ve antiretroviral tedaviye yanıtı izlemde daha pahalı viral yük ölçümlerine bir alternatif ya da destek olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** AIDS, biomarker, HIV, IP-10, sitokin

## 7. SUMMARY

### **Prediction Tests for Immunodeficiency Processes in HIV-Positive Cases**

HIV (human immunodeficiency virus), causing acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), is one of the most important health problems in the world. Certain cytokines produced during the cytokine storm in an acute infection can be biomarker candidates. The strong association of IFN- $\gamma$  inducible protein 10 (IP-10) with low CD4 cell numbers suggests that it can be an acute phase biomarker. In this study, IP-10 was monitored at routine controls during pre-treatment and/or in subsequent phases of treatment, and its correlation with CD4 cell count and viral load was assessed. Venous blood samples, taken from 30 patients (at 0-3-6 months), and 20 healthy volunteers, were sent to the Laboratory for flow cytometry, nucleic acid tests (NAT) and ELISA tests. The mean IP-10 concentration of patients was 344 ng/mL, and these values for the untreated, treated and control groups were 422 ng/mL and 210 ng/mL and 68 ng/mL respectively. A statistically significant difference was found between the IP-10 values of the patient and control groups (**p=0.006**). There was a significant, positive and moderate relation between IP-10 and viral load values (**r= 0.59, p<0.001**), while there was a significant, negative and moderate relation between IP-10 and CD4 cell count (**r= -0.51, p<0.001**). IP-10 levels in early HIV-1 patients, which are shown to be closely related to CD4 levels and viral replication, may be an alternative or support to more expensive viral load tests in monitoring viremia changes and response to antiretroviral treatment.

**Key Words:** AIDS, biomarker, cytokine, HIV, IP-10

## KAYNAKLAR

1. Alpsar D. (2011). HIV-1 Pozitif Eşcinsellerde Virus Tiplendirmesi Ve Direnç Belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T. C. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
2. Anonymous. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992; 18; 41(RR-17): 1-19.
3. Aslan FG, Altındış M. HIV'in güncel tanı algoritmi ve gelişen korunma yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2017; 47(2): 47-60.
4. Association of Public Health Laboratories. Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/22423> (Erişim Tarihi: 16.01.2017).
5. Baker J, Ayenew W, Quick H, et al. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infectious Dis* 2010; 201:285– 292. [PubMed: 19954384]
6. Barkay O. (2017). Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Tarafından Takip Edilmiş HIV/AIDS Olgularının İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
7. Başaran N. HIV enfeksiyonunun Doğal Seyri. In: Ünal S, Tümer A, eds. Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2016; 95-109.
8. Bayraktar B. HIV-Virüsün genel özellikleri. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9(1): 1-5.
9. Bentsen C, McLaughlin L, Mitchell E, et al. Performance evaluation of the Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA, a 4th generation HIV assay for the simultaneous detection of HIV p24 antigen and antibodies to HIV- 1 (groups M and O) and HIV-2 in human serum or plasma. *J Clin Virol* 2011, 52: 57-61.

10. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, 2015 (2016 interim update). London: British HIV Association. (Erişim Tarihi:18.03.2017).  
<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>
11. Boulware D, Huppler Hullsiek K, Puroton C, et al. Higher levels of D-dimer, C-reactive protein (CRP), hyaluronic acid and IL-6 before initiation of antiretroviral therapy (ART) are associated with increased risk of AIDS or death among ART-naïve patients with a good virologic response to initial ART. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, CA, USA. 2010.
12. Centers for Disease Control and Prevention Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf> (Erişim Tarihi: 16.01.2017)
13. Cornelissen CN, Fisher BD, Harvey RA. (Eds), (2013) Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. p. 293-308.
14. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016. Geneva: World Health Organization (Erişim Tarihi:18.03.2017).  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf)
15. Curran JW, Jaffe HW. AIDS: the Early Years and CDC's Response. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Morb Mortal Wkly Rep (MMWR). 2011; 60(04): 64-69.
16. Currier J. Epidemiology of cardiovascular disease and risk factors in HIV-infected patients. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2017. [Erişim Tarihi: 13.03.2017].  
<http://www.uptodateonline.com>
17. D:A:D Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study, a multicohort collaboration. *Lancet*, 2008; 371: 1417-26.
18. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012; 26(10): 1205-13.

19. de Vincenzi I, and the Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 171–80.
20. Deeken JF, Pantanowitz L. HIV infection and malignancy: Epidemiology and pathogenesis. In: Dezube BJ, ed. UpToDate, 2015. (Erişim Tarihi: 13.03.2017). <http://www.uptodateonline.com>.
21. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009;338:a3172. [PubMed: 19171560].
22. Del Rio C, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1483-502.
23. Dorak MT, Tang J, Penman-Aguilar A, *et al*. Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. *Lancet*. 2004; 363(9427): 2137- 9.
24. Dökmetaş İ, Hamdi AA. HIV epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016; 9(1): 6-11.
25. Elbeik T, Alvord WG, Trichavaroj R, de Souza M, Dewar R, Brown A. *et al*. (2002) Comparative analysis of HIV-1 viral load assays on subtype quantification: Bayer Versant HIV-1 RNA 3. 0 versus Roche Amplicor HIV-1 Monitor version 1. 5. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 29: 330-39.
26. Ergünay K. HIV: Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. İç: Ünal S, Tümer A, eds. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS* 3th ed. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014; 19-33.
27. Ergünay K. HIV Moleküler Biyoloji ve Replikasyon. In: Ünal S, Tümer A, eds. *Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS Kitabı*. 4. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016; 19-31.
28. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 8.2, 2017. Brussels: European AIDS Clinical Society. (Erişim Tarihi:18.03.2017). [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf).

29. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Butto S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):5-14.
30. Fidler S, Fox J, Porter K, Weber J. Primary HIV infection: to treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21(1): 1-7.
31. Figueroa C, Johnson C, Verster A, Baggaley R. Attitudes and acceptability on HIV self-testing among key populations: A literature review. *AIDS Behav* 2015; 19:1949-65.
32. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010; 115:161–167. [PubMed: 19828697] This study examines the induction of cell surface monocyte TF expression by LPS and its association with sCD14 and D-dimer.
33. Gilbert PB, McKeague IW, Eisen G, Mullins C, Guéye-NDiaye A, Mboup S, et al. Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal. *Stat Med*. 2003; 22(4): 573–93.
34. Giri Setty MKH, Hewlett IK. Point of care technologies for HIV. *Hindawi Publishing Corporation AIDS Research and Treatment* 2014 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/497046>.
35. Gray CM, Hong HA, Young K, Lewis DA, Fallows D, Manca C, Kaplan G. Plasma interferon-gamma-inducible protein 10 can be used to predict viral load in HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jul 1;63(3):e115-6. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182930ea8.
36. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8:125–131.
37. Griffith BF, Campbell S, Caliendo AM. Human immunodeficiency viruses. *In: Versalovic J, Carroll KC, Guido F, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, eds. Manual of Clinical Microbiology*. 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: ASM Press, 2011; 1302-22.
38. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 2016. Maryland: Department of Health and Human Services (DHHS). (Erişim Tarihi: 18.03.2017).



39. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
40. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. (2013) Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 919. [http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv\\_aids\\_tani\\_tedavi\\_rehberi\\_2013.pdf](http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/bulasici-hastaliklar-db/hiv_aids_tani_tedavi_rehberi_2013.pdf) (Erişim Tarihi: 05.11.2017).
41. Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, et al. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med* 2012; 366: 1275–86.
42. Haynes BF, McElrath MJ. Progress in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8: 326–32.
43. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995; 373(6510): 123.
44. Hoffmann C, Rockstroh JK. (2012). HIV 2012/2013. *Medizin Fokus Verlag*. <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf> (Erişim Tarihi: 05.11.2017).
45. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43699/1/9789241595629\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43699/1/9789241595629_eng.pdf). (Erişim Tarihi: 05.11.2018).
46. <http://depts.washington.edu/hivaids/arvrx/case2/discussion.html>.
47. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/verilerAralik2016.pdf>
48. [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV\\_deaths\\_2016.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_deaths_2016.png)
49. <http://www.onlinebiologynotes.com/hiv-aids-replication-pathogenesis-clinical-manifestation-lab-diagnosis/>
50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/> (Erişim Tarihi: 05.11.2017)
51. <http://www.thsk.gov.tr/component/k2/353-istatiksel-veriler/bulasici-hastaliklar-daire-baskanligi-istatiksel-veriler.html> (Erişim Tarihi: 05.11.2018)
52. [http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?10/34/10793?source=related\\_link](http://ultra-medica.net/Uptodate21.6/contents/UTD.htm?10/34/10793?source=related_link). (Erişim Tarihi: 05.11.2017).
53. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>. (Erişim Tarihi: 05.11.2017].
54. Jiao Y, Zhang T, Wang R, et al. Plasma IP-10 is associated with rapid disease progression in early HIV-1 infection. *Viral Immunol* 2012; 25: 333–7.

55. Karon JM, Buehler JW, Byers RH. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons United States. 1992-1994. *MMWR Recomm Rep.* 1992; 41(RR-18):1.
56. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 726–32.
57. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5:e203. [PubMed: 18942885]
58. Ledwaba, L.; Maja, P. the Phidisa Predictors of Mortality Substudy Team. Pre-ART plasma levels of inflammatory and coagulation markers are strong predictors of death after commencing ART in a South African cohort with advanced HIV infection. 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; Cape Town, South Africa. 2009.
59. Lee SY, Chung YS, Yoon CH, Shin Y, Kim S, Choi BS, Kim SS. Interferon-inducible protein 10 (IP-10) is associated with viremia of early HIV-1 infection in Korean patients. *J Med Virol.* 2015; 87(5): 782-9.
60. Leeansyah E, Malone DF, Anthony DD, Sandberg JK. Soluble biomarkers of HIV transmission, disease progression and comorbidities. *Curr Opin HIV AIDS* 2013; 8(2): 117-24.
61. Li G, Clercq E. HIV genome-wide protein associations: a review of 30 years of research. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2016; 80(3): 679-731.
62. Lifson AR, Belloso WH, Carey C, et al. Determination of the underlying cause of death in three multicenter international HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2008; 9:177–185. [PubMed: 18547904].
63. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet.* 2014; 384(9939): 258-271.
64. Mashiba M, Collins KL. Molecular mechanisms of HIV immune evasion of the innate immune response in myeloid cells. *Viruses* 2013; 5(1): 1-14.
65. Mbachu II, Udigwe G, Joseph I, et al. The evaluation of accuracy of serial rapid HIV test algorithm in the diagnosis of HIV antibodies among pregnant women in south east Nigeria. *BMC Res Notes* 2015; 8:557.

66. Mhandire K, Mlambo T, Zijenah LS, Duri K, Mateveke K, Tshabalala M, et al. Plasma IP-10 concentrations correlate positively with viraemia and inversely with CD4 counts in untreated HIV infection. *The Open AIDS Journal*. 2017; 11: 24-31.
67. Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV infected individuals: Clinical implications of understanding immune control of HIV. *JAMA*. 2010; 304 (2): 194-201.
68. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 223-48.
69. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*, 2011; 378 (9787), 238-246.
70. Moyo S, Wilkinson E, Novitsky V, et al. Identifying Recent HIV Infections: From Serological Assays to Genomics. *Viruses* 2015 23; 7(10): 5508-24.
71. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010; 201:1788–1795. [PubMed: 20446848]
72. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(6): 498-503.
73. Noah C. HIV testing. In: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. *HIV 2015/16*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015: 15-21.
74. Özbal Y. HIV-1 infeksiyon patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007; 29(3): 228-234.
75. Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS ONE* 2010; 5:e11581.
76. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Acute HIV Consortium. J Infect Dis*. 2004; 189 (10): 1785.
77. Price RW. HIV-associated neurocognitive disorders: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Barlett JG, ed. *UpToDate*, 2015. (Erişim Tarihi: 13.03.2017). <http://www.uptodateonline.com>.

78. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA*. 1997; 278:58.
79. Rajarapu G. Genes and Genome of HIV-1. *J Phylogen Evolution Biol*. 2014; 2(1): 126. doi: 10.4172/2329-9002.1000126.
80. Ramirez LA, Arango TA, Thompson E, Naji M, Tebas P, Boyer JD. High IP-10 levels decrease T cell function in HIV-1-infected individuals on ART. *J Leukoc Biol*. 2014; 96(6): 1055-63.
81. Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007, 120: e1547-e1562.
82. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al, and the MOPH- TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009; 361: 2209–20.
83. Rockstroh JK. Section 1: The Basics, Part 1: Introduction. *In*: Hoffmann C, Rockstroh JK eds. *HIV 2015/2016*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2015; 2-14.
84. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen MS. How can we better identify early HIV infections? *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10:61-8.
85. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 Infection. *In*: Hoffmann CR, Rockstroh JK, eds. *HIV 2012/2013*. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012; 20-43.
86. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013; 8(12): e81355.
87. Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. *In*: Bartlett JG, ed. *UpToDate*, 2013. <http://www.uptodateonline.com> (Erişim Tarihi: 13.03.2017).
88. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8): 613.
89. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years-- United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 5; 57

(RR-10): 1-12.

90. Schüpbach J. The Human Retroviruses Human Immunodeficiency Virus and Human T-Lymphotropic Retrovirus. In: Clinical Virology Manuel (eds: Specter S, Hodinka RL, Young SA, Wiedbrauk DL) 2009; Washington, ASM Press.

91. Shafiee H, Wang S, Inci F, et al. Emerging technologies for point-of-care management of HIV infection. *Annu Rev Med* 2015; 66:387-405.

92. Sierra, S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol.* 2005; 34(4): 233-44.

93. Simon V, Ho D, Karim QA. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet.* 2006; 368: 489-504.

94. Simmons RP, Scully EP, Groden EE, Arnold KB, Chang JJ, Lane K, Lifson J, Rosenberg E, Lauffenburger DA, Altfeld M. HIV-1 infection induces strong production of IP-10 through TLR7/9-dependent pathways. *AIDS.* 2013; 27(16): 2505-2517.

95. Spivak AM, Sydnor ER, Blankson JN, Gallant JE. Seronegative HIV-1 infection: a review of the literature. *AIDS* 2010; 1407-1414.

96. Sterling TR, Chaisson RE. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (including the acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases) In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1541-57.

97. Sundquist IW, Krausslich HG. HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2: a006924.

98. Tsibris AM, Hirsch MS. Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Bennett J, Dolin R, Blaser M, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015; 1622-41.

99. Turner BG and Summers MF. Structural Biology of HIV. *J Mol Biol* 1999, 285:1-32.

100. Tümer A. (2016) HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM).

101. Uzun N. HIV enfeksiyonunun doğal seyri ve klinik özellikleri. *Türkiye*

*Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi*. 2016; 9(1): 17-21.

102. UNAIDS. Women Out Loud: How Women Living with HIV Will Help the World End AIDS. Geneva: UNAIDS, 2012.

103. UNAIDS. (2012) Global Report 2012: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva: UNAIDS.

104. UNAIDS Global AIDS Update, 2016. Geneva: Joint United Nations programme on HIV/AIDS (UNAIDS).

105. UNAIDS. (2012) UNAIDS World AIDS Day Report 2012. Geneva: UNAIDS.

106. Ünal S, Özkaya G. Edinsel (Kazanılmış) İmmün Yetmezlik Sendromu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (edt). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008: 681-723.

107. Weinberg M. Bone and calcium disorders in HIV-infected patients. In: Barlett JG, ed. UpToDate, 2016. (Erişim Tarihi: 13.03.2017). <http://www.uptodateonline.com>.

108. WHO. WHO 2015 Consolidated guidelines on HIV testing services. Retrieved From. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>

109. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html> (Erişim Tarihi: 05.11.2017).

110. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS Fact sheet. Updated November 2017. Retrieved From. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/> (Erişim Tarihi: 05.11.2017)

111. Yılmaz G, Midilli K, Human immunodeficiency virus In; Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları Ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri, 2008.

112. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 1988; 391:594-97.

## ÖZGEÇMİŞ

### A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : Ferhat Gürkan Aslan

Doğum tarihi : 29.12.1980

Yabancı dil bilgisi : İngilizce

Görev yeri : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı

E-posta adresi : ferhatgurkan33@hotmail.com

Telefon : 0 543 291 2980

### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz : Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz : 2005

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz : Araş. Gör. Dr.

### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Yozgat Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Viroloji Bilim Dalı

### D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: -

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: -

#### **E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI**

El yazısıyla adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak):

İmza:

